

審議結果報告書

令和 5 年 3 月 8 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] ドブテレット錠20mg
[一 般 名] アバトロンボパグマレイン酸塩
[申 請 者 名] Swedish Orphan Biovitrum Japan株式会社
[申請年月日] 令和4年3月30日

[審 議 結 果]

令和5年3月3日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

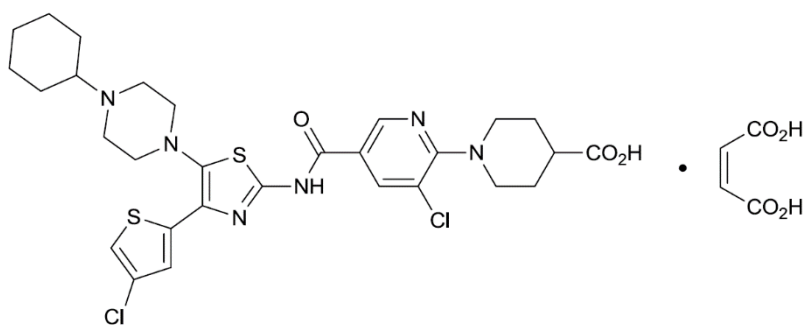
令和5年2月8日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] ドブテレット錠 20 mg
[一 般 名] アバトロنبオパグマレイン酸塩
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和4年3月30日
[剤形・含量] 1錠中にアバトロنبオパグマレイン酸塩をアバトロنبオパグとして20 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式： $C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量： 765.73

化学名：

（日 本 名） 1-(3-クロロ-5-[[4-(4-クロロチオフェン-2-イル)-5-(4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)-1,3-チアゾール-2-イル]カルバモイル}ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボン酸 一マレイン酸塩

（英 名） 1-(3-Chloro-5-[[4-(4-chlorothiophen-2-yl)-5-(4-cyclohexylpiperazin-1-yl)-1,3-thiazol-2-yl]carbamoyl]pyridin-2-yl)piperidine-4-carboxylic acid monomaleate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第二部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性肝疾患患者における観血的手技前の血小板減少症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、血栓症・血栓塞栓症の発現状況、重度の肝機能障害を有する患者における安全性、再投与時の安全性等について、さらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

[用法及び用量]

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を1日1回、5日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が 40,000/ μ L 未満：60 mg

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告（1）

令和4年12月2日

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

申請品目

- [販 売 名] ドブテレット錠 20 mg
[一 般 名] アバトロンボパグマレイン酸塩
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和4年3月30日
[剤形・含量] 1錠中にアバトロンボパグマレイン酸塩をアバトロンボパグとして20 mg 含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

[申請時の用法・用量]

通常、成人には、観血的手技前までに測定した血小板数が40,000/ μ L以上50,000/ μ L未満の場合はアバトロンボパグとして40 mgを1日1回、5日間連続して食後に服用すること。なお、観血的手技前までに測定した血小板数が40,000/ μ L未満の場合は、アバトロンボパグとして60 mgを服用する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	15
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	22
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	36
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	69
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	70

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本薬は、山之内製薬株式会社（現アステラス製薬株式会社）により創製された経口投与可能な低分子の TPO 受容体作動薬である。本薬は、TPO 受容体を介して、内因性 TPO のシグナル伝達系の一部を活性化することにより、造血幹細胞の増殖並びに巨核球への分化及び成熟を促進し、その結果として血小板産生を促進すると考えられる。

海外では、本薬の臨床開発は AkaRx 社により 20 年より開始され、20 年にエーザイ株式会社、20 年に Dova Pharmaceuticals 社、20 年に Swedish Orphan Biovitrum AB 社に引き継がれた。本薬は、2018 年 5 月に米国、2019 年 6 月に欧州で待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に係る効能・効果で、2019 年 6 月に米国、2021 年 1 月に欧州で既存治療で効果不十分な慢性免疫性血小板減少症に係る効能・効果で承認され、2022 年 11 月現在、欧米を含む 8 つの国又は地域で承認されている。

本邦では、20 年からエーザイ株式会社により本薬の臨床開発が開始され、今般、申請者により、国際共同第Ⅲ相試験成績等に基づき、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を申請効能・効果として医薬品製造販売承認申請がなされた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、解離定数、分配係数、pH、熱挙動、吸湿性及び結晶多形について検討されている。原薬には、4 種類の結晶形（ 、 及び 並びに ）が認められているが、実生産で用いる製造方法では のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、UV/VIS、IR、NMR（¹H-、¹³C-NMR）、MS、粉末 X 線回折測定法及び熱重量－示差走査熱量測定法により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、 、 、 及び を出発物質として 工程により合成される。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表1）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定

表1：原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
粒度分布	製造方法、規格及び試験方法
結晶多形	製造方法、規格及び試験方法
残留溶媒	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として 工程が設定されている。また、重要中間体として、 、 及び が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（IR、粉末 X 線回折測定法）、純度試験〔類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC）〕、水分、強熱残分、微生物限度、マレイン酸含量（HPLC）、粒度及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

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

表 2：原薬の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験①	実生産スケール	25℃	60%RH	LDPE・LLDPE 袋＋アルミニウム ^a 袋	72 カ月
加速試験①	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月
長期保存試験②	実生産スケール	25℃	60%RH	LDPE 袋＋アルミニウム ^b 袋	60 カ月
加速試験②	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：[REDACTED]／アルミニウム箔／[REDACTED]

b：[REDACTED]／アルミニウム箔／[REDACTED]

以上より、原薬のリテスト期間は、LDPE・LLDPE 袋に入れた後、[REDACTED]／アルミニウム箔／[REDACTED] 袋で遮光、又は LDPE 袋に入れた後、[REDACTED]／アルミニウム箔／[REDACTED] 袋で遮光して室温保存するとき、60 カ月とされた。なお、長期保存試験②は 72 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中に原薬 23.6 mg（アバトロンボパグとして 20 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、乳糖水和物、軽質無水ケイ酸、クロスボピドン、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース及び OPADRY II [REDACTED] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、打錠、コーティング、バルク包装、ブリスター包装及び二次包装工程により製造される。重要工程として [REDACTED] 工程が設定され、打錠、コーティング、バルク包装及びブリスター包装工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表 3）。

- CQA の特定
- 品質リスクアセスメントに基づく CPP の特定

表3：製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
溶出性	製造方法、規格及び試験方法
含量均一性	製造方法、規格及び試験方法
類縁物質	製造方法、規格及び試験方法
含量	製造方法、規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

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

2.2.4 製剤の安定性

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

表 4：製剤の主な安定性試験

試験	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産スケール	25℃	60%RH	アルミニウム ^a フィルム／アルミニウム箔ブリスター包装	60 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

a：XXXXXXXXXX／アルミニウム箔

以上より、製剤の有効期間は、XXXXXXXXXX／アルミニウム箔フィルム及びXXXXXXXXXX／アルミニウム箔¹⁾ でブリスター包装し、室温保存するとき、60 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本項では、本薬の投与量はアバロンボパグ換算量で記載する。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *In vitro* 試験

3.1.1.1 ヒト TPO 受容体発現細胞の増殖に対する作用（CTD 4.2.1.1-1（参考資料））

ヒト TPO 受容体を発現させた Ba/F3 細胞を、本薬 (0.038～250 nmol/L) 又は rhTPO (0.76～5000 pmol/L) を添加した培地中で 22～25 時間インキュベーションし、増殖活性を検討した結果、本薬及び rhTPO はヒト TPO 受容体発現 Ba/F3 細胞の増殖を濃度依存的に促進し、EC₅₀ 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 3.3±0.2 及び 0.065±0.005 nmol/L であった。一方、ヒト TPO 受容体を発現させていない Ba/F3 細胞では、本薬 (0.38～2500 nmol/L) 又は rhTPO (0.76～5000 pmol/L) を添加した培地中で 37～41 時間インキュベーションしても、増殖の促進は認められなかった。

3.1.1.2 ヒト造血前駆細胞の巨核球への分化に対する作用（CTD 4.2.1.1-3（参考資料））

ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を、本薬 (3～3000 nmol/L) 又は rhTPO (0.01～10 nmol/L) を含む培地中で 10～12 日間インキュベーションし、巨核球コロニー形成能を検討した結果、本薬及び rhTPO はヒ

¹⁾ 市販予定のブリスター包装のアルミニウム箔の外側には PET がラミネートされているが、それ以外の一次包装の材質は安定性試験で用いた包装と同一であり、申請者は、PET の有無は安定性に影響を及ぼさないと考える旨説明している。

ト臍帯血由来 CD34 陽性細胞の巨核球への分化を濃度依存的に促進し、EC₅₀ 値（平均値±標準誤差）はそれぞれ 25.0±7.8 及び 0.122±0.014 nmol/L であった。

3.1.1.3 TPO 併用時の巨核球形成に対する作用（CTD 4.2.1.1-17 : Exp Hematol 2008; 36: 1337-42（参考資料））

G-CSF 動員ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞（造血前駆細胞）を、アバトロンボパグ単独（10～10000 nmol/L）、rhTPO 単独（0.01～10 nmol/L）又はアバトロンボパグ（10～10000 nmol/L）と rhTPO（3 nmol/L²⁾）を添加した培地中で 14 日間インキュベーションし、造血前駆細胞数及び巨核球数をフローサイトメトリーにより測定した結果、アバトロンボパグ又は rhTPO は造血前駆細胞数及び巨核球数を濃度依存的に増加させた。また、rhTPO（3 nmol/L）単独添加時と比べて、アバトロンボパグ 1000 又は 3000 nmol/L と rhTPO 共添加時に巨核球数は約 2 倍に増加した。

3.1.1.4 ヒト造血前駆細胞の巨核球以外の血球系列への分化に対する作用（CTD 4.2.1.1-4（参考資料））

ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を、本薬（0.1～3 µmol/L）を含む培地中で 10～12 日間インキュベーションし、形態学的外観に基づきコロニー数を測定した結果、本薬 3 µmol/L 添加時においても、CFU-GM、BFU-E 及び CFU-Mix のコロニー数への影響は認められなかった。

3.1.1.5 巨核球の成熟に対する作用（CTD 4.2.1.1-5（参考資料））

G-CSF 動員ヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞を、本薬（3 µmol/L）又は rhTPO（3 nmol/L）を添加した培地中で 12 日間インキュベーションし、巨核球の倍数性の分布をフローサイトメトリーにより検討した結果、巨核球の倍数性に有意な群間差は認められなかった。

3.1.1.6 ヒト TPO 受容体を介したシグナル伝達に対する作用（CTD 4.2.1.1-6（参考資料）、4.2.1.1-7（参考資料））

ヒト血小板を本薬（0.003～30 µmol/L）又は rhTPO（0.5～50 ng/mL）とともに 15 分間インキュベーションし、STAT3 及び STAT5 のリン酸化をウェスタンブロッティング法により検討した結果、本薬及び rhTPO はいずれも濃度依存的に STAT3 及び STAT5 のリン酸化を促進した。

ヒト TPO 受容体を発現させた Ba/F3 細胞を本薬（0.003～3 µmol/L）又は rhTPO（0.5～50 ng/mL）とともに 15 分間インキュベーションし、STAT3、STAT5 及び ERK のリン酸化をウェスタンブロッティング法により検討した結果、本薬及び rhTPO はいずれも濃度依存的に STAT3、STAT5 及び ERK のリン酸化を促進した。

3.1.1.7 各動物種の血小板における STAT5 のリン酸化に対する作用（CTD 4.2.1.1-6（参考資料）、4.2.1.1-8（参考資料）、4.2.1.1-9（参考資料）、4.2.1.1-10（参考資料）、4.2.1.1-11（参考資料）、4.2.1.1-12（参考資料））

ヒト、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、コモンマーモセット、リスザル、アカゲザル、カニクイザル、ハムスター、ブタ、オリーブヒヒ及びチンパンジーの血小板を本薬（0.003～30 µmol/L）若しくはアバトロンボパグ塩酸塩（0.03～10 µmol/L）又は rhTPO（0.5～50 ng/mL）とともに 15 分間（ハムスター

²⁾ rhTPO 単独添加時に最大の作用が認められた濃度を選択した。

由来の血小板のみ3時間) インキュベーションし、STAT5 のリン酸化をウェスタンブロッティング法により検討した結果、本薬はヒト及びチンパンジー由来の血小板でのみ STAT5 のリン酸化を促進した。一方、rhTPO はすべての動物種由来の血小板において STAT5 のリン酸化を促進した。

3.1.1.8 TPO 受容体における本薬の結合部位 (CTD 4.2.1.1-13 (参考資料)、4.2.1.1-14 (参考資料))

ヒト多血小板血漿を ^{125}I -rhTPO (0.5 nmol/L) と本薬 (0.1~100 $\mu\text{mol/L}$) 又は TPO 受容体に対する競合的アンタゴニストである TM41 (10~10000 $\mu\text{mol/L}$) とともに 30 分間インキュベーションし、ショ糖密度勾配遠心分離法によって分離した血小板画分の放射能濃度から、 ^{125}I -rhTPO と TPO 受容体の結合に対する影響を検討した。 ^{125}I -rhTPO の非特異的な結合による放射能濃度は、過剰量の非標識 rhTPO (50 nmol/L) を添加することで算出した。その結果、本薬は 100 $\mu\text{mol/L}$ 添加時においても、 ^{125}I -rhTPO と TPO 受容体の結合を阻害しなかった。一方、TM41 は ^{125}I -rhTPO と TPO 受容体との結合を濃度依存的に阻害した (IC_{50} 値 (平均値) は 515 $\mu\text{mol/L}$)。

ヒト TPO 受容体、カニクイザル CRH1/ヒト CRH2 キメラ型 TPO 受容体、ヒト CRH1/カニクイザル CRH2 キメラ型 TPO 受容体又はカニクイザル TPO 受容体を発現させた Ba/F3 細胞を、本薬 (0.01~1000 nmol/L) 又は rhTPO (0.0001~10 nmol/L) を添加した培地中で 24 時間インキュベーションし、増殖活性を検討した。その結果、本薬は濃度依存的にヒト TPO 受容体又はカニクイザル CRH1/ヒト CRH2 キメラ型 TPO 受容体発現 Ba/F3 細胞の増殖を促進し、ヒト CRH1/カニクイザル CRH2 キメラ型 TPO 受容体又はカニクイザル TPO 受容体発現 Ba/F3 細胞の増殖は促進しなかった。一方、rhTPO はいずれの TPO 受容体発現 Ba/F3 細胞においても濃度依存的に増殖を促進した。

3.1.2 In vivo 試験

3.1.2.1 ヒト造血幹細胞を移植したマウスの血小板数に対する作用 (CTD 4.2.1.1-15 (参考資料))

ヒト胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞を移植した雌性 NOD/SCID マウス (各群 10 例) に本薬 (0.25~2.5 mg/kg/日) 又は溶媒 (0.5%メチルセルロース) を 14 日間反復経口投与し、末梢血に含まれる hCD41 陽性血小板数を測定した。その結果、投与 14 日後の hCD41 陽性血小板数は、本薬 0.85 及び 2.5 mg/kg/日群において、本薬投与前と比較してそれぞれ約 2.7 倍及び約 3.0 倍に増加した。一方、マウス血小板数はいずれの用量群においても変化しなかった。

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 各種受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対する作用 (CTD 4.2.1.2-1 (参考資料))

86 種類の受容体、酵素、トランスポーター及びイオンチャネルに対する本薬³⁾ (0.001~10 $\mu\text{mol/L}$ ⁴⁾) の阻害作用を検討した結果、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ 添加時に A_3 受容体、 AT_1 受容体、 CCK_2 受容体、 M_4 受容体、 NK_2 受容体、 NK_3 受容体、 5-HT_{5a} 受容体及び N 型 Ca^{2+} チャネルに対して 50%以上の阻害作用が認められた。

³⁾ 塩の状態は不明

⁴⁾ H^+/K^+ -ATPase の酵素活性に対する影響のみ 100 $\mu\text{mol/L}$ まで検討された。

3.2.2 血小板凝集に対する作用（CTD 4.2.1.2-2（参考資料））

健康被験者の末梢血から調製した多血小板血漿に本薬（0.01～10 µmol/L）又は rhTPO（0.05～50 nmol/L）を添加し、血小板凝集に対する作用を検討した。その結果、ADP（1～10 µmol/L）の添加の有無によらず、本薬による血小板凝集への影響は認められなかった。rhTPO（50 nmol/L）は ADP 非存在下で血小板凝集を誘導し、rhTPO（5 及び 50 nmo/L）は ADP（1 及び 2 µmol/L）誘導性血小板凝集を促進した。

3.2.3 血小板活性化に対する作用（CTD 4.2.1.2-3（参考資料）、4.2.1.2-4（参考資料））

健康被験者の末梢血から調製した多血小板血漿に本薬（0.01～10 µmol/L）又は rhTPO（0.05～50 nmol/L）を添加し、血小板上の CD62P の発現を指標として血小板活性化に対する作用をフローサイトメトリーにより検討した。その結果、ADP（1～50 µmol/L）の添加の有無によらず、本薬によるヒト血小板上の CD62P の発現への影響は認められなかった。rhTPO（50 nmol/L）は ADP 非存在下でヒト血小板上の CD62P 発現を誘導し、rhTPO（5 及び 50 nmol/L）は ADP（1～50 µmol/L）誘導性の CD62P 発現を促進した。高濃度 ADP（10～50 µmol/L）刺激下では、rhTPO 0.5 nmol/L によっても CD62P 発現の促進が認められた。

ヒト胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞を移植した雌性 NOD/SCID マウス（各群 5 例）に本薬（2.5 mg/kg/日）又は溶媒（0.5%メチルセルロース）を 14 日間反復経口投与した後、投与 15 日目に採血し、ヒト血小板数及び TRAP 添加により増加したヒト血小板上の CD62P の発現をフローサイトメトリーにより検討した。その結果、本薬群でのみヒト血小板数の増加が認められた。一方、TRAP 添加による CD62P の発現増加は本薬群と溶媒群で同程度であった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略は、表 5 のとおりであった。

表 5：安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD
中枢神経系	F344 ラット(雄 1 群 6 例)	Irwin 法	0 ^a 、1、10、100 mg/kg 単回投与	経口	影響なし	4.2.1.3-4
心血管系	hERG 遺伝子導入 HEK293 細胞(1 群 5 標本)	hERG 電流	0 ^b 、0.1、1、3 µmol/L	<i>in vitro</i>	0、0.1、1 及び 3 µmol/L で hERG 電流をそれぞれ 10.8%、20.5%、43.8%及び 65.4%の抑制 IC ₅₀ 値＝1.4 µmol/L (910 ng/mL)	4.2.1.3-1
	モルモット 摘出乳頭筋 (1 群 6 標本)	静止膜電位、活動電位振幅、最大立ち上がり速度、活動電位持続時間	0 ^b 、0.1、1、3 µmol/L	<i>in vitro</i>	影響なし	4.2.1.3-2
	ビーグルイヌ (雄 1 群 4 例)	血圧、心拍数、心電図 (テレメトリー法)	0 ^a 、3、30、300 mg/kg 単回投与	経口	30 mg/kg 以上：嘔吐	4.2.1.3-3
呼吸系	ビーグルイヌ (雄 1 群 4 例)	呼吸数、血液ガス	0 ^a 、3、30、300 mg/kg 単回投与	経口	30 mg/kg 以上：嘔吐	4.2.1.3-3
腎臓系	ビーグルイヌ (雄 1 群 4 例)	糸球体濾過量、有効腎血漿流量、クレアチニンクリアランス、尿検査、腎臓の病理組織学的検査	0 ^a 、3、30、300 mg/kg 単回投与	経口	300 mg/kg:BUN 及びクレアチニンの増加、尿の変化、糸球体濾過量及び有効腎血漿流量の減少、尿円柱の形成及び皮質の単核細胞浸潤を伴う尿細管の再生及び拡張	4.2.1.3-5

a：0.5%メチルセルロース

b：0.1% DMSO

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 本薬の血小板数増加作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明した。本薬は低分子 TPO 受容体作動薬であり、TPO 受容体に結合することで、下流のシグナル伝達経路を活性化させる。*In vitro* 試験において、本薬はヒト TPO 受容体発現 Ba/F3 細胞及びヒト末梢血由来 CD34 陽性細胞の増殖、並びにヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞の巨核球への分化を促進した一方で、ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞の巨核球以外の系列への分化は促進しなかった。また、本薬は血小板産生に重要な巨核球の成熟も促進した。本薬が TPO 受容体と結合する部位は rhTPO とは異なることが示唆され、本薬は TPO 受容体を介して活性化されるシグナル伝達経路のうち、JAK-STAT 経路及び SHC-Ras-Raf-ERK 経路を活性化することが示された。

本薬の TPO 受容体を介した薬理作用には種特異性があることが示唆されたことから、*in vivo* 試験では、ヒト胎児肝臓由来 CD34 陽性細胞を移植した NOD/SCID マウスを用いた検討を行い、本薬の反復経口投与により移植マウスの末梢血中に含まれるヒト血小板数の増加作用が示された。ヒト血小板増加作用が認められた最小用量である本薬 0.85 mg/kg/日をヒト骨髓細胞移植 NOD/SCID マウスに 14 日間反復経口投与したときの本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max}$: 3.776 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 55.1 ng·h/mL）は、ヒトに臨床推奨用量である本薬 40 mg を 1 日 1 回投与したときの本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max, ss}$: 7.29 ng/mL、 $AUC_{0-24h, ss}$: 126.4 ng·h/mL）と大きく異ならなかったことから、*in vivo* 試験の結果を基に本薬をヒトに投与した際の有効性を推定することは可能と考える。

以上より、本薬は TPO とは異なる部位でヒト TPO 受容体と結合し、STAT3、STAT5 及び ERK を介したシグナル伝達経路を活性化することで、ヒト造血前駆細胞の増殖、巨核球への分化及び成熟を促進し、血小板数を増加させると考える。

機構は、申請者の説明を踏まえ、ヒトにおいても本薬の血小板数増加作用が期待できると判断する。

3.R.2 安全性薬理試験について

機構は、安全性薬理試験で用いた動物種の選定理由について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬の TPO 受容体を介した薬理作用はヒト及びチンパンジーのみで認められたことから、本薬の薬理作用を介した影響を検討可能な動物種はチンパンジーのみであるが、実施可能性の観点から使用は困難と判断した。一方で、TPO 受容体を介した薬理作用が認められない動物においても本薬のオフターゲット作用を介した安全性は評価可能と考えたことから、安全性薬理試験を含む医薬品の安全性評価において一般的に使用されているラット及びイヌを用いて本薬の安全性薬理試験を実施した。

安全性薬理試験において、本薬の濃度依存的な hERG 電流の抑制（ IC_{50} 値 : 910 ng/mL）が認められた一方で、モルモット摘出乳頭筋を用いた試験では本薬 890 ng/mL の濃度まで心血管系への影響は認められなかった。イヌを用いた *in vivo* 試験では、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回投与したときの本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max, ss}$: 12.0 ng/mL、 $AUC_{0-24h, ss}$: 163.9 ng·h/mL）の約 16.9 及び約 13.8 倍に相当する本薬 300 mg/kg（ $C_{\max}$: 203.0 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 2267.6 ng·h/mL）の用量まで、心血管系及び呼吸系への影響は認められなかった。また、ラットを用いた *in vivo* 試験では、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回投与したときの本薬（非結合形）の曝露量（ $C_{\max, ss}$: 12.0 ng/mL、 $AUC_{0-24h, ss}$: 163.9 ng·h/mL）の約 83.6 及び約 64.4 倍に相当する本薬 100 mg/kg（ $C_{\max}$: 1003.1 ng/mL、 AUC_{0-24h} : 10563.0 ng·h/mL）の用量まで中枢神経系への影響は認められなかった。

ヒトタンパク質データベース（The Human Protein Atlas）によると、TPO 受容体はヒトの脳、心筋及び呼吸系において発現しているが（<https://www.proteinatlas.org/ENSG00000117400-MPL/tissue>（最終確認日：2022 年 11 月 22 日））、それぞれの組織における TPO 受容体の発現量及びその生理機能に関する報告はない。また、ヒトプロテオミクスデータベース（Proteomics DB）によると、TPO 受容体は血小板に特異的に発現することが示されている（<https://www.proteomicsdb.org/proteomicsdb/#human/proteinDetails/P40238/expression>（最終確認日：2022 年 11 月 22 日））。したがって、本薬の TPO 受容体活性化作用が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

なお、国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）の併合集団において、MedDRA SOC「神経系障害」、「心臓障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の発現割合は本薬群でプラセボ群よりも低く、催不整脈作用を示唆する結果も認められていない。

以上より、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に臨床的上問題となるような影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。本薬の薬理作用の種特異性から、安全性薬理試験においてラット及びイヌを用いてオフターゲット作用のみを検討したことはやむを得ない。また、申請者の説明を踏まえると、本薬が中枢神経系、心血管系及び呼吸系に臨床的上問題となるような影響を及ぼす可能性は低いと判断する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の血漿中濃度は HPLC-UV 又は LC-MS/MS により測定された。HPLC-UV による本薬の血漿中濃度の定量下限はラット、イヌ及びサルいずれにおいても 25 ng/mL であり、LC-MS/MS による本薬の血漿中濃度の定量下限はマウスで 1 ng/mL、ラットで 1 又は 2 ng/mL、サルで 1 ng/mL であった。本薬の¹⁴C-標識体投与後の放射能は液体シンチレーションカウンター及び HPLC により測定された。

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。本項では、本薬の投与量はアバロンボパグ換算量で記載する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与（CTD 4.2.2.2-1（参考資料）、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4）

マウス（雌雄不明）、雄性ラット、イヌ（雌雄不明）、雄性サルに本薬を単回投与したときの PK パラメータは、表 6 のとおりであった。

表 6：本薬を単回投与したときの PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	BA (%)	V _d (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
マウス	静脈内	0.25	3/時点	—	—	545	2.7	—	2172	550
	経口	0.85	3/時点	160	4	1646	—	91 ^a	—	—
ラット	静脈内	1	3/時点	—	—	2200.6	5.3	—	2852.1	454.4
	経口	0.3	3/時点	72.3	4.0	622.4	3.9	94.3 ^b	—	—
		1	3/時点	244.0	4.0	2038.3	4.4	92.6	—	—
		3	3/時点	470.8	4.0	5896.8	4.0	89.3 ^b	—	—
イヌ	静脈内	0.25	3	—	—	1088±273	2.7±0.4	—	1119±170	290±83
	経口	0.85	3	347±102	2±0	1882±615	—	52±10 ^a	—	—
サル	静脈内	1	4	—	—	3950.2±231.1	4.5±1.0	—	1387.3±206.9	253.8±14.9
	経口	0.3	4	57.9±14.0	5.0±1.2	624.9±125.1	5.2±1.4	52.5±8.1 ^b	—	—
		1	4	179.0±85.3	5.0±1.2	1929.2±396.6	5.5±2.6	49.2±11.8	—	—
		3	4	690.5±530.4	4.0±0.0	7691.5±4927.0	7.2±4.8	66.9±45.2 ^b	—	—

—：算出せず

a：0.25 mg/kg 静脈内投与時の AUC_{0-inf} より算出、b：1 mg/kg 静脈内投与時の AUC_{0-inf} より算出

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 マウス（CTD 4.2.3.2-1（参考資料）、4.2.3.2-3（参考資料））

雌雄マウスに本薬を 1 日 1 回 5 日間又は 13 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 7 のとおりであった。

表 7：本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与期間	1 日投与量 (mg/kg)	測定時点 (日目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
5 日間	320	5	34700	—	511000	—
	640	5	46400	—	638000	—
	1280	5	69100	—	967000	—
13 週間	80	1	14100	14100	186000	172000
		90	13600	13100	182000	132000
	160	1	23000	24000	277000	304000
		90 ^a	27300	22000	421000	258000
	320	1	29000	28900	431000	376000
		90 ^b	39300	32900	653000	407000

3 例/時点、—：該当せず

a：雄の投与 2 時間後のみ 2 例/時点、b：雄の投与 24 時間後のみ 2 例/時点

4.1.2.2 ラット（CTD 4.2.3.2-6（参考資料）、4.2.3.2-8（参考資料））

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 13 週間又は 26 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 8 のとおりであった。

表 8：本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与期間	1 日投与量 (mg/kg)	測定時点 (日 目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
13 週間	5	1	830	1030	7670	12100
		90	970	1630	9490	16700
	20	1	2980	3950	33700	39300
		90	3670	5130	36100	50200
	80	1	6430	8740	68000	116000
		90	8680	14100	89600	234000
26 週間	20	1	2220	4120	33900	53600
		183 ^a	3220	4920	41200	79600
	80	1 ^b	5990	7680	82700	106000
		183 ^c	8140	16900	101000	251000
	160	1	7650	11600	98700	177000
		183 ^d	12100	23200	199000	390000

3 例/時点

a：雄の投与 2 及び 4 時間後のみ 1 例/時点、b：雌の投与 1 時間後のみ 2 例/時点、

c：雄の投与 8 及び 24 時間後のみ 2 例/時点、d：雄の投与 2 及び 4 時間後のみ 2 例/時点

4.1.2.3 イヌ (CTD 4.2.3.2-10 (参考資料))

雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 9 のとおりであった。

表 9：本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

1 日投与量 (mg/kg)	測定時点 (日 目)	例数	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
10	1	3	1833±347	3327±1578	16804±2828	25893±15047
	27	3	1807±342	2210±689	13435±3376	12999±4923
30	1	3	5247±2032	4373±1896	36176±15350	24248±18803
	27	3	4660±1810	4257±396	42028±19894	27624±7066
100	1	5	8938±4775	7130±1112	90881±65849	60438±18081
	27	5	10972±3402	6904±1063	105277±51951	41867±7322
300	1	5	10730±5131	11278±7246	136754±51923	107364±78916
	27	5	26200±16160	37450±14006 ^a	300765±181327	451120±242957 ^a

a：4 例

4.1.2.4 サル (CTD 4.2.3.2-13 (参考資料)、4.2.3.2-14 (参考資料))

雌雄サルに本薬を 1 日 1 回 13 週間又は 52 週間反復経口投与したときの PK パラメータは、表 10 のとおりであった。

表 10：本薬を反復経口投与したときの PK パラメータ

投与期間	1 日投与量 (mg/kg)	例数	測定時点 (日 目)	C _{max} (ng/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
13 週間	1	5	1	74.6±45.8	120±82.9	788±489	1320±883
		5	90	143±81.1	161±60.5	1770±878	1870±803
	5	5	1	334±232	327±109	3990±2550	4120±1850
		5	90	1220±481	1430±1430	17200±6950	18600±20600
	15	5	1	1090±671	1060±634	15300±11500	14200±8440
		5	90	2360±1510	3080±636	35400±25200	44800±12000
52 週間	5	6	1	377±121	306±219	5561±1843	4407±3374
		6	181	751±315	1074±499	12630±3762	14416±5488
		6	364	1102±400	758±423	18585±6451	11908±6085
	15	6	1	1433±875	1244±717	24544±13853	19446±13471
		6	181	4002±1410	3683±2531	69200±32782	63904±51120
		6	364	6193±2455	3210±2336	107170±38423	55550±45399
	45	6	1	4298±2622	2754±2340	67386±32656	43906±37493
		6	181	10470±4228	9592±2960	195051±78537	170861±46307
		6	364	16750±4373	11278±5430	303285±93509	192221±119297

4.2 分布

4.2.1 組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 (参考資料))

雄性白色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、4 及び 24 時間後における放射能の組織分布を評価した (3 例/時点)。放射能濃度は、投与 24 時間後に最高値を示した精巣を除き、評価したいずれの組織においても投与 1 又は 4 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中 (70.9 ng eq./mL) と比較して特に高かった組織は、肝臓 (803.4 ng eq./g)、副腎 (365.3 ng eq./g)、腎臓 (245.8 ng eq./g)、心臓 (208.4 ng eq./g)、顎下腺 (186.9 ng eq./g) であった。投与 0.5、1、4 及び 24 時間後における骨髓組織/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 1.56、1.80、2.24 及び 4.30 であった。眼球、脳及び中枢神経系からは放射能はほとんど検出されなかった。

雄性有色ラットに本薬の ¹⁴C-標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、4 及び 24 時間後における放射能の組織分布を評価し、メラニン含有組織 (有色皮膚及び眼球) については投与 168、336、504 及び 672 時間後における放射能の組織分布も評価した (3 例/時点)。放射能濃度は、投与 1 時間後に最高値を示した胃及び骨髓組織を除き、評価したいずれの組織においても投与 4 時間後に最高値を示し、最高放射能濃度が血液中 (261.5 ng eq./mL) と比較して特に高かった組織は、肝臓 (1924.5 ng eq./g)、副腎 (1094.3 ng eq./g)、腎臓 (730.5 ng eq./g)、顎下腺 (598.3 ng eq./g)、心臓 (593.7 ng eq./g) であった。有色皮膚の放射能濃度は、投与 4 時間後に最高値を示し、投与 24 時間後では白色皮膚の 1.7 倍であり、投与 672 時間後には定量下限未満となった。眼球の放射能濃度は、投与 4 時間後に最高値を示し、投与 672 時間後に最高放射能濃度の 20.7%となった。

4.2.2 血漿タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-2 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬の ¹⁴C-標識体を 0.05～50 µg/mL で添加したとき、血漿タンパク結合率はそれぞれ濃度に依存せず 87.2%～89.1%、87.6%～89.2%、88.3%～92.0%、97.3%～97.9%及び 97.0%～97.6%であった。

4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-4 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルに本薬の ^{14}C -標識体を $0.05\sim 5\ \mu\text{g/mL}$ で添加したとき、血液/血漿中放射能濃度比はそれぞれ濃度に依存せず $0.59\sim 0.61$ 、 $0.65\sim 0.66$ 、 $0.82\sim 0.83$ 、 $0.51\sim 0.52$ 及び $0.61\sim 0.63$ であった。

4.2.4 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-5 (参考資料))

妊娠 13 又は 18 日目の雌性ラット (3 例) に本薬の ^{14}C -標識体 $2.5\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与し、投与 1、4 及び 24 時間後における組織中放射能濃度を評価した。その結果、胎児への放射能の移行が認められ、投与 1、4 及び 24 時間後の胎児中/母体血漿中放射能濃度比は、妊娠 13 日目でそれぞれ 0.04 、 0.12 及び 0.42 、妊娠 18 日目でそれぞれ 0.02 、 0.07 及び 0.22 であった。

4.3 代謝

4.3.1 *In vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1 (参考資料))

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルの肝細胞に本薬 1 又は $10\ \mu\text{mol/L}$ を添加し、 37°C で 4 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として、マウスでは M2 (本薬のエステル型グルクロニド)、ラットでは M1 (本薬のシクロヘキサン環の 4-水酸化体)、M2 及び M3 (本薬のシクロヘキサン環の 3-水酸化体)、ウサギでは M1、M3 及び M4 (本薬の水酸化体)、イヌでは M2、M3 及び M4、サルでは M1、M2 及び M3 が検出された。

4.3.2 *In vivo* 代謝

4.3.2.1 血漿中代謝物 (CTD 4.2.2.3-1 (参考資料))

雄性ラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C -標識体 $1\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、本薬の未変化体が血漿中放射能濃度に占める割合は、投与 $0.25\sim 10$ 時間後まででは $74.2\%\sim 99.7\%$ 、投与 24 時間後では 44.7% であり、本薬の未変化体が血漿中総放射能の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ に占める割合は 75.2% であった。

4.3.2.2 尿中、糞中及び胆汁中代謝物 (CTD 4.2.2.5-1 (参考資料))

胆管カニューレを留置した雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C -標識体 $10\ \text{mg/kg}$ を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に本薬の未変化体は検出されなかった。主な尿中代謝物として M13 (化学構造不明、 0.16% (投与放射能に対する割合、以下同様))、M18 (化学構造不明、 0.15%) 及び M12 (化学構造不明、 0.11%) が認められた。糞中における本薬の未変化体の割合は 68.0% であり、代謝物として M47 (化学構造不明、 1.55%)、M46 (本薬のタウリン抱合体、 1.01%) 及び M48 (本薬のメチル化体、 0.82%) が認められた。胆汁中における本薬の未変化体の割合は 0.66% であり、主な代謝物として M46 (2.25%)、M28 (化学構造不明、 0.19%)、M37 (化学構造不明、 0.19%) 及び M40 (化学構造不明、 0.19%) が認められた。

胆管カニューレを留置した雄性ラット (4 例) に本薬の ^{14}C -標識体 $10\ \text{mg/kg}$ を単回静脈内投与したとき、投与 24 時間後までの尿中に本薬の未変化体は検出されなかった。主な尿中代謝物として M13 (0.48%)、M12 (0.42%) 及び M18 (0.24%) が認められた。糞中における本薬の未変化体の割合は 8.30% であり、代謝物として M46 (0.65%) 及び M45 (化学構造不明、 0.35%) が認められた。胆汁中における本薬の未変化体の割合は 2.67% であり、主な代謝物として M46 (11.6%)、M39 (本薬一酸化物のタウリン抱合体、 1.58%) 及び M38 (化学構造不明、 1.06%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.3-1（参考資料）、4.2.2.5-1（参考資料））

雄性ラット（4例）に本薬の ^{14}C -標識体 1 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの放射能の尿中及び糞中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、それぞれ 4.7%及び 87.4%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（4例）に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 120 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率（投与放射能に対する割合、以下同様）は、それぞれ 2.98%、82.8%及び 8.10%であった。

胆管カニューレを留置した雄性ラット（4例）に本薬の ^{14}C -標識体 10 mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 26 時間後までの放射能の尿中、糞中及び胆汁中排泄率は、それぞれ 3.66%、11.1%及び 45.6%であった。

4.4.2 乳汁移行性（CTD 4.2.2.3-5（参考資料））

分娩後 10 日目のラット（3例）に本薬の ^{14}C -標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中に対する乳汁中の放射能濃度の $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ の比は 0.94 であった。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、本薬の非臨床薬物動態は適切に評価されていると判断した。

4.R.1 組織分布について

機構は、組織分布試験（「4.2.1 組織分布」の項参照）において、放射能の高い集積が認められた肝臓及び副腎、消失遅延が認められたメラニン含有組織（有色皮膚及び眼球）に本薬又は本薬の代謝物が分布することで、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。肝臓について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験において、AST 及び ALT の増加が認められたが、増加の程度は肝臓に特異的な ALT と比較して肝臓、心臓、骨格筋、赤血球等に存在する AST で大きく、骨格筋、心筋及び平滑筋に特異的な CPK の上昇も認められた。また、肝毒性を示唆する病理組織学的変化は認められなかったことから、AST 及び ALT の増加は肝臓での毒性を示唆する変化ではないと判断した（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）。国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）の併合集団において、MedDRA SOC「肝胆道系障害」に該当する事象、並びに「臨床検査」のうち ALT、AST、ビリルビン、アルブミン及びアンモニアに関連する事象は、プラセボ併合群で 2.6%（4/156 例）、本薬併合群で 3.6%（10/274 例）に認められた。このうち、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬併合群の 1 例（門脈静脈塞栓症）のみに認められた。また、重篤な有害事象が本薬併合群の 1 例（慢性肝不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

副腎について、ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験において副腎皮質の脂質減少が認められたが、副腎に明らかな退行性病変（変性又は壊死）は認められず、また、4 週間の休薬によって回復したことから、毒性学的意義は低いと判断した（「5.2 反復投与毒性試験」の項参照）。311 試験及び 310 試験の併合集団において、MedDRA SOC「内分泌障害」に該当する事象、並びに「臨床検査」のうち「高力

リウム血症」及び「血中カリウム増加」に該当する事象は、本薬併合群で 0.4% (1/274 例：甲状腺機能低下症) に認められたが、副腎とは関連のない事象と考えられた。

メラニン含有組織について、本薬及び本薬の代謝物は塩基性物質であり、塩基性物質はメラニン含有組織に高度に分布し、眼球から緩徐に消失することが知られている (Drug Metab Rev 1984; 15: 1183-212)。マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた反復投与毒性試験において、メラニン含有組織である皮膚、眼、内耳、脳、神経細胞等で毒性所見は認められなかった (「5.2 反復投与毒性試験」の項参照)。また、有色ラットを用いた光毒性試験において、皮膚及び眼のいずれにも光毒性を示す病態組織学的変化は認められなかった (「5.6.1 光毒性試験」の項参照)。311 試験及び 310 試験の併合集団において、MedDRA SOC「皮膚および皮下組織障害」に該当する事象は、プラセボ併合群で 3.2% (5/156 例)、本薬併合群で 3.6% (10/274 例) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本薬併合群の 1 例 (紅斑) のみに認められた。MedDRA SOC「眼障害」に該当する事象は、プラセボ併合群では認められず、本薬併合群で 1.8% (5/274 例) に認められた。5 例中 4 例 (結膜出血、眼部腫脹・眼部不快感、視力低下、視力障害) では治験薬との因果関係が否定されず、視力低下及び視力障害はメラニン含有組織である虹彩及び脈絡膜と関連する可能性のある事象であるが、いずれも本薬の最終投与の数日後には消失した。

以上より、本薬又は本薬の代謝物が肝臓、副腎及びメラニン含有組織に分布することにより、ヒトにおいて安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を踏まえると、組織分布試験において放射能の高い集積又は消失遅延が認められた組織について、毒性試験及び臨床試験ではヒトにおいて本薬又は本薬の代謝物がこれらの組織に分布することによる安全性上の問題を示唆する結果は得られていないと判断する。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験 (光毒性試験) の成績が提出された。不純物の毒性試験として、遺伝毒性試験の成績が提出された。本項では、本薬の投与量はアバロンボバグ換算量で記載する。

なお、申請者は、本薬のオンターゲット作用を介した毒性の評価に適した動物種としてチンパンジーが考えられた (「3.1.1.7 各動物種の血小板における STAT5 のリン酸化に対する作用」の項参照) もの、実施可能性の観点から使用は困難と判断し、マウス、ラット、イヌ及びサルを用いてオフターゲット毒性を評価したと説明した。

5.1 単回投与毒性試験

ラットを用いた単回投与毒性試験及びサルを用いた用量漸増単回投与毒性試験が実施された (表 11)。

表 11：単回投与毒性試験

試験系	投与経路	投与量 ^a (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (F344)	経口	0 ^b 、30 (雄)、100、 300、1000、2000	死亡：1000 (雄 4/5 例) 一般状態の悪化、2000 (雄 5/5 例) 一般状態の悪化 ≥300：歩行異常、自発運動の減少、軟便、緩 徐呼吸	1000 (雄) >2000 (雌)	4.2.3.1-1
雌雄サル (カニクイザル)	経口	0 ^b 、100、300、1000、 2000	2000：嘔吐、軟便、BUN 及びクレアチニンの 増加	>2000	4.2.3.1-2

a：サルを用いた試験は、2 又は 3 週間間隔での用量漸増で実施された。

b：0.5%メチルセルロース

5.2 反復投与毒性試験

マウスを用いた 5 日間、2 週間又は 13 週間反復投与毒性試験、ラットを用いた 4 週間、13 週間又は 26 週間反復投与毒性試験、イヌを用いた 4 週間反復投与毒性試験、及びサルを用いた 4 週間、13 週間又は 52 週間反復投与毒性試験が実施された（表 12）。本薬投与に起因した主な変化として、胃毒性所見（粘膜上皮の変性、壁細胞の減少等）、腎毒性所見（近位尿細管の再生像、間質の炎症等）が認められた。なお、マウス（13 週間）、ラット（26 週間）、イヌ（4 週間）及びサル（52 週間）の反復投与毒性試験における無毒性量（マウス：80 mg/kg/日、ラット：20 mg/kg/日、イヌ：30 mg/kg/日、サル：5 mg/kg/日）での本薬の AUC_{0-24h}（マウス：157000 ng・h/mL、ラット：60400 ng・h/mL、イヌ：34826 ng・h/mL、サル：15247 ng・h/mL）は、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC_{0-24h,ss}（4820 ng・h/mL）のそれぞれ 33 倍（マウス）、13 倍（ラット）、7 倍（イヌ）及び 3 倍（サル）であった。

表 12：反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
雄マウス (CD1)	経口	5 日間 (1 回/日)	0 ^a 、320、640、 1280	≥320: 胃の病理組織学的変化 (壁細胞の減少、白血球の浸潤、有糸分裂の増加、胃底腺の膨張、好塩基性物質の沈着)	<320	4.2.3.2-1 (参考資料)
雌雄マウス (CD1)	経口	2 週間 (1 回/日)	0 ^a 、20、40、 80、160	160: 胃の病理組織学的変化 (白血球の浸潤、粘膜の過形成)	80	4.2.3.2-2 (参考資料)
雌雄マウス (CD1)	経口	13 週間 (1 回/日)	0 ^a 、80、160、 320	160: 胃の病理組織学的変化 (粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成)	80	4.2.3.2-3 (参考資料)
雌雄ラット (F344)	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	雄: 0 ^a 、3、10、 30、100 雌: 0 ^a 、10、 30、100、300	≥30: 骨格筋の変性及び壊死 ≥100: 血中酵素の上昇 (AST、ALT、ALD、CPK、LDH)、胃の病理組織学的変化 (粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成)、血中カルシウムの低下、副腎皮質束状帯の脂質減少 300: 粘膜上皮の萎縮 回復性: あり	10	4.2.3.2-5
雌雄ラット (SD)	経口	13 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^a 、5、20、80	80: 胃の病理組織学的変化 (粘膜上皮の変性、不定形好塩基性沈着物、血清ガストリン濃度の上昇 (雄)) 回復性: あり	20	4.2.3.2-6 (参考資料)
雌雄ラット (SD)	経口	26 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^a 、20、80、 160	≥80: 胃の病理組織学的変化 (粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、粘膜上皮の萎縮、不定形好塩基性沈着物、血清ガストリン濃度の上昇 (雌)) 回復性: あり	20	4.2.3.2-8 (参考資料)
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^a 、10、30、 100、300	死亡: 300 ^b (雌 1/5 例) ≥100: 嘔吐、便の異常 (黒色便、白色便、黄色便、液状便、粘液状便)、近位尿細管の再生像及び間質の炎症、BUN の増加、クレアチニンの増加、尿中タンパク質の増加、尿量の増加 300: 摂餌量の減少、脱水、体重増加抑制、自発運動の減少、リンパ球の減少、血中総タンパク質の減少、アルブミンの減少 回復性: あり	30	4.2.3.2-10 (参考資料)
雌雄サル (カニクイザル)	経口	4 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^a 、3、10、100、 1000	≥3: 筋線維の変性 ≥100: 骨格筋の変性壊死、血清ガストリン濃度の上昇 (雄) 1000: 嘔吐、軟便、下痢、摂餌量の減少、体重の減少、胃の病理組織学的変化 (粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成、粘膜上皮の萎縮) 回復性: あり	<3	4.2.3.2-12
雌雄サル (カニクイザル)	経口	13 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^a 、1、5、15	毒性所見なし	15	4.2.3.2-13 (参考資料)
雌雄サル (カニクイザル)	経口	52 週間 (1 回/日) + 休薬 4 週間	0 ^a 、5、15、45	≥15: 胃の病理組織学的変化 (粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成等) 45: 胃の病理組織学的変化 (粘膜萎縮、血清ガストリン濃度の上昇) 回復性: あり	5	4.2.3.2-14 (参考資料)

a: 0.5%メチルセルロース

b: 嘔吐、黒色便、自発運動の減少、横臥、振戦が認められたため、投与 6 日目に安楽死させた。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた小核試験が実施された（表 13）。

表 13：遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 又は投与量 (mg/kg/日)	試験 成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames 試験)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌： WP2 <i>uvrA</i>	S9 -/+	0 ^a 、1.5、5、15、50、150、500、 1500、5000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験	ヒトリンパ球	S9 -/+	3 時間インキュベーション： 0 ^a 、12.5、25、50、100、200 24 時間インキュベーション： 0 ^a 、6.25、12.5、25、50、100	陰性	4.2.3.3.1-2
<i>in vivo</i>	ラットを用いた小核試験	雌雄ラット (SD) 経口投与		雄：0 ^b 、25、50、100 雌：0 ^b 、70、200、600、2000 ^c	陰性	4.2.3.3.2-1

a：DMSO

b：0.5%メチルセルロース

c：2 回目の投与を行う前に 1/5 例で死亡個体が認められたため、2000 mg/kg 群は評価の対象外とした。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いた 2 年間がん原性試験が実施され（表 14）、腫瘍性病変として ECL 細胞腫瘍が認められた。当該所見について、以下の検討結果から臨床使用上の問題はないと申請者は説明した。

- 胃酸分泌抑制により ECL 細胞腫瘍が発現することがげっ歯類において報告されていること（Scand J Gastroenterol 1985; 20: 53-69、Digestion 1990; 45: 189-95 等）を踏まえると、当該所見は本薬投与による壁細胞の減少及び胃酸分泌低下に起因する可能性が高く、ヒトへの外挿性は低い。この考察は、本薬の遺伝毒性試験結果が陰性であったことから支持される。
- 当該所見が認められなかった用量群（マウス：20 mg/kg/日、ラット：50 mg/kg/日）の AUC_{0-24h}（雌マウス：62900 ng・h/mL、雄マウス：66100 ng・h/mL、雌ラット：230000 ng・h/mL、雄ラット：119000 ng・h/mL）は、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬（60 mg/日）を 1 日 1 回投与したときの AUC_{0-24h, ss}（4820 ng・h/mL）の 13～14 倍（マウス）及び 25～48 倍（ラット）であり、十分な安全域を示している。

表 14：がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	投与量	(mg/kg/日)					非発がん量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
				0 ^a	0 ^a	20	60	160			
				匹 (雌/雄)	雌雄 62/64	雌雄 63/64	雌雄 63/63	雌雄 63/64	雌雄 62/63		
雌雄マウス (CD1)	経口	2 年	腫瘍性病変							20	4.2.3.4.1-1 (参考資料)
			悪性 ECL	雌	0	0	0	1	0		
			細胞腫瘍	雄	0	0	0	0	1		
			非腫瘍性病変	≧20：涙腺間質の線維化（雄） ≧60：胃の病理組織学的変化（粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成） ^b 、慢性腎症 ^b 、心房内血栓 ^{b、c} 、肺胞出血 ^{b、c} 、肺水腫 ^{b、c} 、肺の泡沫細胞蓄積 ^{b、c}							
雌雄ラット (SD)	経口	2 年	主な病変	投与量	(mg/kg/日) ^d					50	4.2.3.4.1-2 (参考資料)
				0 ^a	0 ^a	20	50	160			
			匹 (雌/雄)	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60	雌雄 各 60			
			腫瘍性病変								
			悪性 ECL	雌	0	0	0	0	1		
			細胞腫瘍	雄	0	0	0	0	1		
			良性 ECL	雌	0	0	0	0	3		
			細胞腫瘍	雄	0	0	0	0	1		
			非腫瘍性病変	≧50：胃の病理組織学的変化（粘膜上皮の変性及び萎縮、再生性上皮細胞過形成、胃底腺の腔内沈着物、ECL 細胞過形成）、慢性腎症 ^b 、上皮小体のびまん性過形成 ^{b、c} 、線維性骨形成異常症 ^{b、c} 、血管炎及び血栓症 ^{b、c} 、脳軟化 ^{b、c} 、鉍質沈着（心臓、大動脈及び舌） ^{b、c} 、心筋症 ^{b、c} 160（雌）：円背位、眼瞼閉鎖、皮膚緊張度の低下、立毛、体重増加抑制、摂餌量の減少							

a：0.5%メチルセルロース

b：雄では本薬 160 mg/kg/日の投与で認められた。

c：慢性腎症に起因して発現した可能性が高いと申請者は説明した。

d：160 mg/kg/日群の雌は、生存動物数が減少したため、投与 82 週で投与を中断し投与 91 週で剖検を実施した。また、対照群の生存動物数が減少したため、160 mg/kg/日群以外の雌は投与 103 週で剖検を実施し、すべての用量群の雄は投与 99 週で剖検を実施した。

5.6 その他の試験

5.6.1 光毒性試験

In vivo 光毒性試験が実施された（表 15）。

表 15：光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	結果	添付資料 CTD
光毒性試験	雄ラット (Long-Evans)	溶媒（メチルセルロース）又は本薬（3、30、300 mg/kg）が単回経口投与され、投与 4 時間後に可視光、紫外線 A 波、紫外線 B 波を 4 時間照射する試験において、光毒性が検討された。	光毒性なし	4.2.3.7.7-1

5.6.2 不純物に関する試験

原薬から合成又は分離された 8 種類の不純物について、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施された（表 16）。当該試験で陽性又は判定不可能と判断された 3 種類の不純物（不純物 A*、不純物 C*、

不純物E*) について、毒性学的懸念の閾値を上回らないように規格値を設定して適切に管理すると申請者は説明した。

表 16：細菌を用いた復帰突然変異試験

不純物の種類	試験系	代謝活性化 (処置)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL)	試験成績	添付資料 CTD
不純物A*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、6.86～5000	判定不可能 ^b	4.2.3.7.6-2
不純物B*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、39、78、156、313、625、 1250、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-7 (参考資料)
不純物C*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、1.58、5.0、15.8、50、158、 500、1581、5000	陽性	4.2.3.7.6-5
不純物D*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、5.0、15.8、50、158、500、 1581、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-4
不純物E*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、6.86、20.6、61.7、185、 556、1667、5000	陽性	4.2.3.7.6-1
不純物F*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、6.86、20.6、61.7、185、 556、1667、5000	陰性	4.2.3.7.6-3
不純物G*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、7.8、15.6、31.3、62.5、125、 250、500、1000	陰性	4.2.3.7.6-6 (参考資料)
不純物H*	ネズミチフス菌:TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌: WP2 <i>uvrA</i>	S9 - / +	0 ^a 、39、78、156、313、625、 1250、2500、5000	陰性	4.2.3.7.6-8 (参考資料)

a : DMSO

b : 陽性所見が認められたものの、用量相関性は認められなかったため、申請者は判定不可能と説明した。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、並びにラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 17）。本薬投与に起因した主な変化として、児の発育遅延及び生存率の低下が認められた（「5.R.3 児の発育遅延及び生存率の低下について」の項参照）。

表 17：生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	主な所見	無毒性量 (mg/kg/日)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	(雌) 無処置 (雄) 交配前 28 日間～剖検前日 (1 回/日)	(雄) 0 ^a 、10、30、100	親動物： 毒性所見なし 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)：100 (受胎能、初期胚発生)：100	4.2.3.5.1-1
			(雌) 交配前 14 日間～妊娠 7 日 (1 回/日) (雄) 無処置	(雌) 0 ^a 、100、300、1000	親動物： 死亡：300 ^b (2/20 例)、1000 ^b (1/20 例) ≥ 300：胃の病理組織学的変化 (壁細胞の変性及び壊死、主細胞の細胞数減少及び欠如等) 受胎能、初期胚発生：なし	親動物 (一般毒性)：100 (受胎能、初期胚発生)：1000	4.2.3.5.1-2 (参考資料)
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7 日～17 日 (1 回/日)	0 ^a 、100、300、1000	母動物： 死亡：300 ^b (1/24 例)、1000 ^b (1/24 例) 1000：体重増加抑制、摂餌量の減少、胎盤重量の低下 胎児： ≥ 300：第 14 肋骨過剰形成 1000：胎児体重の低下	母動物： (一般毒性)：100 (発生)：100 胚・胎児：100	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6 日～18 日 (1 回/日)	0 ^a 、100、300、600	母動物： ≥ 300：流産、体重増加抑制、摂餌量の減少、糞排泄量の減少、無便、黄色便、白色便 胎児：毒性所見なし	母動物： (一般毒性)：100 (発生)：600 胚・胎児：600	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)	0 ^a 、5、15、50	母動物：毒性所見なし F1 出生児： 50：発育遅延 (体重増加抑制、性成熟の遅延)、生存率低下	母動物：50 F1 出生児 (発生)：15	4.2.3.5.3-3

a：0.5%メチルセルロース

b：死因は不明であった。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、非臨床毒性の評価において、本薬の臨床使用にあたり問題となるような所見は認められていないと判断した。

5.R.1 胃毒性所見について

申請者は、マウス、ラット及びサルを用いた反復投与毒性試験で認められた胃毒性所見 (粘膜上皮の変性、再生性上皮細胞過形成等) について、いずれの胃毒性所見も回復性が認められ、当該所見が認められなかった用量群 (マウス：20 mg/kg/日、ラット：50 mg/kg/日、サル：5 mg/kg/日) での AUC_{0-24h} (マウス：157000 ng・h/mL、ラット：60400 ng・h/mL、サル：15247 ng・h/mL) は、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回投与したときの本薬の AUC_{0-24h, ss} (4820 ng・h/mL) の 33 倍 (マウス)、13 倍 (ラット) 及び 3 倍 (サル) であり、十分な安全域を示していると説明した。

機構は、以下のように考える。サルでの胃毒性に係る安全域は3倍であり、当該所見に対する十分な安全域が確保されているとは判断できないが、回復性が示されていることに加え、当該所見は本薬が長期間（52週間）投与において発現したものであり、より短期間（13週間及び4週間）投与の試験では、4週間投与試験の本薬 1000 mg/kg/日群⁵⁾を除いて認められていないことを踏まえると、胃毒性所見が本薬の臨床使用上の問題となる可能性は低い。なお、臨床試験（311試験、310試験等）では、胃への影響を示唆する有害事象として上腹部痛が認められているが、その発現割合は本薬群とプラセボ群で同程度であった。

5.R.2 腎毒性所見について

申請者は、イヌを用いた毒性試験で認められた腎毒性所見について、イヌはマレイン酸に対する感受性が高く、マレイン酸の投与により腎毒性を引き起こすことが報告されていること（Fundam Appl Toxicol 1993; 21: 59-65）から、本薬に含まれるマレイン酸に起因する可能性が高く、ヒトで同様の所見が生じる可能性は低いため、臨床使用上の問題はないと説明した。

機構は、申請者の説明を踏まえると、腎毒性所見が本薬の臨床使用上の問題となる可能性は低いと判断する。

5.R.3 児の発育遅延及び生存率の低下について

申請者は、以下のように説明した。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で児の発育遅延及び生存率の低下が認められたが、当該所見が認められなかった用量（15 mg/kg/日）群での母動物の AUC_{0-last}（65646 ng・h/mL）は、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC_{0-24h, ss}（4820 ng・h/mL）の約 14 倍であるため、ヒトで同様の所見が生じる可能性は低い。したがって、添付文書において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回る場合にのみ投与すること、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で児の発育遅延及び生存率の低下が認められたことを注意喚起した上で、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対して、本薬を投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。児の発育遅延及び生存率の低下については、安全域が一定程度（約 14 倍）あることに加えて、本薬が妊娠 6 日から授乳 20 日まで投与されて発現したものであり、本薬の臨床使用時の投与期間はより短期であることを踏まえると、本薬の臨床使用時に児の生存率の低下がヒトで生じる可能性は低いと判断する。一方で、潜在的リスクは否定できないことから、添付文書において注意喚起を行うとする申請者の対応は妥当と判断する。

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

特に記載のない限り、PK パラメータは平均値又は平均値±標準偏差で示す。本項では、本薬の投与量はアバトロロンボパグ換算量で記載する。

⁵⁾ 本薬 1000 mg/kg/日群での AUC_{0-24h}（雌：1257204 ng・h/mL、雄：699878 ng・h/mL）は、ヒトに最大臨床推奨用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回投与したときの AUC_{0-24h, ss}（4820 ng・h/mL）の 145～261 倍であった。

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本薬の臨床開発では主に表 18 に示す製剤が使用され、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）、並びに食事の影響試験（010 試験）では市販予定製剤が用いられた。

本薬の血漿中、尿中及び糞中濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限はそれぞれ 0.848 又は 1.00、0.05 及び 50.0 ng/mL であった。本薬及び本薬の代謝物の ^{14}C -標識体の放射能は HPLC/MS により測定された。

表 18：主な臨床試験で使用された製剤

使用製剤		臨床試験
経口懸濁液		501-PK-901
錠剤	開発初期製剤	E5501-A001-001、E5501-G000-202（コホート A）
	市販予定製剤	E5501-G000-010、E5501-A001-018、E5501-A001-006、E5501-G000-008、E5501-A001-019、E5501-G000-202（コホート B）、E5501-J081-204、E5501-G000-311、E5501-G000-310

6.1.1 食事の影響試験（E5501-G000-010 試験、CTD 5.3.1.2-4（参考資料）、実施期間 2011 年 2 月～1 月）

外国人健康成人 85 例を対象に、本薬 40 mg（ロット番号：■■■■■ 及び ■■■■■）を単回経口投与したときの本薬の PK に及ぼす食事（高脂肪食）の影響を検討する目的で、4 群 2 期クロスオーバー試験が実施された（休薬期間：5 日間以上）。

本薬 40 mg の空腹時投与に対する食後投与の本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値の比 [90%CI] は、■■■■■ で 0.990 [0.824, 1.19] 及び 1.08 [0.887, 1.30]、■■■■■ で 1.08 [0.898, 1.30] 及び 1.21 [1.00, 1.47] であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験

6.2.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性（CTD 4.2.2.3-2（参考資料）、4.2.2.3-3（参考資料）、4.2.2.3-4（参考資料））

ヒトの血漿に本薬の ^{14}C -標識体を 0.05～50 $\mu\text{g/mL}$ で添加したとき、血漿タンパク結合率は 96.3%～96.6%であった。

ヒトの血清アルブミン（40 mg/mL）、 α_1 -酸性糖タンパク質（8 mg/mL）及び γ -グロブリン（100 mg/mL）に本薬を 0.085～4.2 $\mu\text{g/mL}$ で添加したとき、タンパク結合率はそれぞれ 99.1%～100%、98.9%～99.8%及び 99.0%～99.6%であった。

ヒトの血液に本薬の ^{14}C -標識体を 0.05～5 $\mu\text{g/mL}$ で添加したとき、血液/血漿中濃度比は 0.57～0.58 であった。

6.2.1.2 *In vitro* 代謝

6.2.1.2.1 本薬の代謝（CTD 4.2.2.4-1（参考資料））

ヒトの肝細胞に本薬 1 又は 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37℃で 4 時間インキュベーションしたとき、本薬の代謝物として M1 及び M3 が検出された。

6.2.1.2.2 本薬の代謝に関与する CYP 分子種の同定 (CTD 4.2.2.4-2 (参考資料)、4.2.2.4-3 (参考資料))

ヒト肝細胞にアバロンボパグ 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、各ヒト CYP 分子種の阻害剤存在下で 37°C で 120 分間インキュベーションし、アバロンボパグの代謝に対する CYP 阻害剤の影響を検討した。M1 への代謝は、4- (4-クロロベンジル) ピリジン (CYP2B6 阻害剤、1 $\mu\text{mol/L}$)、モンテルカスト (CYP2C8 阻害剤、10 $\mu\text{mol/L}$)、スルファフェナゾール (CYP2C9 阻害剤、5 $\mu\text{mol/L}$)、S-ベンジルニルバノール (CYP2C19 阻害剤、5 $\mu\text{mol/L}$) 及びケトコナゾール (CYP3A4 阻害剤、5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下で阻害され、フラフィリン (CYP1A2 阻害剤、10 $\mu\text{mol/L}$) 及びキニジン (CYP2D6 阻害剤、5 $\mu\text{mol/L}$) 存在下では阻害されなかった。M3 への代謝は、スルファフェナゾール存在下で阻害され、フラフィリン、4- (4-クロロベンジル) ピリジン、モンテルカスト、S-ベンジルニルバノール、キニジン及びケトコナゾール存在下では阻害されなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A4) にアバロンボパグ 5 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 90 分間インキュベーションしたとき、M1 は CYP2C9 及び CYP3A4、M3 は CYP2C9 の存在下において検出された。

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換え CYP 分子種 (CYP2C9 又は CYP3A4) に本薬 1.56~25 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 0、5、15、30 及び 60 分間インキュベーションし、本薬の M1 への代謝に対する CYP2C9 及び CYP3A4 の相対的寄与度を検討した。CYP2C9 及び CYP3A4 は、M1 のシス型への代謝にはそれぞれ 76.2%及び 23.8%、M1 のトランス型への代謝には 17.1%及び 82.9%寄与していた。

6.2.1.3 酵素阻害 (CTD 4.2.2.4-6 (参考資料)、4.2.2.4-7 (参考資料)、4.2.2.4-8 (参考資料)、4.2.2.4-9)

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.014~10 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の各 CYP 分子種に対する IC_{50} 値はいずれも 10 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬は、ブプロピオンの水酸化活性 (CYP2B6) 及びパクリタキセルの 6 α -水酸化活性 (CYP2C8) を、本薬非処置下と比較してそれぞれ 56.5%及び 48.7%阻害し、各 CYP 分子種に対する IC_{50} 値は約 50 $\mu\text{mol/L}$ 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 CYP 分子種 (CYP2C9、CYP2D6 及び CYP3A) の基質を用いて、各 CYP 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.391~50 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的な阻害作用は示さなかった。

ヒト肝ミクロソーム及び各 UGT 分子種 (UGT1A1 及び UGT2B7) の基質を用いて、各 UGT 分子種の基質の代謝に対する本薬 0.03~100 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の UGT1A1 及び UGT2B7 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 9.45 $\mu\text{mol/L}$ 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

6.2.1.4 酵素誘導 (CTD 4.2.2.4-4 (参考資料))

ヒト肝細胞 (3 例) に本薬 1~20 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、37°C で 3 日間インキュベーションしたときの本薬の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4 誘導作用を検討した。CYP1A2 及び CYP2C19 の mRNA 発現量に増加は認められず、本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの mRNA 発現量は溶媒を添加した場合のそれぞれ 0.10~0.13 倍及び 0.43~0.63 倍に低下した。CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及

び CYP3A4 の mRNA 発現量は、ドナー3 例中 2 例の肝細胞では増加しなかった。1 例の肝細胞では、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 発現量は、それぞれ本薬 5、5、10 及び 5 $\mu\text{mol/L}$ で添加したときに最大となり、陽性対照（CYP2B6：フェノバルビタール 750 $\mu\text{mol/L}$ 、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4：リファンピシン 20 $\mu\text{mol/L}$ ）を添加した場合のそれぞれ 44.0%、30.2%、69.1%及び 23.7%であったものの、本薬 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの mRNA 発現量は陽性対照を添加した場合のそれぞれ -4.1%、13.5%、6.0%及び 5.5%であり、本薬による濃度依存的な酵素誘導は認められなかった。

6.2.1.5 トランスポーターに関する検討

6.2.1.5.1 トランスポーターによる本薬の輸送（CTD 4.2.2.7-1（参考資料）、4.2.2.7-2（参考資料）、4.2.2.7-3（参考資料））

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及びそのコントロール細胞に本薬 1～10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの本薬の排出比（ $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ ）はそれぞれ 1.6～6.6 及び 0.6～0.8 であり、P-gp 阻害剤（エラクリダール 10 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下での本薬の排出比はそれぞれ 0.8 及び 0.7～0.9 であった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞及びそのコントロール細胞に本薬 1～10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したときの本薬の排出比（ $P_{\text{app B} \rightarrow \text{A}}/P_{\text{app A} \rightarrow \text{B}}$ ）はそれぞれ 1.1～2.6 及び 1.3～1.5 であり、BCRP 阻害剤（KO 143 10 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下での本薬の排出比はそれぞれ 1.1～1.4 及び 1.0～1.2 であった。

BSEP 又は MRP2 を発現させた膜小胞に ATP 存在下又は非存在下で本薬 0.3 又は 1 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、ATP 存在下における本薬の細胞内取込みは ATP 非存在下と同程度であった。

OATP1B1、OATP1B3、OCT2 若しくは OAT1 を発現させた CHO 細胞、又は OAT3 を発現させた HEK293 細胞に本薬 1～10 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬の細胞内取込みはコントロール細胞よりわずかに高かったものの、各トランスポーターの阻害剤（OATP1B1 及び OATP1B3：リファンピシン 10 及び 50 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT2：キニジン 100 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1 及び OAT3：プロベネシド 100 及び 300 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で抑制されなかった。

OATP2B1 又は OATP1A2 を発現させた卵母細胞に本薬の ^{14}C -標識体 10 及び 20 $\mu\text{mol/L}$ を添加したとき、本薬の細胞内取込みはコントロール細胞と同程度であり、各トランスポーターの阻害剤（OATP2B1：プロモスルホフタレイン 30 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1A2：フェキシソフェナジン 100 $\mu\text{mol/L}$ ）存在下で抑制されなかった。

6.2.1.5.2 トランスポーターに対する阻害作用（CTD 4.2.2.7-1（参考資料）、4.2.2.7-2（参考資料）、4.2.2.7-3（参考資料））

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞及び BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて、各トランスポーターの基質（P-gp：ジゴキシンの ^3H -標識体、BCRP：プラゾシンの ^3H -標識体）の輸送に対する本薬 0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の P-gp に対する IC_{50} 値は 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。本薬の BCRP に対する IC_{50} 値は 16.4 $\mu\text{mol/L}$ であったが、消化管内で想定される pH 5～9 における本薬の溶解度は 0.035～0.17 $\mu\text{mol/L}$ と推定され、BCRP に対する阻害作用の IC_{50} 値より十分に低いことから、本薬による BCRP 阻害が臨床的に問題となる可能性は低いと申請者は説明した。

BSEP 又は MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、各トランスポーターの基質（BSEP：タウロコール酸の ^3H -標識体、MRP2： β -エストラジオール-17-（ β -D-グルクロニド）の ^3H -標識体）の輸送に対する本薬 0.06～20 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の BSEP 及び MRP2 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 2.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 6.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

OATP1B1、OATP1B3、OCT2 又は OAT1 を発現させた CHO 細胞、及び OAT3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質（OATP1B1 及び OAT3：エストロン 3-硫酸の ^3H -標識体 0.1 及び 0.2 $\mu\text{mol/L}$ 、OATP1B3： β -エストラジオール-17- (β -D-グルクロニド) の ^3H -標識体 0.1 $\mu\text{mol/L}$ 、OCT2：メトホルミンの ^{14}C -標識体 2 $\mu\text{mol/L}$ 、OAT1：パラアミノ馬尿酸の ^3H -標識体 0.4 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬 0.01～30 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の OATP1B1、OATP1B3、OCT2、OAT1 及び OAT3 に対する IC_{50} 値はそれぞれ 22.1 $\mu\text{mol/L}$ 、2.8 $\mu\text{mol/L}$ 、30 $\mu\text{mol/L}$ 超、0.7 $\mu\text{mol/L}$ 及び 0.2 $\mu\text{mol/L}$ であった。

OCT1、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて、各トランスポーターの基質（メトホルミン 10 $\mu\text{mol/L}$ ）の輸送に対する本薬 0.1～30 $\mu\text{mol/L}$ の阻害作用を検討した。本薬の OCT1、MATE1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値はそれぞれ 2.09 $\mu\text{mol/L}$ 、30 $\mu\text{mol/L}$ 超及び 30 $\mu\text{mol/L}$ 超であった。

6.2.2 健康成人における検討

6.2.2.1 日本人及び白人健康成人における単回投与試験（E5501-A001-018 試験、CTD 5.3.3.3-2、実施期間 2013 年 12 月～2014 年 6 月）

日本人及び白人健康成人 48 例に、4 群 5 期クロスオーバー法（休薬期間：28 日間以上）により、本薬 20、40 又は 60 mg を食後に単回経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 19 のとおりであった。

表 19：本薬を食後に単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	対象	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^a (h)	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	日本人	18	109±26.9	7.00	3220±831	16.4±2.09
	白人	18	95.4±49.1	7.00	3160±2350	18.6±3.90
40	日本人	23	208±54.1	6.02	5870±1790	16.1±1.96
	白人	24	164±62.8	8.00	5900±3560	18.0±4.13
60	日本人	23	332±93.3	7.00	9400±2240	16.0±1.54
	白人	24	284±122	7.50	10000±7130	18.2±3.95

a：中央値

6.2.2.2 日本人、中国人及び白人健康成人における単回及び反復投与試験（E5501-A001-006 試験、CTD 5.3.3.3-1（参考資料）、実施期間 2010 年 6 月～■ 月）

日本人、中国人及び白人健康成人 26 例に、4 群 4 期クロスオーバー法（休薬期間：21 日間以上）により、本薬 10、40 若しくは 80 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬 10 mg を空腹時に 1 日 1 回 7 日間反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 20 及び表 21 のとおりであった。

表 20：本薬を空腹時に単回経口投与したときの PK パラメータ

投与量 (mg)	対象	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
10	日本人	9	49.9±24.7	6.0	1253±547	16.7±2.45
	中国人	8	48.7±32.9	5.0	1613±1374	18.8±4.65
	白人	9	51.1±23.8	7.0	1321±558	19.0±3.50
40	日本人	9	208±93.8	5.0	4956±2083	15.6±2.03
	中国人	7	219±143	6.0	5939±3755	19.6±5.54
	白人	9	178±98.9	5.0	4454±2166	18.5±2.66
80	日本人	9	276±209	6.0	7350±5975	15.4±1.15
	中国人	8	477±403	5.5	13494±12735	19.6±3.90
	白人	8	464±234	5.5	10938±5025	18.0±4.03

a：中央値

表 21：本薬 10 mg を空腹時に反復経口投与したときの PK パラメータ

対象	例数	測定時点 (日 目)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^a (h)	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
日本人	9	1	75.2±43.9	6.0	1000±623	—
	9	7	112.8±57.0	5.0	1584±825	15.3±2.86
中国人	8	1	37.7±17.1	6.0	484±228	—
	7	7	71.7±13.2	6.0	1059±183	15.5±1.72
白人	9	1	48.1±16.5	6.0	676±260	—
	9	7	93.4±32.1	5.0	1484±619	18.9±3.70

a：中央値、—：算出せず

6.2.2.3 マスバランス試験 (501-PK-901 試験、CTD 5.3.3.1-3 (参考資料)、5.3.1.4-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月)

外国人健康成人男性 6 例に、本薬の ¹⁴C-標識体 20 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中に未変化体のみが検出された。投与 264 時間までの放射能の尿中及び糞中排泄率(投与放射能に対する割合、以下同様)はそれぞれ 6.27%及び 88.44%であった。糞中には未変化体及び M1 がそれぞれ 33.5%及び 43.8%排泄された。なお、尿検体中の放射能濃度は低く、尿中の未変化体及び代謝物は同定できなかった。

6.2.3 患者における検討

6.2.3.1 PPK 解析及び PPK/PD 解析 (CPMS-E5501-005R-v1.0、CTD 5.3.3.5-2 (参考資料))

6.2.3.1.1 PPK 解析

健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CL-001 試験、CL-002 試験、902 試験、001 試験、005 試験、006 試験、007 試験、010 試験、017 試験及び 018 試験)、並びに血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした海外第 II 相試験 (202 試験)、国内第 II 相試験 (204 試験)、国際共同第 III 相試験 (311 試験) 及び海外第 III 相試験 (310 試験) における被験者 787 例から得られた 15515 点の血漿中本薬濃度データを用いて、PPK 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢 47 [18, 86] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重 75.3 [38.5, 175] kg、ALP 81.0 [19.0, 1589] U/L、AST 29.0 [9.0, 377] U/L、ALT 25.0 [6.0, 304] U/L、CL_{cr} 115.4 [25.6, 509] mL/min、ビリルビン 15.7 [3.0, 176] mg/dL、アルブミン 41.5 [18.0, 53.0] g/dL、PT-INR 1.1 [0.9, 3.4]、eGFR 95.8 [29.9, 208] mL/min/1.73 m² であった。性別は男性 524 例、女性 263 例、人種は白人 522 例、黒人 59 例、第 I 相試験及び 202 試験に参加した日本人と中国人以外のアジア人 29 例、日本人 74 例、中国人 34 例、韓国人 29 例、311 試験及び 310 試験に参加した日本人、中国人と韓国人以

外のアジア人 13 例、アメリカ先住民 1 例、その他 21 例、不明 5 例、製剤は経口懸濁液 77 例、開発初期製剤 130 例、市販予定製剤 612 例、投与タイミングは空腹時 273 例、食後 421 例、不明 93 例、CYP2C9 誘導剤、CYP2C9 阻害剤又は CYP3A4 誘導剤の併用あり 0 例、なし 787 例、CYP3A4 阻害剤の併用あり 12 例、なし 775 例、プロトンポンプ阻害剤の併用あり 173 例、なし 614 例、H₂ 遮断薬の併用あり 18 例、なし 769 例、制酸剤の併用あり 10 例、なし 777 例、P-gp 阻害剤の併用あり 25 例、なし 762 例、慢性肝疾患あり 396 例、なし 391 例、Child-Pugh スコアは 0 点 391 例、5 点 99 例、6 点 113 例、7 点 79 例、8 点 52 例、9 点 20 例、10 点 22 例、11 点 6 例、12 点 3 例、MELD スコアは健康被験者 391 例、4 点 1 例、6 点 11 例、7 点 29 例、8 点 37 例、9 点 48 例、10 点 49 例、11 点 54 例、12 点 34 例、13 点 36 例、14 点 26 例、15 点 17 例、16 点 15 例、17 点 9 例、18 点 10 例、19 点 9 例、20～23 点 10 例、不明 1 例、慢性肝疾患の病因はなし 391 例、慢性ウイルス性肝炎 242 例、非アルコール性脂肪性肝炎 45 例、アルコール性肝疾患 49 例、その他 59 例、不明 1 例であった。以上の因子が PK パラメータの共変量候補とされた。

本薬の PK は、0 次及び 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデルで記述された。PPK 解析の最終モデルにおいて、有意な影響を及ぼす共変量として、V/F に対して体重及び慢性肝疾患の有無が選択された。

最終モデルから得られた個別推定パラメータを用いて、以下のシミュレーションを実施した。

311 試験及び 310 試験の被験者に、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 40 mg、 $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に反復経口投与したときの本薬の PK パラメータは、表 22 のとおりであった。

表 22：311 試験及び 310 試験の被験者における本薬の PK パラメータの推定値

投与量 (mg)	例数	C _{max, ss} ^a (ng/mL)	t _{max} ^b (h)	AUC _{0-24h, ss} ^a (ng·h/mL)
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満				
40	115	214.3 (42.6)	7	3717 (62.4)
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 未満				
60	160	352.2 (47.3)	6	4820 (85.1)

a：幾何平均値（幾何変動係数%）、b：中央値

311 試験及び 310 試験の被験者に、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 40 mg、 $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に反復経口投与したときの肝機能障害の重症度別（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）の本薬の PK パラメータは表 23 のとおりであり、本薬の PK に肝機能障害の重症度による影響は認められなかった。

表 23：311 試験及び 310 試験の被験者における肝機能障害の重症度別の本薬の PK パラメータの推定値

投与量 (mg)	Child-Pugh 分類	例数	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h, ss} (ng·h/mL)
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満				
40	A	63	182 (61.7)	3870 (59.1)
	B	45	155 (61.0)	3290 (66.5)
	C	7	223 (30.1)	5070 (29.2)
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 未満				
60	A	92	243 (79.4)	5070 (81.2)
	B	58	216 (63.2)	4620 (68.2)
	C	7	211 (49.7)	4640 (60.3)

幾何平均値（幾何変動係数%）

311 試験及び 310 試験の被験者に、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 40 mg、 $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は 60 mg を投与したときの腎機能別 (CL_{cr} (mL/min) 30 未満、30 以上 60 未満、60 以上 90 未満及び 90 以上) の本薬の PK パラメータは表 24 のとおりであり、本薬の PK に腎機能による影響は認められなかった。

表 24：311 試験及び 310 試験の被験者における腎機能別の本薬の PK パラメータの推定値

投与量 (mg)	CL_{cr} (mL/min)	例数	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{0-24h, ss}$ (ng·h/mL)
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満				
40	30 未満	1	175	3970
	30 以上 60 未満	14	199 (64.3)	4290 (62.3)
	60 以上 90 未満	26	156 (69.6)	3260 (76.2)
	90 以上	71	172 (56.8)	3670 (55.4)
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 未満				
60	30 未満	1	152	3050
	30 以上 60 未満	15	186 (112)	3750 (122)
	60 以上 90 未満	37	289 (77.6)	6060 (83.3)
	90 以上	104	219 (63.8)	4670 (64.8)

幾何平均値 (幾何変動係数%)

6.2.3.1.2 PPK/PD 解析

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (202 試験)、国内第Ⅱ相試験 (204 試験)、国際共同第Ⅲ相試験 (311 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (310 試験) における被験者 394 例から得られた 1877 点の血小板数のデータを用いて、血漿中本薬濃度と血小板数の関係を検討するための PPK/PD 解析が実施された。

解析対象被験者の背景因子は、年齢 58 [19, 86] 歳 (中央値 [最小値, 最大値]、以下同様)、体重 78.7 [38.5, 175.4] kg、アルブミン 34.0 [18.0, 49.0] g/dL、ベースラインの血小板数 $39.0 [10.0, 107.0] \times 10^9/L$ 、ベースラインの血漿 TPO $100.0 [31.0, 894.7] \text{ ng/L}$ であった。性別は男性 264 例、女性 130 例、人種は白人 239 例、黒人 15 例、第Ⅰ相試験及び 202 試験に参加した日本人と中国人以外のアジア人 3 例、日本人 61 例、中国人 17 例、韓国人 29 例、311 試験及び 310 試験に参加した日本人、中国人と韓国人以外のアジア人 13 例、その他 12 例、抗血小板剤の併用あり 2 例、なし 392 例、ベースラインの血小板数は $30 \times 10^9/L$ 未満 69 例、 $30 \times 10^9/L$ 以上 $40 \times 10^9/L$ 未満 148 例、 $40 \times 10^9/L$ 以上 177 例、慢性肝疾患の病因は慢性ウイルス性肝炎 241 例、非アルコール性脂肪性肝炎 44 例、アルコール性肝疾患 49 例、その他 59 例、Child-Pugh スコアは 5 点 99 例、6 点 112 例、7 点 79 例、8 点 52 例、9 点 20 例、10 点 21 例、11 点 6 例、12 点 3 例、肝細胞癌あり 86 例、なし 308 例、MELD スコアは 4 点 1 例、6 点 11 例、7 点 29 例、8 点 37 例、9 点 48 例、10 点 49 例、11 点 54 例、12 点 34 例、13 点 36 例、14 点 26 例、15 点 17 例、16 点 15 例、17 点 8 例、18 点 9 例、19 点 9 例、20～23 点 10 例、脾腫あり 190 例、なし 204 例、ステロイドの併用あり 13 例、なし 381 例であった。以上の因子が PD パラメータに対する共変量候補とされた。

PPK/PD モデルでは、PK パラメータは最終 PPK モデルと 202 試験、204 試験、311 試験及び 310 試験から得られた血漿中本薬濃度データを用いて推定された値を用い、これらの試験から得られた血小板数のデータを血小板の成熟過程を考慮した 6-コンパートメントモデルに当てはめて記述された。PPK/PD 解析の最終モデルにおいて、血小板数に有意な影響を及ぼす共変量として、SLOP に対して東アジア人 (日本人、中国人及び韓国人)、血漿 TPO 及びアルブミンが選択された。

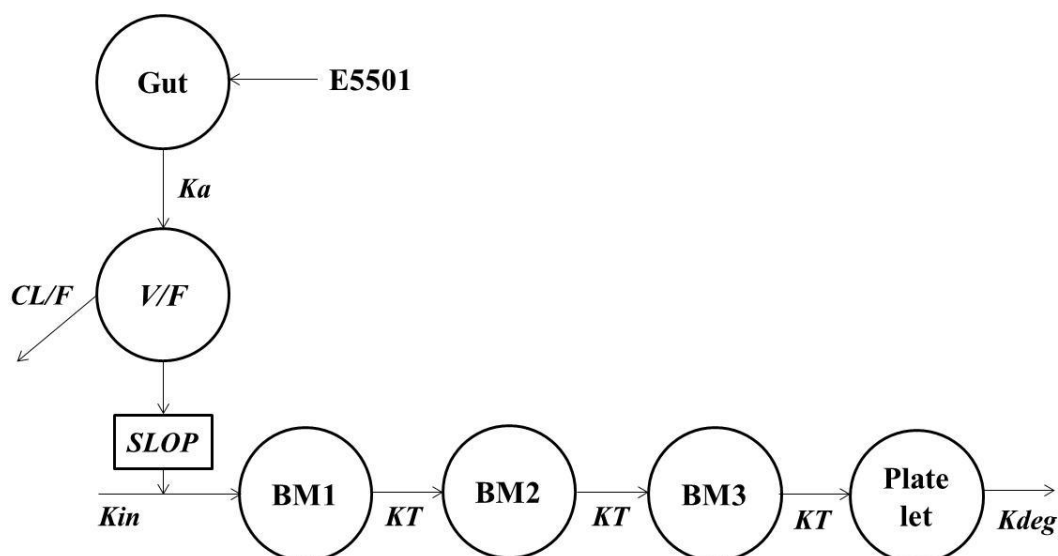


図 1：PPK/PD の構造モデル

E5501：本薬、 K_a ：吸収速度定数、 V/F ：見かけの分布容積、 CL/F ：見かけの全身クリアランス、 $SLOP$ ：血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数、 K_{in} ：血小板前駆体の 0 次産生速度、 K_T ：血小板前駆体の 1 次成熟速度定数、 K_{deg} ：血小板の 1 次分解速度定数、 $BM1$ ：前駆物質産生コンパートメント、 $BM2$ ：トランジットコンパートメント、 $BM3$ ：成熟コンパートメント

6.2.4 薬物相互作用の検討

6.2.4.1 薬物動態学的薬物相互作用

6.2.4.1.1 ベラパミル及びシクロスポリンとの薬物相互作用試験（E5501-G000-008 試験、CTD 5.3.3.4-1（参考資料）、実施期間 20 年 月～20 年 月）

外国人健康成人 36 例を対象に、投与期 1 には本薬 20 mg を単回経口投与、投与期 2 にはベラパミル 240 mg を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し、ベラパミルの投与 7 日目に本薬 20 mg を単回経口投与、投与期 3 には本薬 20 mg を単回経口投与、投与期 4 にはシクロスポリン 400 mg 及び本薬 20 mg を併用して単回経口投与した。各期の間に 28 日間の休薬期間を設けた。本薬単独投与時（投与期 1 及び 3）に対するベラパミル併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 1.26 [0.96, 1.66] 及び 1.61 [1.21, 2.15]、本薬単独投与時（投与期 1 及び 3）に対するシクロスポリン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗幾何平均値の比 [90%CI] はそれぞれ 0.66 [0.54, 0.82] 及び 0.83 [0.65, 1.04] であった。

6.2.4.1.2 フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（E5501-A001-019 試験、CTD 5.3.3.4-2（参考資料）、実施期間 2016 年 4 月～8 月）

外国人健康成人 48 例（各パート 16 例）を対象に、フルコナゾール（パート A）、イトラコナゾール（パート B）及びリファンピシン（パート C）と本薬との薬物相互作用試験を実施した。いずれのパートにおいても、本薬単独投与期には本薬 20 mg を食後に単回経口投与した。パート A の併用投与期には、フルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回 16 日間反復経口投与し、フルコナゾールの投与 7 日目に本薬 20 mg を食後に単回経口投与した。パート B の併用投与期には、イトラコナゾール 200 mg を 16 日間反復経口投与（投与 1 日目のみ 1 日 2 回投与し、以降は 1 日 1 回投与）し、イトラコナゾールの投与 7 日目に本薬 20 mg を食後に単回経口投与した。パート C の併用投与期には、リファンピシン 600 mg を食事 1 時

間前に1日1回16日間反復経口投与し、リファンピシンの投与7日目に本薬20mgを食後に単回経口投与した。いずれのパートにおいても、本薬単独投与期と併用投与期の間に28日間の休薬期間を設けた。本薬単独投与時に対するフルコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の比[90%CI]はそれぞれ1.17[0.964, 1.42]及び2.16[1.71, 2.72]であり、血小板数のベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は本薬単独投与時で $70.6 \times 10^9/L$ 、フルコナゾール併用投与時で $91.8 \times 10^9/L$ であった。本薬単独投与時に対するイトラコナゾール併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の比[90%CI]はそれぞれ1.07[0.855, 1.35]及び1.37[1.10, 1.72]であり、血小板数のベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は本薬単独投与時で $82.4 \times 10^9/L$ 、イトラコナゾール併用投与時で $78.5 \times 10^9/L$ であった。本薬単独投与時に対するリファンピシン併用投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の最小二乗平均値の比[90%CI]はそれぞれ1.04[0.882, 1.23]及び0.568[0.465, 0.623]であり、血小板数のベースラインからの最大変化量の最小二乗平均値は本薬単独投与時で $64.8 \times 10^9/L$ 、リファンピシン併用投与時で $55.4 \times 10^9/L$ であった。

6.2.5 QT 評価試験 (E5501-A001-001 試験、CTD 5.3.4.1-1 (参考資料)、実施期間 20 年 月 月)

外国人健康成人 47 例を対象に、本薬の QT 間隔への影響を検討する目的で、本薬 100 mg⁶⁾、モキシフロキサシン 400 mg 又はプラセボを単回経口投与する 6 群 3 期クロスオーバー試験が実施された (休薬期間：7 日間)。

本薬 100 mg を単回経口投与したときの本薬の C_{max} は 125 ± 73.0 ng/mL、 t_{max} (中央値) は 6.12 時間、 AUC_{0-inf} は 3796 ± 2209 ng·h/mL であった。

本薬 100 mg 投与後の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボとの差 ($\Delta\Delta QTcF$) の最小二乗平均値の 95%CI の上限値は最大 3.33 ms であった。なお、モキシフロキサシン投与後の $\Delta\Delta QTcF$ の最小二乗平均値の 95%CI の下限値は、投与 2~5 時間後までの評価時点で 5 ms を超えていた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 本薬の PK 及び PD の国内外差について

申請者は、本薬の PK 及び PD の国内外差について、以下のように説明した。健康成人を対象とした 018 試験において、本薬を食後に単回経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-inf} の白人に対する日本人の最小二乗幾何平均値の比[90%CI]は、40 mg 投与時でそれぞれ1.29[1.098, 1.511]及び1.08[0.8913, 1.313]、60 mg 投与時でそれぞれ1.21[1.030, 1.417]及び1.04[0.8574, 1.265]であった。本薬を食後に単回投与したときの日本人及び白人における血小板数のベースラインからの最大変化量の平均値は、40 mg 投与時でそれぞれ $81.9 \times 10^9/L$ 及び $99.2 \times 10^9/L$ 、60 mg 投与時でそれぞれ $93.9 \times 10^9/L$ 及び $105.6 \times 10^9/L$ であり、日本人と白人での間で本薬の PK 及び PD に大きな差異は認められなかった (「6.2.2.1 日本人及び白人健康成人における単回投与試験」の項参照)。また、PPK 解析の最終モデルにおいて、PK パラメータに有意な影響を及ぼす共変量として人種及び民族は選択されなかった。PPK/PD 解析の最終モデルでは、血小板数に有意な影響を及ぼす共変量として SLOP に対して東アジア人 (日本人、中国人及び韓国人) が選択され、東アジア人では非東アジア人と比較して SLOP の中央値が 32%小さかったものの、国際共同第Ⅲ相試験 (311 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (310 試験) の併合集団における人種別の待機処置日での血小板数のベースラインからの変化量の平均値は、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満の

⁶⁾ 開発初期製剤が用いられ、開発初期製剤を投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は市販予定製剤を投与したときの本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} のそれぞれ 38.6%及び 40.5%であった。

低血小板数コホートの本薬 60 mg 群では白人で $32.0 \times 10^9/L$ 、アジア人で $28.1 \times 10^9/L$ 、日本人で $31.3 \times 10^9/L$ 、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の高血小板数コホートの本薬 40 mg 群では白人で $38.4 \times 10^9/L$ 、アジア人で $37.1 \times 10^9/L$ 、日本人で $39.5 \times 10^9/L$ であり、人種間で大きく異ならなかった。以上より、本薬の有効性に影響を及ぼすような PK 及び PD の国内外差は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。提出された試験成績を踏まえると、本薬の有効性に影響を及ぼすような PK 及び PD の国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 311 試験及び 310 試験における用法・用量について

申請者は、国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）で設定した本薬の検討用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。311 試験及び 310 試験における本薬の用法・用量は、慢性肝疾患患者を対象とした 202 試験の血漿中本薬濃度及び血小板数のデータを用いて構築した PPK/PD モデル（CPMS-E5501-001R-v3.0）に基づく検討により選択した。本薬投与の目的は待機的処置までに血小板数を血小板輸血が不要となる $50 \times 10^9/L$ 以上に増加させることであること、エルトロンボパグの臨床試験において血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超えると門脈血栓症のリスクが高くなったこと（N Engl J Med 2012; 367: 716-24）を踏まえて、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合が約 90%となり、かつ血小板数が $200 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合が 1%未満となる用法・用量を選択することとした。初回負荷投与について、202 試験は初回負荷投与を含む用法・用量で検討したが（「7.2.1 海外第Ⅱ相試験」の項参照）、初回負荷投与の有無別に平均血小板数の推移をシミュレーションした結果、最大血小板数に到達するまでの期間に違いはなかったことから、初回負荷投与は不要と判断した。投与期間について、202 試験のコホート B では、総投与量が同じ本薬 80/10 mg 群（初回負荷用量/維持用量、以下同様）（7 日間投与）と 80/20 mg 群（4 日間投与）の間で、治験薬投与開始 4～8 日目に 1 回以上血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超となり、かつベースラインから $20 \times 10^9/L$ 以上増加した被験者の割合に大きな違いはなかったことから、より長期間の投与は不要と判断した。ベースラインの血小板数が $20 \times 10^9/L$ 以上 $40 \times 10^9/L$ 未満及び $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の被験者に本薬 20、40、60 又は 80 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 及び $200 \times 10^9/L$ を超える被験者の割合をシミュレーションした結果は、表 25 のとおりであった。血小板数が $50 \times 10^9/L$ 又は $200 \times 10^9/L$ を超える被験者の割合は、本薬を同一用量で投与した場合にベースラインの血小板数が $20 \times 10^9/L$ 以上 $40 \times 10^9/L$ 未満の被験者と比較して $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の被験者で高かったことから、ベースラインの血小板数に応じて用量を選択することで、目標とする血小板数を達成しつつ、門脈血栓症のリスクを最小化できる可能性が示唆された。

これらのシミュレーションの結果より、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は 60 mg、 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は 40 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することにより、血小板数が $200 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合を 1%未満に抑え、かつ約 90%の被験者が血小板数 $50 \times 10^9/L$ 超を達成できると想定されたことから、当該用法・用量を 311 試験及び 310 試験の検討用法・用量として選択した。

表 25：本薬 20、40、60 又は 80 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したとき
血小板数が $50 \times 10^9/L$ 又は $200 \times 10^9/L$ を超える被験者の割合 (%)

投与開始後 日数	20 mg		40 mg		60 mg		80 mg	
	$50 \times 10^9/L$ 超	$200 \times 10^9/L$ 超	$50 \times 10^9/L$ 超	$200 \times 10^9/L$ 超	$50 \times 10^9/L$ 超	$200 \times 10^9/L$ 超	$50 \times 10^9/L$ 超	$200 \times 10^9/L$ 超
ベースラインの血小板数 $20 \times 10^9/L$ 以上 $40 \times 10^9/L$ 未満								
8	30.1	0.0	62.8	0.0	79.5	0.1	86.7	0.3
9	39.8	0.0	74.1	0.1	87.0	0.4	91.5	1.7
10	45.3	0.0	75.9	0.1	89.0	0.5	93.3	2.1
11	47.8	0.0	79.6	0.1	90.2	0.8	94.1	3.0
12	45.4	0.0	78.7	0.0	89.2	0.9	93.6	3.8
13	44.3	0.0	75.8	0.1	88.4	0.7	92.5	2.9
14	41.3	0.0	72.0	0.1	83.9	0.7	90.1	2.2
15	34.5	0.0	66.1	0.0	81.7	0.4	88.0	1.9
ベースラインの血小板数 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満								
8	60.4	0.0	82.5	0.0	91.5	0.0	94.5	0.9
9	68.2	0.0	89.9	0.0	94.7	0.5	96.3	2.3
10	73.3	0.0	90.8	0.0	96.5	0.9	96.5	5.1
11	74.4	0.0	91.0	0.0	95.6	1.2	96.1	5.8
12	74.4	0.0	91.0	0.0	95.9	1.2	96.3	5.1
13	75.8	0.0	90.6	0.0	94.5	0.7	96.3	5.3
14	69.4	0.0	89.6	0.2	94.7	1.2	95.9	3.9
15	69.6	0.0	87.1	0.2	92.4	0.7	95.4	3.0

機構は、以下のように考える。待機的な観血的手技を受ける前の血小板輸血を回避するとの本薬の治療目的、同一作用機序を有する類薬における知見等を踏まえて、311 試験及び 310 試験の本薬の用法・用量として、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合が約 90% となり、かつ血小板数が $200 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合を 1% 未満に抑えられると想定される用法・用量を選択する方針を採ったことは妥当であり、PPK/PD モデルを用いて実施したシミュレーション等に基づき、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は 60 mg、 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は 40 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与を設定したことには一定の合理性がある。日本人慢性肝疾患患者における本薬の用法・用量の妥当性は、311 試験及び 310 試験、並びにそれら試験と並行して実施した国内第Ⅱ相試験（204 試験）における有効性及び安全性等も踏まえて検討する必要がある（「7.R.6.1 用法・用量の妥当性について」の項参照）。

6.R.3 本薬の PK に対する肝機能障害の影響について

申請者は、本薬の PK に対する肝機能障害の影響について、以下のように説明した。PPK 解析のデータセットには Child-Pugh スコア 5～12 の被験者が 394 例含まれた。PPK 解析の最終モデル (CPMS-E5501-005R-v1.0) において、慢性肝疾患の有無は V/F に対する共変量として特定され、健康成人と比較して慢性肝疾患患者で V/F が約 65% 高かったものの、CL/F に対する共変量ではなく、CL/F と肝機能障害の重症度の間にも相関は認められなかった。PPK 解析により、311 試験及び 310 試験の被験者における肝機能障害の重症度別（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）の本薬の PK パラメータを推定した結果、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の高血小板数コホートにおいて、本薬 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに Child-Pugh 分類 A 及び B の部分集団と比較して C の部分集団で本薬の $C_{max, ss}$ の幾何平均値の点推定値がそれぞれ 1.23 倍及び 1.44 倍、 $AUC_{0-24h, ss}$ の幾何平均値の点推定値がそれぞれ 1.31 倍及び 1.54 倍であった。しかしながら、高血小板数コホートの Child-Pugh 分類 C の部分集団は 7 例と少数であり、解釈には限界があること、Child-Pugh 分類 C の被験者毎の本薬の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-24h, ss}$ の推定値は Child-Pugh 分類 A 及び B の被験者毎の推定値の分布の範囲内であること、ベースラインの

血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満の低血小板数コホートでは、より高用量である本薬 60 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときに肝機能障害の重症度により本薬の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-24h, ss}$ の平均値の点推定値が大きく異なる傾向は認められておらず、ベースラインの血小板数によって本薬の PK に対する肝機能障害の影響は変わらないと考えられることを踏まえると、肝機能障害の重症度は本薬の PK に影響を及ぼさないと考えられた（「6.2.3.1.1 PPK 解析」の項参照）。したがって、PK の観点からは肝機能障害の重症度による用量調節は不要と考える。

機構は、以下のように考える。PPK 解析の最終モデルを用いて推定した 311 試験及び 310 試験の被験者における肝機能障害の重症度別（Child-Pugh 分類 A、B 及び C）の本薬の $C_{max, ss}$ 及び $AUC_{0-24h, ss}$ を踏まえると、肝機能障害の重症度の違いにより本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような本薬の PK の変動は認められていないと判断する。肝機能障害の重症度による本薬投与の可否については、311 試験及び 310 試験における肝機能障害の重症度別の有効性及び安全性等も踏まえて検討する必要がある（「7.R.4 重度肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について」の項参照）。

6.R.4 CYP2C9 及び CYP3A の阻害剤並びに P-gp 阻害剤との薬物相互作用について

機構は、019 試験及び 008 試験において、健康成人に本薬 20 mg と CYP2C9 及び CYP3A の阻害剤又は P-gp 阻害剤を併用投与したときに本薬の曝露量の増加が認められ、特にフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中程度の阻害剤）併用投与時に本薬の AUC_{0-inf} は本薬単独投与時と比較して 2.16 倍に増加したこと（「6.2.4.1 薬物動態学的薬物相互作用」の項参照）から、慢性肝疾患患者に本薬 40 又は 60 mg をフルコナゾールとの併用で反復経口投与したときに想定される本薬の曝露量においても、臨床上問題となる血小板数の増加は認められないと推定できるのか説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。PPK/PD 解析により、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 40 mg、 $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与したときの本薬の曝露量（ $AUC_{0-24h, ss}$ ）と PD 作用（最大血小板数及びベースラインからの血小板数の最大変化量）の関係について検討したところ、本薬の曝露量と PD 作用の間には比例関係が認められたが、傾きは緩やかであった。フルコナゾール併用投与時には $AUC_{0-24h, ss}$ が 2.16 倍となると仮定すると、フルコナゾール併用患者に本薬 40 mg 又は 60 mg を投与したときの $AUC_{0-24h, ss}$ はそれぞれ 8029 及び 10411 ng・h/mL になると想定され（表 22）、最大血小板数はそれぞれ $108 \times 10^9/L$ 及び $86.4 \times 10^9/L$ 、ベースラインからの血小板数の最大変化量はそれぞれ $63.8 \times 10^9/L$ 及び $54.0 \times 10^9/L$ と推定された。したがって、曝露量が 2.16 倍になったとしても血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超えるような臨床上問題となる血小板数の増加はほとんど認められないと予想されることから、CYP2C9 及び CYP3A の阻害剤並びに P-gp 阻害剤との併用時に用量調整は不要と考える。

機構は、申請者が実施した PPK/PD 解析からは、臨床で想定される本薬の最大曝露量において、臨床上問題となる血小板数の増加はほとんど想定されないことから、CYP2C9 及び CYP3A の阻害剤並びに P-gp 阻害剤との併用時に、曝露量の観点からの用量調整は不要であるとの申請者の説明は妥当と判断する。

6.R.5 本薬の QT 間隔への影響について

申請者は、本薬の QT 間隔への影響について、以下のように説明した。QT 評価試験（001 試験）において開発初期製剤を用いて本薬 100 mg⁶⁾ が QT 間隔に及ぼす影響を検討した結果、本薬は QT 間隔に影響を及ぼさないことが示された（「6.2.5 QT 評価試験」の項参照）。しかしながら、開発初期製剤に対する市販予定製剤の相対的 BA を踏まえると、開発初期製剤を用いて本薬 100 mg を投与したときの曝露量は市販予定製剤を用いて 40 mg を投与したときの曝露量に相当することから、001 試験の結果からは、市販予定製剤を最大臨床推奨用量である 60 mg 投与したときの QT 間隔に及ぼす影響が十分に評価できない。したがって、国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）では、市販予定製剤を 40 mg 又は 60 mg 投与したときの定常状態での本薬の $C_{\max}$ となる時点付近で心電図測定（安静時）が実施された。311 試験及び 310 試験の併合集団における QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果は表 26 のとおりであり、プラセボと比較して本薬の投与により QTcF 間隔が延長する傾向は認められなかった。本薬 60 mg 群で Δ QTcF 間隔の最大値が >60 ms であった被験者が 2 例認められ、1 例では投与 4 日目、もう 1 例では最終投与 31 日後に発現したが、いずれの被験者でも MedDRA SOC「心臓障害」に該当する有害事象の発現は認められなかった。

表 26：QTcF 間隔のカテゴリカル解析結果（311 試験及び 310 試験の併合、安全性解析対象集団）

		プラセボ併合群 (156 例)	本薬群	
			40 mg 群 (115 例)	60 mg 群 (159 例)
最終評価時点までの QTcF 間隔の最大値 (ms)	>450	36.1 (56/155)	33.9 (39/115)	34.2 (54/158)
	>480	5.2 (8/155)	2.6 (3/115)	5.1 (8/158)
	>500	0.6 (1/155)	0 (0/115)	0.6 (1/158)
最終評価時点までの Δ QTcF 間隔の最大値 (ms)	>30	11.6 (18/155)	4.3 (5/115)	6.3 (10/158)
	>60	0 (0/155)	0 (0/115)	1.3 (2/158)

割合% (例数/解析対象例数)

また、311 試験及び 310 試験の併合集団において、MedDRA SOC「心臓障害」に該当する有害事象はプラセボ併合群で 1.3% (2/156 例：急性心筋梗塞、徐脈・心室期外収縮)、本薬 40 mg 群で 0.9% (1/115 例：徐脈)、本薬 60 mg 群で 0.6% (1/159 例：心房細動) 認められ、本薬群でプラセボ併合群と比較して発現割合が高い傾向は認められず、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上のことから、市販予定製剤を最大臨床推奨用量である 60 mg 投与した場合においても QT 間隔に臨床問題となる影響が認められる可能性は低いと考える。

なお、海外第Ⅱ相試験（202 試験）、国内第Ⅱ相試験（204 試験）、311 試験及び 310 試験から得られたデータを用いて、血漿中本薬濃度⁷⁾ と Δ QTcF との関係を検討した結果、検討された血漿中本薬濃度範囲（約 800 ng/mL まで）では、血漿中本薬濃度の増加に伴い Δ QTcF は変化しないことが示された。PPK 解析の最終モデル（CPMS-E5501-005R-v1.0）により、204 試験及び 311 試験の日本人被験者に市販予定製剤 60 mg を投与したときの $C_{\max}$ の幾何平均値 [95%CI] は 296 [231, 380] ng/mL と推定される。本薬の $C_{\max}$ はベラパミル（P-gp の阻害剤）と併用投与時に本薬単独投与時の 1.26 倍となったことを踏まえても、日本人慢性肝疾患患者に本薬を最大臨床曝露量となる条件で投与した場合でも QT 延長及び催不整脈リスクはないと考える。

⁷⁾ PPK 解析の最終モデル（CPMS-E5501-005R-v1.0）を用いて、心電図測定時点の血漿中本薬濃度を推定した。

機構は、001 試験、311 試験及び 310 試験の併合集団における心電図検査及び不整脈に関連する有害事象の発現状況等を踏まえると、市販予定製剤を最大臨床推奨用量である 60 mg 投与した場合においても QT 間隔に臨床問題となる影響が認められる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と判断する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する主な臨床試験として、表 27 に示す 5 試験が提出された（PK 及び PD については、「6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略」の項参照）。なお、本項では、本薬の投与量はアバロンボパグ換算量で記載する。

表 27：主な臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	無作為化例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	E5501-A001-018	I	健康成人	48 例	本薬 20、40 又は 60 mg を食後又は空腹時に単回経口投与	PK/PD 安全性
	海外	E5501-G000-202	II	待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者	130 例	コホート A：プラセボ、本薬 20、40 又は 80 mg（初日のみ 100 mg）を 1 日 1 回 7 日間経口投与 コホート B：プラセボ、本薬 10 mg（初日のみ 80 mg）、本薬 20 mg（初日は 80 mg、5～7 日目はプラセボ）を 1 日 1 回 7 日間経口投与	有効性 安全性 PK/PD
	国内	E5501-J081-204	II	血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者	39 例	低血小板数コホート ^a ：プラセボ、本薬 20、40 又は 60 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与 高血小板数コホート ^b ：プラセボ、本薬 20 又は 40 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与	有効性 安全性 PK/PD
	国際共同	E5501-G000-311	III	待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者	204 例（日本人 50 例）	低血小板数コホート ^a ：プラセボ又は本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与 高血小板数コホート ^b ：プラセボ又は本薬 40 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与	有効性 安全性
	海外	E5501-G000-310	III	待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者	231 例	低血小板数コホート ^a ：プラセボ又は本薬 60 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与 高血小板数コホート ^b ：プラセボ又は本薬 40 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与	有効性 安全性

a：ベースライン時の平均血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満のコホート

b：ベースライン時の平均血小板数が $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満のコホート

7.1 第 I 相試験

7.2.1 日本人及び白人健康成人を対象とした第 I 相試験（E5501-A001-018 試験、CTD 5.3.3.3-2、実施期間 2013 年 12 月～2014 年 6 月）

日本人及び白人健康成人に本薬を単回経口投与したときの PK、PD 及び安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 4 群 5 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された〔目標症例数 48 例（日本人、白人各 24 例）〕。

第 1 期に本薬 40 又は 60 mg を食後、第 2 期に 60 又は 40 mg を食後、第 3 期に 40 又は 60 mg を空腹時、第 4 期に 60 又は 40 mg を空腹時、第 5 期に 20 mg を食後に単回経口投与することとされ、各期の観察期間は 28 日間とされた（休薬期間：28 日間以上）。各期において、治験薬投与前、治験薬投与開始 5、8、11、14、21、24 及び 28 日目に血小板数を測定することとされ、試験期間中に血小板数が $600 \times 10^9/L$ を超えた場合には、治験薬の投与を中止することとされた。また、試験期間中に血小板数が $400 \times 10^9/L$ を超えた場合には、治験担当医師の判断によりアスピリンを投与することが可能とされた。

無作為化された 48 例（日本人、白人各 24 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 12 例（6 例、6 例）であり、中止理由は有害事象（0 例、1 例）、同意撤回（0 例、1 例）及びその他 10 例（6 例、4 例）であった。

有害事象は、本薬 20、40 及び 60 mg 食後投与時、並びに 40 及び 60 mg 空腹時投与時に、日本人でそれぞれ 11.1%（2/18 例）、8.7%（2/23 例）、17.4%（4/23 例）、5.6%（1/18 例）及び 11.1%（2/18 例）、白人でそれぞれ 5.6%（1/18 例）、8.3%（2/24 例）、12.5%（3/24 例）、9.5%（2/21 例）及び 5.0%（1/20 例）に認められた。日本人又は白人でいずれかの用量投与時に複数例に発現した事象は、頭痛（日本人：本薬 40 mg 食後投与時 4.3%（1/23 例）、60 mg 食後投与時 4.3%（1/23 例）、40 mg 空腹時投与時 5.6%（1/18 例）、白人：40 mg 食後投与時 8.3%（2/24 例）、60 mg 食後投与時 8.3%（2/24 例）、40 mg 空腹時投与時 4.8%（1/21 例））であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、白人で本薬 40 mg 食後投与時に 4.2%（1/24 例）（インフルエンザ様疾患）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.2 第Ⅱ相試験

7.2.1 海外第Ⅱ相試験（E5501-G000-202 試験、CTD 5.3.5.1-1、実施期間 2009 年 1 月～2011 年 12 月）

待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に本薬を 1 日 1 回 4 又は 7 日間経口投与したときの有効性、安全性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 36 施設で実施された〔目標症例数 136 例⁸⁾（コホート A：76 例、コホート B：60 例）〕。

被験者は、慢性肝疾患の病因（ウイルス性慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎又はアルコール性肝疾患）を因子として、コホート A ではプラセボ群、本薬⁶⁾ 100/20 mg 群（初回負荷用量/維持用量、以下同様）、100/40 mg 群及び 100/80 mg 群に 1：1：1：1、コホート B ではプラセボ群、本薬 80/10 mg 群及び 80/20 mg 群に 1：1：1 の比で層別割付けされた。用法・用量は表 28 のとおりとされた。治験薬投与開始 4 又は 6 日目の血小板数が $200 \times 10^9/L$ 以上となった場合は、治験薬の投与を中止することとされた。また、試験期間中に血小板数が $150 \times 10^9/L$ 以上となった場合には、治験担当医師の判断によりアスピリン（禁忌の場合は P2Y₁₂ 阻害薬）を投与することが可能とされた。

表 28：用法・用量

コホート A	
プラセボ群	プラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与
本薬 100/20 mg 群	1 日目は本薬 100 mg、2～7 日目は 20 mg を 1 日 1 回経口投与
本薬 100/40 mg 群	1 日目は本薬 100 mg、2～7 日目は 40 mg を 1 日 1 回経口投与
本薬 100/80 mg 群	1 日目は本薬 100 mg、2～7 日目は 80 mg を 1 日 1 回経口投与
コホート B	
プラセボ群	プラセボを 1 日 1 回 7 日間経口投与
本薬 80/10 mg 群	1 日目は本薬 80 mg、2～7 日目は 10 mg を 1 日 1 回経口投与
本薬 80/20 mg 群	1 日目は本薬 80 mg、2～4 日目は 20 mg、5～7 日目はプラセボを 1 日 1 回経口投与

血小板輸血及び血液製剤（新鮮凍結血漿、クリオプレシピテート）は、治験薬投与開始 7 日前から治験薬投与開始 8 日後まで禁止された。ヘパリン、ワルファリン、NSAIDs、抗血小板薬（チクロピジン、

⁸⁾ 主要評価項目のレスポンス割合について、本薬群で 70%、プラセボ群で 20%と想定し、有意水準両側 0.05 のもと Fisher の正確検定において、本薬各用量群とプラセボ群の間で有意差を検出するための検出力は、コホート A（有効性評価可能症例 17 例）で 79%、コホート B（有効性評価可能症例 18 例）で 83%と算出された。

血小板糖タンパク質 II b/IIIa 拮抗薬（tirofiban 等）、抗線溶薬（aprotinin、トラネキサム酸、aminocaproic acid）、遺伝子組換え活性化第 VII 因子製剤は、試験期間を通じて禁止された。インターフェロン製剤は、治験薬投与開始 14 日前から試験期間を通じて禁止されたが、後観察期間においては治験担当医師が臨床的に必要と判断した場合に限り再開が許容された。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の慢性肝疾患（ウイルス性慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎又はアルコール性肝疾患）患者とされた。

- ベースライン時の血小板数が $10 \times 10^9/L$ 以上 $57.5 \times 10^9/L$ 以下の患者⁹⁾
- スクリーニング時の MELD スコアが 24 以下の患者
- 治験薬最終投与 1～4 日後に待機的な観血的手技を予定する患者
- スクリーニング時の CL_{cr} が 50 mL/min 以上の患者

なお、脾臓腸間膜系を含め、動脈又は静脈の血栓症の既往を有する患者、スクリーニング時に門脈血栓症を有する患者（コホート B のみ）等は除外された。

無作為化された 130 例（コホート A：プラセボ群 16 例、本薬 100/20 mg 群 18 例、100/40 mg 群 16 例、100/80 mg 群 17 例、コホート B：プラセボ群 21 例、本薬 80/10 mg 群 21 例、80/20 mg 群 21 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び ITT とされた。ITT が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例は 8 例（コホート A：2 例、2 例、2 例、0 例、コホート B：0 例、2 例、0 例）であり、中止理由は、自己都合 2 例（コホート A：1 例、0 例、1 例、0 例）、有害事象 1 例（コホート B：0 例、1 例、0 例）、追跡不能 1 例（コホート A：1 例、0 例、0 例、0 例）及びその他 4 例（コホート A：0 例、2 例、1 例、0 例、コホート B：0 例、1 例、0 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた、治験薬投与開始 4～8 日目に 1 回以上血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超かつベースラインから $20 \times 10^9/L$ 以上増加した被験者の割合は、プラセボ併合群で 8.1%（3/37 例）、本薬併合群で 48.4%（45/93 例）であり、両併合群間に有意差が認められた（ $P < 0.0001$ 、Fisher の正確検定）。各コホート及び各投与群における主要評価項目の結果は、表 29 のとおりであり、コホート B のプラセボ群と本薬併合群の間に有意差が認められた（ $P = 0.0093$ 、Pearson カイ二乗検定）ことを確認した上でプラセボと各用量の対比較が実施され、コホート B のプラセボ群と本薬 80/20 mg 群の間、及びコホート B のプラセボ群と本薬 80/10 mg 群の間にそれぞれ有意差が認められた（ $P = 0.0063$ 及び $P = 0.0325$ 、固定順序手順による Fisher の正確検定、有意水準両側 0.05）。

表 29：治験薬投与開始 4～8 日目に 1 回以上血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超かつベースラインから $20 \times 10^9/L$ 以上増加した被験者の割合（ITT）

コホート A				コホート B		
プラセボ群 (16 例)	本薬群			プラセボ群 (21 例)	本薬群	
	100/20 mg (18 例)	100/40 mg (16 例)	100/80 mg (17 例)		80/10 mg (21 例)	80/20 mg (21 例)
6.3 (1)	38.9 (7)	31.3 (5)	76.5 (13)	9.5 (2)	42.9 (9)	52.4 (11)

割合% (例数)

安全性について、すべての有害事象¹⁰⁾及びいずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 30 のとおりであった。

⁹⁾ スクリーニング時及び治験薬投与開始 1 日前に少なくとも 1 日（24 時間）において 2 回測定した血小板数がいずれも $10 \times 10^9/L$ 以上 $57.5 \times 10^9/L$ 以下を満たすこととされた。

¹⁰⁾ 治験薬投与開始から最終投与 30 日後までに発現した有害事象

表 30：すべての有害事象及びいずれかの群で 3 例以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	コホート A				コホート B		
	プラセボ群 (16 例)	本薬群			プラセボ群 (21 例)	本薬群	
		100/20 mg (18 例)	100/40 mg (16 例)	100/80 mg (17 例)		80/10 mg (21 例)	80/20 mg (21 例)
すべての有害事象	75.0 (12)	94.4 (17)	81.3 (13)	76.5 (13)	76.2 (16)	81.0 (17)	85.7 (18)
主な事象							
上腹部痛	0 (0)	22.2 (4)	6.3 (1)	5.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
下痢	0 (0)	11.1 (2)	6.3 (1)	5.9 (1)	9.5 (2)	0 (0)	14.3 (3)
悪心	12.5 (2)	5.6 (1)	12.5 (2)	11.8 (2)	14.3 (3)	23.8 (5)	9.5 (2)
門脈圧亢進性胃障害	0 (0)	22.2 (4)	12.5 (2)	0 (0)	9.5 (2)	14.3 (3)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	5.6 (1)	12.5 (2)	17.6 (3)	4.8 (1)	0 (0)	4.8 (1)
疲労	6.3 (1)	22.2 (4)	6.3 (1)	0 (0)	19.0 (4)	9.5 (2)	9.5 (2)
発熱	12.5 (2)	0 (0)	0 (0)	11.8 (2)	14.3 (3)	4.8 (1)	0 (0)
浮動性めまい	6.3 (1)	11.1 (2)	0 (0)	5.9 (1)	4.8 (1)	14.3 (3)	4.8 (1)
頭痛	12.5 (2)	11.1 (2)	12.5 (2)	5.9 (1)	14.3 (3)	4.8 (1)	14.3 (3)
腹痛	6.3 (1)	5.6 (1)	6.3 (1)	0 (0)	14.3 (3)	9.5 (2)	0 (0)
腹水	0 (0)	5.6 (1)	6.3 (1)	5.9 (1)	14.3 (3)	0 (0)	4.8 (1)
直腸出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (3)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡は、コホート B の本薬 80/10 mg 群で 4.8% (1/21 例：心肺停止・急性呼吸不全・代謝性アシドーシス・急性腎不全) 認められたが、心肺停止を除き、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、コホート A のプラセボ群で 6.3% (1/16 例：蜂巣炎)、本薬 100/20 mg 群で 16.7% (3/18 例：胸水、肺炎・企図的過量投与、貧血・上部消化管出血)、100/40 mg 群で 12.5% (2/16 例：急性腎前性腎不全、漿液腫)、100/80 mg 群で 17.6% (3/17 例：胃出血、肝障害、門脈血栓症)、コホート B のプラセボ群で 14.3% (3/21 例：肝性脳症、腹水、細菌性腹膜炎)、本薬 80/10 mg 群で 19.0% (5/21 例：腹痛・蜂巣炎、食道出血・肝障害、舌の悪性新生物 (病期不明)、ブドウ球菌性膿瘍、転倒)、80/20 mg 群で 14.3% (3/21 例：筋力低下・感覚鈍麻、痔出血、細菌性腹膜炎・自殺念慮) 認められたが、コホート A の本薬 100/80 mg 群の門脈血栓症、コホート B のプラセボ群の細菌性腹膜炎、本薬 80/20 mg 群の筋力低下・感覚鈍麻を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、コホート A の本薬 100/80 mg 群で 5.9% (1/17 例：悪心・嘔吐) 認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

7.2.2 国内第Ⅱ相試験 (E5501-J081-204 試験、CTD 5.3.5.1-2、実施期間 2014 年 1 月～2015 年 4 月)

血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者に本薬を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの有効性、安全性、PK 及び PD を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された [目標症例数 33 例¹¹⁾ (低血小板数コホート：18 例、高血小板数コホート：15 例)]。

¹¹⁾ 202 試験の結果に基づき、主要評価項目のレスポンス割合について、プラセボ群で 10%、本薬 20 mg 群で 35%、本薬 40 mg 群で 72%、本薬 60 mg 群で 85%と想定し、33 例 (プラセボ群 9 例、本薬 20 mg 群 6 例、本薬 40 mg 群 9 例、本薬 60 mg 群 9 例) において、有意水準片側 0.025 のもと Shirley-Williams 検定で、本薬 60 mg 群とプラセボ群の間で有意差を検出するための検出力は 95%、本薬 40 mg 群とプラセボ群の間で有意差を検出するための検出力は 80%と算出された。

ベースライン時の平均血小板数¹²⁾ が $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は低血小板数コホート、 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は高血小板数コホートに組み入れられた。低血小板数コホートではプラセボ群、本薬 20 mg 群、40 mg 群又は 60 mg 群に 1 : 1 : 1 : 3、高血小板数コホートではプラセボ群、本薬 20 mg 群又は 40 mg 群に 2 : 1 : 2 の比で無作為に割り付けられた。用法・用量は、低血小板数コホートではプラセボ、本薬 20、40 又は 60 mg、高血小板数コホートではプラセボ、本薬 20 又は 40 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与することとされた。治験薬の最終投与 5~8 日後に血小板数が $200 \times 10^9/L$ 以下の場合、待機的処置及び他の薬物治療を実施することが可能とされ、出血した場合、標準的な治療（血小板輸血、新鮮凍結血漿、クリオプレシピテート、ビタミン K、デスモプレシン、遺伝組換え活性化第Ⅶ因子製剤、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、全血輸血、濃厚赤血球輸血等）を実施することとされた。治験薬投与後に治験担当医師により血栓症リスクが想定される血小板数の上昇が認められたと判断された被験者に対しては、必要に応じてアスピリン（禁忌の場合は P2Y₁₂ 阻害薬）を投与することが可能とされた。

エストロゲン製剤はスクリーニング 30 日前から、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン等）、NSAIDs、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン等）、赤血球造血刺激因子製剤、ベラパミルはスクリーニング 7 日前から試験期間を通じて禁止された。インターフェロン製剤は、スクリーニング 14 日前から試験期間を通じて禁止されたが、後観察期間においては治験担当医師の判断により投与することが許容された。

主な選択基準は、以下に該当する 20 歳以上の日本人慢性肝疾患患者とされた。

- ベースライン時の平均血小板¹²⁾ が $50 \times 10^9/L$ 未満の患者
- スクリーニング時の MELD スコアが 24 以下の患者

なお、動脈又は静脈の血栓症の既往を有する患者、スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症を有する患者、スクリーニング時の門脈の血流速度が 10 cm/s 未満の患者、先天性血栓性素因が判明している患者等は除外された。

無作為化された 39 例（低血小板数コホート：プラセボ群 3 例、本薬 20 mg 群 3 例、40 mg 群 3 例、60 mg 群 10 例、高血小板数コホート：プラセボ群 8 例、本薬 20 mg 群 4 例、40 mg 群 8 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例はいなかった。

有効性について、主要評価項目とされた治験薬最終投与 5 日後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上かつベースラインから $20 \times 10^9/L$ 以上増加した被験者の割合は、プラセボ併合群で 9.1% (1/11 例)、本薬 20 mg 併合群で 28.6% (2/7 例)、40 mg 併合群で 63.6% (7/11 例)、60 mg 群で 40.0% (4/10 例) であった（本薬 60 mg 群、40 mg 併合群及び 20 mg 併合群とプラセボ併合群の群間比較における P 値は、それぞれ 0.024、0.004 及び 0.146、Shirley-Williams 検定、有意水準片側 0.025）。治験中止やその他の理由でデータが欠測となった被験者及び治験薬最終投与 5 日後の血小板数の評価前に血小板輸血が実施された被験者はノンレスポnderとみなすこととされた。各コホート及び各投与群における主要評価項目の結果は、表 31 のとおりであった。

¹²⁾ スクリーニング時及び治験薬投与開始日の投与開始前に少なくとも 1 日（24 時間）において 2 回測定し、いずれの血小板数も $60 \times 10^9/L$ を超えないこととされた。

表 31：治験薬最終投与 5 日後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上
かつベースラインから $20 \times 10^9/L$ 以上増加した被験者の割合（FAS）

低血小板数コホート				高血小板数コホート		
プラセボ群 (3 例)	本薬群			プラセボ群 (8 例)	本薬群	
	20 mg (3 例)	40 mg (3 例)	60 mg (10 例)		20 mg (4 例)	40 mg (8 例)
0 (0)	66.7 (2)	33.3 (1)	40.0 (4)	12.5 (1)	0 (0)	75.0 (6)

割合% (例数)

安全性について、すべての有害事象¹⁰⁾ 及びいずれかの併合群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況は、表 32 のとおりであった。

表 32：すべての有害事象及びいずれかの併合群で 2 例以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団^{a)})

	プラセボ併合群 (11 例)	本薬併合群		
		20 mg (7 例)	40 mg (11 例)	60 mg (10 例)
すべての有害事象	72.7 (8)	57.1 (4)	72.7 (8)	30.0 (3)
主な事象				
処置後合併症	9.1 (1)	28.6 (2)	18.2 (2)	0 (0)
塞栓術後症候群	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	10.0 (1)
便秘	0 (0)	0 (0)	18.2 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a：低血小板数コホートと高血小板数コホートのプラセボ群及び本薬の各用量群の併合集団

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

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国際共同第Ⅲ相試験（E5501-G000-311試験、CTD 5.3.5.1-4、実施期間2013年12月～2017年1月）

待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に本薬を 1 日 1 回 5 日間経口投与したときの有効性、安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外 16 カ国 74 施設で実施された [目標症例数 200 例 (各コホート 100 例 (プラセボ群：33 例、本薬群：67 例))¹³⁾]。

ベースライン時の平均血小板数¹²⁾ が $40 \times 10^9/L$ 未満の場合は低血小板数コホート、 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合は高血小板数コホートに組み入れられ、各コホート内で表 33 に示した観血的手技に付随する出血リスク¹⁴⁾ 及び肝細胞癌の有無を因子として、プラセボ群又は本薬群に 1：2 の比で層別割付けされた。用法・用量は、低血小板数コホートではプラセボ又は本薬 60 mg、高血小板数コホートで

¹³⁾ 試験実施中に、安全性の比較を実施することを考慮して設定された当初の目標症例数 300 例 (各コホート 150 例 (プラセボ群：50 例、本薬群 100 例)) から 200 例 (各コホート 100 例 (プラセボ群：33 例、本薬群 67 例)) に変更された (治験実施計画書第 7 版、2016 年 12 月 2 日付け)。慢性肝疾患患者を対象としたエルトロンボパグ オラミンの海外第Ⅲ相試験 (N Engl J Med 2012; 367: 716-24) の成績等に基づき、主要評価項目である本試験の対象患者における無作為化から待機処置の 7 日後までに血小板輸血を回避した被験者の割合をプラセボ群で 18%、本薬群で 53%と仮定し、有意水準両側 5%のもと Fisher の正確検定で群間に有意差を検出するための検出力は、変更後のコホート毎の例数である 100 例 (プラセボ群：33 例、本薬群：67 例) で 90%超と算出された。

¹⁴⁾ 治験実施計画書第 1 版 (2013 年 3 月 21 日付け) では、J Vasc Interv Radiol 2009; 20: S240-9 を参考に観血的手技の出血リスクを分類し、その後試験データの継続的なモニタリング及び治験担当医師の意見に基づき、治験実施計画書第 5 版 (2015 年 6 月 22 日付け) において出血リスク分類の変更が行われた。申請者は、本変更の前後で組み入れられる被験者背景に大きな違いはないと説明している。

はプラセボ又は本薬 40 mg を 1 日 1 回 5 日間食後に経口投与することとされた。待機的処置は治験薬の最終投与 5～8 日後に実施することとされた。出血に対する救済処置として、各地域における標準的な治療（血小板輸血、新鮮凍結血漿、クリオプレシピテート、ビタミン K、デスマプレシン、遺伝子組換え活性化第Ⅶ因子製剤、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、全血輸血、濃厚赤血球輸血等）を施行することが可能とされた。待機的処置日に PT-INR が 1.6 超である場合、新鮮凍結血漿の投与等を検討することとされた。治験担当医師により治験薬投与後に血栓症リスクが想定される血小板数の上昇が認められたと判断された被験者に対しては、必要に応じてアスピリン（禁忌の場合は P2Y₁₂ 阻害剤）を投与することが可能とされた。

エストロゲン製剤はスクリーニング 30 日前から、抗凝固薬（ヘパリン、ワルファリン等）、NSAIDs、抗血小板薬（アスピリン、チクロピジン、血小板糖タンパク質 II b/IIIa 拮抗薬（tirofiban 等）等）、赤血球造血刺激因子製剤、ベラパミルはスクリーニング 7 日前から試験期間を通じて禁止された。エルトロロンボパグ オラミン、ロミプロスチムは、試験期間を通じて禁止された。インターフェロン製剤は、スクリーニング 14 日前から試験期間を通じて禁止されたが、後観察期間においては治験担当医師の判断により投与することが許容された。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の慢性肝疾患患者とされた。

- ベースライン時の平均血小板数¹²⁾ が $50 \times 10^9/L$ 未満の患者
- 表 33 に示した観血的手技を受ける予定であり、手技に付随する出血リスクに対処するために、治験担当医師により血小板輸血が必要と判断される患者
- スクリーニング時の MELD スコアが 24 以下の患者

表 33：許容された観血的手技とその出血リスク

出血リスク	観血的手技
低リスク	穿刺
	胸腔穿刺 ^a
	消化管内視鏡下の検査・処置（生検の有無は問わない）、大腸内視鏡下の検査・処置、ポリープ切除、静脈瘤結紮
中リスク	肝生検
	気管支鏡下の検査・処置（生検の有無は問わない）
	肝細胞癌のエタノール注入療法又は化学塞栓療法
高リスク	血管カテーテル法（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む）
	経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術
	歯科処置 ^b
	腎生検 ^a
	胆管系インターベンション ^a
	腎瘻チューブ留置 ^a
	経皮的ラジオ波焼灼術 ^c
	腹腔鏡下インターベンション ^a

a：治験実施計画書第 5 版（2015 年 6 月 22 日付け）で追加

b：治験実施計画書第 5 版（2015 年 6 月 22 日付け）で低リスクから高リスクに変更

c：治験実施計画書第 5 版（2015 年 6 月 22 日付け）で中リスクから高リスクに変更

なお、動脈又は静脈の血栓症の既往を有する患者、スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症を有する患者、スクリーニング時の門脈の血流速度が 10 cm/s 未満の患者、先天性血栓性素因が判明している患者等は除外された。

<全体集団>

無作為化された 204 例（低血小板数コホート：プラセボ群 43 例、本薬 60 mg 群 70 例、高血小板数コホート：プラセボ群 33 例、本薬 40 mg 群 58 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされ、そのうち投与後の安全性評価が 1 回以上実施された 203 例（43 例、70 例、33 例、57 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 13 例（6 例、2 例、2 例、3 例）であり、中止理由は追跡不能 5 例（3 例、0 例、1 例、1 例）、同意撤回 4 例（3 例、0 例、0 例、1 例）、自己都合 2 例（0 例、1 例、0 例、1 例）、有害事象 1 例（0 例、0 例、1 例、0 例）及びその他 1 例（0 例、1 例、0 例、0 例）であった。

ベースラインの血小板数（ $\times 10^9/L$ ）の平均値 $\pm$ 標準偏差（範囲）は、低血小板数コホートのプラセボ群で 32.5 ± 6.22 （12～39.7）、本薬 60 mg 群で 32.7 ± 5.24 （18～39.5）、高血小板数コホートのプラセボ群で 44.5 ± 3.10 （36～49）、本薬 40 mg 群で 44.3 ± 3.58 （36.5～50）であった。治験登録時に予定された観血的手技の出血リスク分類は、低血小板数コホートのプラセボ群で低リスク 52.5%（21/40 例）、中リスク 22.5%（9/40 例）及び高リスク 25.0%（10/40 例）（以下同順）、本薬 60 mg 群で 59.7%（40/67 例）、16.4%（11/67 例）及び 23.9%（16/67 例）、高血小板数コホートのプラセボ群で 53.1%（17/32 例）、28.1%（9/32 例）及び 18.8%（6/32 例）、本薬 40 mg 群で 57.9%（33/57 例）、15.8%（9/57 例）及び 26.3%（15/57 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポonder）の割合は、表 34 のとおりであった。治験中止やその他の理由でデータが欠測となった被験者、待機処置を実施しなかった被験者及び待機処置を実施したが追跡不能となった被験者はノンレスポonderとみなすこととされた。主要な解析として、コホート毎に本薬群と対応するプラセボ群の間で検定を行うこととされ、ベースラインの血小板数別のいずれのコホートにおいても本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた（低血小板数コホート： $P=0.0006$ 、高血小板数コホート： $P<0.0001$ 、観血的手技の出血リスクを調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05¹⁵⁾）。

表 34：無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの
血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポonder）の割合（FAS、全体集団）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (43 例)	本薬 60 mg 群 (70 例)	プラセボ群 (33 例)	本薬 40 mg 群 (58 例)
レスポonderの割合	34.9 [20.6, 49.1] (15)	68.6 [57.7, 79.4] (48)	33.3 [17.2, 49.4] (11)	87.9 [79.5, 96.3] (51)
本薬群－プラセボ群	33.7 [15.8, 51.6]		54.6 [36.5, 72.7]	
P 値 ^a	0.0006		<0.0001	

割合 [95%CI] % (例数)

a：観血的手技の出血リスクを調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05

安全性について、すべての有害事象¹⁰⁾ 及びいずれかの群で 4%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 35 のとおりであった。

¹⁵⁾ 主要な解析において、ベースラインの血小板数別の両コホートでいずれも群間に有意差が認められた場合に本試験で本薬の有効性が検証されたものと判断することとされた。

表 35：すべての有害事象及びいずれかの群で 4%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団、全体集団)

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (43 例)	本薬 60 mg 群 (70 例)	プラセボ群 (33 例)	本薬 40 mg 群 (57 例)
すべての有害事象	51.2 (22)	51.4 (36)	45.5 (15)	49.1 (28)
主な事象				
発熱	4.7 (2)	15.7 (11)	12.1 (4)	7.0 (4)
悪心	11.6 (5)	8.6 (6)	6.1 (2)	5.3 (3)
下痢	7.0 (3)	4.3 (3)	0 (0)	3.5 (2)
浮動性めまい	7.0 (3)	4.3 (3)	3.0 (1)	0 (0)
頭痛	9.3 (4)	2.9 (2)	3.0 (1)	3.5 (2)
腹痛	7.0 (3)	2.9 (2)	3.0 (1)	3.5 (2)
上腹部痛	11.6 (5)	2.9 (2)	9.1 (3)	1.8 (1)
疲労	7.0 (3)	1.4 (1)	0 (0)	3.5 (2)
鼻出血	4.7 (2)	1.4 (1)	3.0 (1)	3.5 (2)
便秘	4.7 (2)	1.4 (1)	3.0 (1)	0 (0)
処置による疼痛	4.7 (2)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
肝性脳症	4.7 (2)	1.4 (1)	0 (0)	0 (0)
穿刺部位出血	0 (0)	0 (0)	9.1 (3)	0 (0)
処置後出血	4.7 (2)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)
輸血反応	2.3 (1)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)
血尿	0 (0)	0 (0)	6.1 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡は、高血小板数コホートのプラセボ群で 3.0% (1/33 例：急性心筋梗塞・多臓器機能不全症候群) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、低血小板数コホートのプラセボ群で 2.3% (1/43 例：肝性脳症)、本薬 60 mg 群で 1.4% (1/70 例：吐血)、高血小板数コホートのプラセボ群で 3.0% (1/33 例：急性心筋梗塞・多臓器機能不全症候群)、本薬 40 mg 群で 1.8% (1/57 例：麻痺性イレウス・急性呼吸不全) 認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<日本人集団>

無作為化された 50 例 (低血小板数コホート：プラセボ群 10 例、本薬 60 mg 群 21 例、高血小板数コホート：プラセボ群 7 例、本薬 40 mg 群 12 例、以下同順) 全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。治験中止例はいなかった。

ベースラインの血小板数 ($\times 10^9/L$) の平均値 $\pm$ 標準偏差 (範囲) は、低血小板数コホートのプラセボ群で 34.2 ± 4.28 (25~39)、本薬 60 mg 群で 34.1 ± 4.52 (22.5~39.5)、高血小板数コホートのプラセボ群で 45.3 ± 3.67 (40.5~49)、本薬 40 mg 群で 44.9 ± 3.72 (40~49.5) であった。治験登録時に予定された観血的手技の出血リスク分類は、低血小板数コホートのプラセボ群で低リスク 20.0% (2/10 例)、中リスク 40.0% (4/10 例) 及び高リスク 40.0% (4/10 例) (以下同順)、本薬 60 mg 群で 33.3% (7/21 例)、19.0% (4/21 例) 及び 47.6% (10/21 例)、高血小板数コホートのプラセボ群で 14.3% (1/7 例)、57.1% (4/7 例) 及び 28.6% (2/7 例)、本薬 40 mg 群で 25.0% (3/12 例)、25.0% (3/12 例) 及び 50.0% (6/12 例) であった。

有効性について、主要評価項目とされた無作為割付けから待機的な観血的手技の7日後までの血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポonder）の割合は、表36のとおりであった。

表36：無作為割付けから待機的な観血的手技の7日後までの
血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポonder）の割合（FAS、日本人集団）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (10例)	本薬 60 mg 群 (21例)	プラセボ群 (7例)	本薬 40 mg 群 (12例)
レスポonderの割合	10.0 [0.0, 28.6] (1)	71.4 [52.1, 90.8] (15)	28.6 [0.0, 62.0] (2)	100 [100.0, 100.0] (12)
本薬群－プラセボ群 割合 [95%CI] % (例数)	61.4 [34.6, 90.8]		71.4 [38.0, 100.0]	

安全性について、すべての有害事象¹⁰⁾ 及びいずれかの群で2例以上に発現した有害事象の発現状況は、表37のとおりであった。

表37：すべての有害事象及びいずれかの群で2例以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団、日本人集団)

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (10例)	本薬 60 mg 群 (21例)	プラセボ群 (7例)	本薬 40 mg 群 (12例)
すべての有害事象	60.0 (6)	76.2 (16)	85.7 (6)	75.0 (9)
主な事象				
発熱	20.0 (2)	42.9 (9)	28.6 (2)	25.0 (3)
悪心	0 (0)	14.3 (3)	28.6 (2)	8.3 (1)
下痢	0 (0)	14.3 (3)	0 (0)	0 (0)
不眠症	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	16.7 (2)
背部痛	10.0 (1)	9.5 (2)	0 (0)	8.3 (1)
結膜出血	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)
尿中血陽性	0 (0)	9.5 (2)	0 (0)	0 (0)
便秘	20.0 (2)	4.8 (1)	14.3 (1)	0 (0)
輸血反応	10.0 (1)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)
穿刺部位出血	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)
血尿	0 (0)	0 (0)	28.6 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、低血小板数コホートのプラセボ群で10.0% (1/10例：肝性脳症) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (E5501-G000-310 試験、CTD 5.3.5.1-3、実施期間2014年2月～2017年1月)

待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に本薬を1日1回5日間経口投与したときの有効性、安全性を検討する目的で、国際共同の無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外20の国又は地域の75施設で実施された[目標症例数200例(各コホート100例(プラセボ群:33例、本薬群:67例))¹³⁾]。

コホートの設定、無作為割付け方法、用法・用量、併用薬の規定及び主な選択・除外基準は、311試験と同様とされた。

無作為化された 231 例（低血小板数コホート：プラセボ群 48 例、本薬 60 mg 群 90 例、高血小板数コホート：プラセボ群 34 例、本薬 40 mg 群 59 例、以下同順）全例に治験薬が投与され、FAS とされた。FAS が有効性の主要な解析対象集団とされ、治験薬が投与された後の安全性評価が 1 回以上実施された 227 例（48 例、89 例、32 例、58 例）が安全性解析対象集団とされた。治験中止例は 9 例（2 例、4 例、0 例、3 例）であり、中止理由は同意撤回 4 例（1 例、2 例、0 例、1 例）、有害事象 1 例（0 例、1 例、0 例、0 例）、追跡不能 1 例（1 例、0 例、0 例、0 例）、自己都合 1 例（0 例、1 例、0 例、0 例）及びその他 2 例（0 例、0 例、0 例、2 例）であった。

ベースラインの血小板数（ $\times 10^9/L$ ）の平均値 $\pm$ 標準偏差（範囲）は、低血小板数コホートのプラセボ群で 30.7 ± 7.12 （11.5～44.5）、本薬 60 mg 群で 31.1 ± 7.30 （10～40）、高血小板数コホートのプラセボ群で 44.9 ± 3.11 （40.5～50.5）、本薬 40 mg 群で 44.3 ± 2.76 （40～49.5）であった。治験登録時に予定された観血的手技の出血リスク分類は、低血小板数コホートのプラセボ群で低リスク 67.5%（27/40 例）、中リスク 20.0%（8/40 例）及び高リスク 12.5%（5/40 例）（以下同順）、本薬 60 mg 群で 66.7%（56/84 例）、11.9%（10/84 例）及び 21.4%（18/84 例）、高血小板数コホートのプラセボ群で 65.6%（21/32 例）、9.4%（3/32 例）及び 25.0%（8/32 例）、本薬 40 mg 群で 58.9%（33/56 例）、19.6%（11/56 例）及び 21.4%（12/56 例）であった。

有効性について、主要評価項目とされた無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポnder）の割合は、表 38 のとおりであった。治験中止やその他の理由でデータが欠測となった被験者、待機処置を実施しなかった被験者及び待機処置を実施したが追跡不能となった被験者はノンレスポnderとみなすこととされた。主要な解析として、コホート毎に本薬群と対応するプラセボ群の間で検定を行うこととされ、いずれのコホートにおいても本薬群とプラセボ群の間に有意差が認められた（低血小板数コホート： $P < 0.0001$ 、高血小板数コホート： $P < 0.0001$ 、観血的手技の出血リスクを調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05¹⁵⁾）。

表 38：無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの
血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポnder）の割合（FAS）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (48 例)	本薬 60 mg 群 (90 例)	プラセボ群 (34 例)	本薬 40 mg 群 (59 例)
レスポnderの割合	22.9 [11.0, 34.8] (11)	65.6 [55.7, 75.4] (59)	38.2 [21.9, 54.6] (13)	88.1 [79.9, 96.4] (52)
本薬群－プラセボ群	42.6 [27.2, 58.1]		49.9 [31.6, 68.2]	
P 値 ^a	<0.0001		<0.0001	

割合 [95%CI] % (例数)

a：観血的手技の出血リスクを調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel 検定、有意水準両側 0.05

安全性について、すべての有害事象¹⁰⁾及びいずれかの群で 4%以上に発現した有害事象の発現状況は、表 39 のとおりであった。

表 39：すべての有害事象及びいずれかの群で 4%以上に発現した有害事象の発現状況
(安全性解析対象集団)

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (48 例)	本薬 60 mg 群 (89 例)	プラセボ群 (32 例)	本薬 40 mg 群 (58 例)
すべての有害事象	64.6 (31)	59.6 (53)	56.3 (18)	53.4 (31)
主な事象				
腹痛	6.3 (3)	9.0 (8)	9.4 (3)	10.3 (6)
発熱	12.5 (6)	7.9 (7)	6.3 (2)	8.6 (5)
処置による疼痛	0 (0)	7.9 (7)	0 (0)	0 (0)
疲労	2.1 (1)	6.7 (6)	3.1 (1)	1.7 (1)
頭痛	6.3 (3)	5.6 (5)	6.3 (2)	10.3 (6)
悪心	4.2 (2)	4.5 (4)	6.3 (2)	8.6 (5)
下痢	2.1 (1)	4.5 (4)	6.3 (2)	1.7 (1)
上腹部痛	0 (0)	4.5 (4)	0 (0)	1.7 (1)
末梢性浮腫	4.2 (2)	3.4 (3)	3.1 (1)	5.2 (3)
鼻出血	4.2 (2)	2.2 (2)	0 (0)	0 (0)
尿路感染	4.2 (2)	1.1 (1)	0 (0)	1.7 (1)
消化不良	4.2 (2)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)
輸血反応	6.3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	6.3 (2)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

死亡は、高血小板数コホートの本薬 40 mg 群で 3.4% (2/58 例：多臓器機能不全症候群、肝性昏睡) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。試験期間終了後に低血小板数コホートの本薬 60 mg 群でも 1.1% (1/89 例：脾臓出血) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

その他の重篤な有害事象は、低血小板数コホートのプラセボ群で 22.9% (11/48 例：輸血反応 2 例、全身性浮腫、アナフィラキシー性輸血反応、クロストリジウム検査陽性、肝性脳症、処置による出血、輸血反応・血小板数減少、発熱、処置後出血、鼻出血各 1 例)、本薬 60 mg 群で 11.2% (10/89 例：処置後出血、肺炎、肝性脳症・失神、脾腫・ストレス赤血球増加症・上腹部痛・高カリウム血症・急性腎障害、腹水・低ナトリウム血症、処置による疼痛、高窒素血症、下痢、胃腸出血、貧血・筋肉痛)、高血小板数コホートのプラセボ群で 3.1% (1/32 例：下痢・発熱)、本薬 40 mg 群で 12.1% (7/58 例：蜂巣炎、腹痛・低ナトリウム血症・筋痙攣、クロストリジウム・ディフィシレ感染、食道静脈瘤出血、尿路感染、胃腸出血・敗血症、慢性肝不全) 認められたが、低血小板数コホートの本薬 60 mg 群の血小板数減少、貧血・筋肉痛、高血小板数コホートのプラセボ群の下痢・発熱を除き、治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、低血小板数コホートの本薬 60 mg 群で 2.2% (2/89 例：貧血・筋肉痛、発熱) に認められ、貧血・筋肉痛は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。慢性肝疾患患者では、門脈圧上昇に伴う脾臓での血小板貯留、肝機能低下に伴う TPO 産生低下、肝炎ウイルスによる骨髓抑制等の複数の要因により、血小板の産生と破壊のバランスが崩れ、血小板数の減少がみられる (J Hepatol 2008; 48: 1000-7)。血小板減少症は肝疾患の進行に伴って悪化し、肝硬変患者では約 70%が血小板減少症を呈することが報告されている (Drugs 2015; 75: 1981-92)。

慢性肝疾患患者では、肝疾患の診断、肝細胞癌の治療、合併症の治療等で、出血リスクを伴う処置が必要となる場合がある。血小板減少症を合併する慢性肝疾患患者において、待機的な観血的処置が予定されている場合には、血小板減少症の程度、併存する他の凝固障害の程度、予定している処置の種類等に応じて、出血リスクに適切に対応する必要がある。

血液製剤の使用指針（平成 31 年 3 月厚生労働省医薬・生活衛生局）では、待機的な観血的手技前の血小板数を $50 \times 10^9/L$ 以上に保つよう予防的に血小板輸血を行うことが 2D¹⁶⁾ で推奨されている一方で、頻回の輸血は抗血小板抗体産生を促し、血小板輸血不応状態を引き起こすおそれもあること等から必要最小限とすることとされ、TPO 受容体作動薬の適応がある場合には使用を考慮することとされている。また、肝硬変診療ガイドライン 2020（改訂第 3 版、日本消化器病学会・日本肝臓学会）では、待機的な観血的手技を予定している肝硬変患者における血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬を使用することが推奨の強さ：強、エビデンスレベル：B¹⁷⁾ で推奨されている。日本では、待機的な観血の手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に使用可能な TPO 受容体作動薬として、ルストロンボパグが承認されている。本薬とルストロンボパグは、いずれも 1 日 1 回投与の TPO 受容体作動薬であり、本薬はルストロンボパグと同様の位置付けで使用されると考える。本薬とルストロンボパグを比較した臨床試験は実施していないが、本薬ではルストロンボパグで禁忌とされている重度（Child-Pugh 分類 C）の肝機能障害患者が臨床試験の対象に含まれ、それらの患者に投与可能であることに加え、両剤の投与期間（本薬 5 日間、ルストロンボパグ 7 日間）等の用法・用量、服薬錠数等の違いを踏まえ、患者の状態や利便性の観点から使い分けられる可能性が高いと考える。

機構は、以下のように考える。慢性肝疾患患者では、肝疾患の進行に伴い、血小板減少症がしばしば認められ、肝生検、肝細胞癌に対する治療、消化管内視鏡処置等の観血的手技が必要な場合には、重大な出血のリスクを低減させるために血小板数を一定以上に保つことが必要となる。従来そのために血小板輸血が用いられてきたが、近年の血液製剤の使用指針及び肝硬変診療ガイドライン 2020（改訂第 3 版）では、血小板輸血の代替療法として TPO 受容体作動薬を用いることが推奨されている。待機的な観血の手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）において、本薬の投与により血小板輸血や出血に対する救済処置が低減されることが示され（「7.R.2 有効性について」の項参照）、認められた有効性を踏まえると安全性は許容可能である（「7.R.3 安全性について」の項参照）。以上のことから、待機的な観血の手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に対して、TPO 受容体作動薬を用いる際の治療選択肢として本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する。

¹⁶⁾ <推奨の強さ>1：強く推奨する、2：推奨する、<エビデンスの強さ>A：効果の推定値に強く確信がある、B：効果の推定値に中程度の確信がある、C：効果の推定値に対する確信は限定的である、D：効果の推定値がほとんど確信できない

¹⁷⁾ <推奨の強さ>強：実施する又は実施しないことを推奨する、弱：実施する又は実施しないことを提案する、<エビデンスレベル>A：真の効果がその効果推定値に近似していると確信できる、B：効果推定値が中程度信頼できる。真の効果は、効果の推定値におおよそ近いが、それが実質的に異なる可能性もある、C：効果推定値に対する信頼は限定的である。真の効果は、効果の推定値と実質的に異なるかもしれない、D：効果推定値がほとんど信頼できない。真の効果は、効果の推定値と実質的にのおおよそ異なりそうである

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 本薬の有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）の主要評価項目は、無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者（レスポナー）の割合とした。本薬投与により期待される効果は、血小板数を増加させることにより、観血的手技を受ける前の血小板輸血を回避するとともに、観血的手技の実施中や実施後の出血性合併症に対する血小板輸血や出血に対する救済処置が必要になる被験者の数を最小化することである。本薬は血小板輸血に比べて血小板数増加の持続時間が長く、観血的手技前のみでなく観血的手技の 7 日後まで含めて血小板輸血及び出血に対する救済処置を評価することで、本薬の有効性及び意義が示せると考えた。なお、311 試験及び 310 試験において、血小板輸血及び出血に対する救済処置を実施する基準は設定しておらず、各地域のガイドラインや治験実施施設毎の診療方法に従って実施することとされた。なお、待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に対する血小板製剤の予防的投与の指針（血液製剤の使用指針、Ann Intern Med 2015; 162: 205-13、Minerva Anesthesiol 2006; 72: 447-52 等）を踏まえ、国内外のいずれも概ね血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満で治療介入が必要と判断され、大きな違いはないと考えた（「7.R.2.3 日本人における有効性について」の項参照）。

311 試験及び 310 試験の結果、各試験のいずれのコホート（低血小板数コホート、高血小板数コホート）においても、主要評価項目である無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者の割合はプラセボ群と比較して本薬群で有意に高かった（表 34、表 38）。また、無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの血小板輸血を回避した被験者の割合についても、主要評価項目と同様の結果が認められ、出血に対して血小板輸血以外の救済処置が実施されたのは 311 試験の 2 例（低血小板数コホートの本薬 60 mg 群及び高血小板数コホートの本薬 40 mg 群の各 1 例）のみであった。

待機的処置日の血小板数が、血液製剤の使用指針においても侵襲を伴う処置を施行する際の目安とされている $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合及び待機的処置日におけるベースラインからの血小板数の変化量を副次評価項目として検討した結果、それぞれ表 40 及び表 41 のとおりであり、いずれの項目においてもプラセボ群と比較して本薬群で大きい傾向が認められた。

表 40：待機的処置日の血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合（FAS、全体集団）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群	本薬 60 mg 群	プラセボ群	本薬 40 mg 群
311 試験	7.0% (3/43 例)	67.1% (47/70 例)	39.4% (13/33 例)	93.1% (54/58 例)
310 試験	4.2% (2/48 例)	68.9% (62/90 例)	20.6% (7/34 例)	88.1% (52/59 例)

割合% (例数)

表 41：待機的処置日におけるベースラインからの血小板数の変化量（ $\times 10^9/L$ ）（FAS、全体集団）

		低血小板数コホート		高血小板数コホート	
		プラセボ群	本薬 60 mg 群	プラセボ群	本薬 40 mg 群
311 試験	ベースライン	43 例 32.5 $\pm$ 6.22	70 例 32.7 $\pm$ 5.24	33 例 44.5 $\pm$ 3.10	58 例 44.3 $\pm$ 3.58
	待機的処置日	43 例 35.5 $\pm$ 12.36	69 例 64.1 $\pm$ 24.56	33 例 50.4 $\pm$ 15.88	58 例 89.2 $\pm$ 33.24
	ベースラインからの変化量	43 例 3.0 $\pm$ 10.01	69 例 31.3 $\pm$ 24.09	33 例 5.9 $\pm$ 14.89	58 例 44.9 $\pm$ 32.96
310 試験	ベースライン	48 例 30.7 $\pm$ 7.12	89 例 31.1 $\pm$ 7.30	34 例 44.9 $\pm$ 3.11	58 例 44.3 $\pm$ 2.76
	待機的処置日	48 例 31.5 $\pm$ 10.23	88 例 63.2 $\pm$ 27.53	32 例 45.7 $\pm$ 10.15	58 例 81.4 $\pm$ 27.50
	ベースラインからの変化量	48 例 0.8 $\pm$ 6.36	88 例 32.0 $\pm$ 25.53	32 例 1.0 $\pm$ 9.30	58 例 37.1 $\pm$ 27.41

上段：例数、下段：平均値 $\pm$ 標準偏差

本薬が観血的手技に伴う出血イベントに及ぼす影響を評価する目的で、311 試験及び 310 試験で無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までに認められた出血イベント¹⁸⁾の発現割合を探索的に検討した結果、311 試験の低血小板数コホートのプラセボ群で 0% (0/43 例)、本薬 60 mg 群で 1.4% (1/70 例)、高血小板数コホートのプラセボ群で 6.1% (2/33 例)、本薬 40 mg 群で 1.7% (1/58 例)、310 試験の低血小板数コホートのプラセボ群で 4.2% (2/48 例)、本薬 60 mg 群で 5.6% (5/90 例)、高血小板数コホートのプラセボ群で 2.9% (1/59 例)、本薬 40 mg 群で 0% (0/59 例)であり、プラセボ群と比較して本薬群で臨床的に意味のある違いは認められなかった。なお、出血イベントが認められたプラセボ群の 6 例中 5 例及び本薬群の 7 例中 4 例は血小板輸血を受けていた。

以上のように、311 試験及び 310 試験において、ベースラインの血小板数別のいずれのコホートでもプラセボ群と比較して本薬群で主要評価項目のレスポンスの割合が有意に高く、副次評価項目である待機処置日に血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合及び待機処置日におけるベースラインからの血小板数の変化量についてもプラセボ群と比較して本薬群で良好な結果が認められたことから、臨床的に意味のある本薬の血小板数増加効果は示されたと考える。

なお、本薬により増加した血小板の機能について、311 試験及び 310 試験における 30 例の被験者（プラセボ群 10 例、本薬群 20 例）を対象に血小板機能に関する探索的評価を行った結果、本薬は、慢性肝疾患患者において血小板表面の活性化糖タンパク質 IIb/IIIa 及び P-セレクチン発現に基づく活性化血小板を増加させないこと、ADP 及び TRAP 誘導による血小板反応性に影響しないことが示された。

機構は、以下のように考える。実臨床における本薬の治療の目的は、待機的な観血的手技の施行までに機能が正常な血小板を増加させ、十分な血小板数を維持することにより、血小板輸血や出血に対する救済処置が必要になる重大な出血性合併症を回避することであり、311 試験及び 310 試験における主要評価項目を無作為割付けから待機的な観血的手技の 7 日後までの血小板輸血及び出血に対する救済処置を回避した被験者の割合としたことは妥当と判断する。311 試験及び 310 試験では、ベースラインの血小板数別のいずれのコホートにおいても主要評価項目についてプラセボに対する本薬の優越性が検証されたこと、副次評価項目である待機処置日に血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合についても

¹⁸⁾ MedDRA SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に該当する有害事象のうち、WHO Grade 2～4 の事象

本薬の有効性を支持する結果が得られたこと等を踏まえると、ベースラインの血小板数によらず臨床的に意義のある本薬の有効性は示されたと判断する。

7.R.2.2 有効性に対する背景因子の影響について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす患者の背景因子について、以下のように説明した。311 試験及び 310 試験の併合集団において、年齢、人種、地域、慢性肝疾患の病因、予定された観血的手技の出血リスク、MELD スコア、Child-Pugh 分類別の主要評価項目であるレスポンドの割合は、表 42 のとおりであった。低血小板数コホートの Child-Pugh 分類 C の部分集団ではプラセボ群と比較して本薬群のレスポンドの割合が低かったが、Child-Pugh 分類 C の被験者数は限られており、評価が困難であった。高血小板数コホートではいずれの Child-Pugh 分類の部分集団においてもプラセボ群と比較して本薬群でレスポンドの割合が高かった。その他の被験者背景については、いずれのコホートにおいてもプラセボ群と比較して本薬群でレスポンドの割合が高く、これらの因子が本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低い。

なお、副次評価項目である待機的処置日に血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合及び待機的処置日におけるベースラインからの血小板数の変化量の被験者背景別の結果も概ね同様であり、Child-Pugh 分類 C の部分集団を除きいずれのコホートにおいてもプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向であった。

表 42：被験者背景別のレスポンドの割合（311 試験及び 310 試験の併合、FAS）

		低血小板数コホート		高血小板数コホート	
		プラセボ群 (91 例)	本薬 60 mg 群 (160 例)	プラセボ群 (67 例)	本薬 40 mg 群 (117 例)
年齢	65 歳未満	29.6 (21/71)	68.0 (83/122)	36.2 (17/47)	86.2 (75/87)
	65 歳以上 75 歳未満	23.5 (4/17)	66.7 (20/30)	46.7 (7/15)	92.3 (24/26)
	75 歳以上	33.3 (1/3)	50.0 (4/8)	0 (0/5)	100 (4/4)
人種	白人	30.9 (17/55)	67.8 (61/90)	41.9 (18/43)	88.7 (63/71)
	黒人	50.0 (1/2)	100 (5/5)	—	100 (4/4)
	アジア人	14.3 (4/28)	61.4 (35/57)	26.1 (6/23)	83.3 (30/36)
	その他	66.7 (4/6)	75.0 (3/4)	—	100 (4/4)
地域	北米	27.3 (6/22)	78.4 (29/37)	33.3 (3/9)	85.7 (18/21)
	欧州	36.7 (11/30)	68.1 (32/47)	37.5 (9/24)	90.9 (40/44)
	東アジア	11.1 (3/27)	60.4 (32/53)	26.1 (6/23)	83.3 (30/36)
	その他	50.0 (6/12)	60.9 (14/23)	54.5 (6/11)	93.8 (15/16)
慢性肝疾患の病因	アルコール性肝疾患	35.7 (5/14)	68.0 (17/25)	0 (0/7)	88.2 (15/17)
	慢性ウイルス性肝炎	25.0 (14/56)	70.2 (59/84)	33.3 (15/45)	89.2 (58/65)
	非アルコール性脂肪性肝炎	22.2 (2/9)	62.5 (10/16)	60.0 (3/5)	90.0 (9/10)
	その他	41.7 (5/12)	61.8 (21/34)	60.0 (6/10)	87.0 (20/23)
予定された観血的手技の出血リスク	低リスク	45.8 (22/48)	78.1 (75/96)	34.2 (13/38)	92.4 (61/66)
	中リスク	17.6 (3/17)	61.9 (13/21)	50.0 (6/12)	90.0 (18/20)
	高リスク	6.7 (1/15)	55.9 (19/34)	35.7 (5/14)	88.9 (24/27)
MELD スコア	10 未満	30.3 (10/33)	69.6 (39/56)	37.9 (11/29)	90.9 (40/44)
	10 以上 14 以下	27.9 (12/43)	70.5 (55/78)	40.0 (12/30)	89.8 (44/49)
	14 超	26.7 (4/15)	54.2 (13/24)	12.5 (1/8)	82.6 (19/23)
Child-Pugh 分類	A	29.4 (15/51)	73.1 (68/93)	38.9 (14/36)	85.7 (54/63)
	B	23.7 (9/38)	62.1 (36/58)	29.2 (7/24)	90.9 (40/44)
	C	100 (2/2)	42.9 (3/7)	33.3 (2/6)	100 (9/9)

割合%（例数/解析対象例数）、—：該当せず

機構は、311 試験及び 310 試験の併合集団における被験者背景別の主要評価項目の部分集団解析等から、検討例数が少なく各背景因子による有効性への影響を明確に検討できたとまではいえないものの、Child-Pugh 分類を除きいずれの部分集団においても主要評価項目とされたレスポンドの割合は本薬群でプラセボ群と比較して高く、臨床試験で対象とされた範囲では本薬の有効性に大きな影響を及ぼす因子は特定されていないと判断する。なお、肝機能障害の重症度別の有効性及び安全性については、「7.R.4 重度肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について」の項で引き続き検討する。

7.R.2.3 日本人における有効性について

機構は、311 試験の全体集団の結果に基づき日本人の有効性を評価することの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。内因性民族的要因について、健康成人を対象とした 018 試験において日本人と白人の間で本薬の PK 及びベースラインからの血小板数の最大変化量に大きな差異は認められなかった（「6.R.1 本薬の PK 及び PD の国内外差について」の項参照）。しかしながら、健康成人と慢性肝疾患患者では血小板数が異なり、本薬投与による反応性も異なる可能性があることから、311 試験と並行して国内第Ⅱ相試験（204 試験）を実施し、血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者での本薬の至適用量を確認した（「7.R.6.1 用法・用量の妥当性について」の項参照）。

外因性民族的要因について、慢性肝疾患患者を対象とした観血的手技前の血小板減少症に対する治療介入には、血小板数、個々の患者の合併症や血液凝固障害、観血的手技の出血リスク等の多様な要因が関連し、国内外ともにガイドラインは存在しない。待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に対する血小板製剤の予防的投与の指針（血液製剤の使用指針、Ann Intern Med 2015; 162: 205-13、Minerva Anesthesiol 2006; 72: 447-52 等）を踏まえ、国内外のいずれも概ね血小板数 $50 \times 10^9/L$ 未満で治療介入が必要と判断されると考えた。慢性肝疾患の病因及び観血的手技の種類について、日本では他の地域と比較して肝細胞癌及び肝細胞癌に対する観血的処置（経皮的ラジオ波焼灼術等）の頻度が高いと考えられたことを除き、有効性評価に影響を及ぼすような国内外差はないと考えた。

以上を踏まえて実施した 311 試験の全体集団又は非日本人集団及び日本人集団で、被験者背景の分布を比較した結果は表 43 及び表 44 のとおりであり、全体集団と比較して日本人集団では、65 歳以上、肝細胞癌あり、慢性肝疾患の病因が慢性ウイルス性肝炎である被験者の割合が高かった。また、肝細胞癌に関連した処置として化学塞栓療法及び経皮的ラジオ波焼灼術を実施した被験者の割合が高かったため、観血的手技の出血リスクが中リスク又は高リスクの被験者が多かった。

表 43 : 311 試験の全体集団及び日本人集団における被験者背景の比較 (FAS)

		全体集団		日本人集団	
		プラセボ群 (76 例)	本薬群 (128 例)	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (33 例)
年齢	65 歳未満	69.7 (53)	68.8 (88)	17.6 (3)	36.4 (12)
	65 歳以上 75 歳未満	23.7 (18)	23.4 (30)	70.6 (12)	48.5 (16)
	75 歳以上	6.6 (5)	7.8 (10)	11.8 (2)	15.2 (5)
ベースラインの 血小板数 ($\times 10^9/L$)	40 未満	56.6 (43)	54.7 (70)	58.8 (10)	63.6 (21)
	40 以上 50 未満	43.4 (33)	45.3 (58)	41.2 (7)	36.4 (12)
肝細胞癌	あり	32.9 (25)	28.1 (36)	76.5 (13)	69.7 (23)
	なし	67.1 (51)	71.9 (92)	23.5 (4)	30.3 (10)
慢性肝疾患の病因	アルコール性肝疾患	15.8 (12)	14.1 (18)	17.6 (3)	18.2 (6)
	慢性ウイルス性肝炎	57.9 (44)	49.2 (63)	76.5 (13)	75.8 (25)
	非アルコール性脂肪性肝炎	13.2 (10)	12.5 (16)	5.9 (1)	3.0 (1)
	その他	13.2 (10)	24.2 (31)	0 (0)	3.0 (1)
予定された観血的 手技の出血リスク	低リスク	52.8 (38)	58.9 (73)	17.6 (3)	30.3 (10)
	中リスク	25.0 (18)	16.1 (20)	47.1 (8)	21.2 (7)
	高リスク	22.2 (16)	25.0 (31)	35.3 (6)	48.5 (16)
MELD スコア	10 未満	36.8 (28)	39.4 (50)	58.8 (10)	57.6 (19)
	10 以上 14 以下	48.7 (37)	43.3 (55)	41.2 (7)	33.3 (11)
	14 超	14.5 (11)	17.3 (22)	0 (0)	9.1 (3)
	不明	0 (0)	0.1 未満 (1)	0 (0)	0 (0)
Child-Pugh 分類	A	48.7 (37)	59.8 (76)	70.6 (12)	72.7 (24)
	B	43.4 (33)	33.1 (42)	29.4 (5)	24.2 (8)
	C	7.9 (6)	7.1 (9)	0 (0)	3.0 (1)
	不明	0 (0)	0.1 未満 (1)	0 (0)	0 (0)

割合% (例数)

表 44 : 311 試験の非日本人集団及び日本人集団における観血的手技の種類別の被験者の割合 (FAS)

		非日本人集団		日本人集団	
		プラセボ群 (59 例)	本薬群 (95 例)	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (33 例)
低リスク	穿刺	3.6 (2)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
	上部消化管内視鏡下の検査・処置	54.5 (30)	58.2 (53)	17.6 (3)	27.3 (9)
	大腸内視鏡下の検査・処置	5.5 (3)	9.9 (9)	0 (0)	3.0 (1)
中リスク	肝生検	9.1 (5)	8.8 (8)	0 (0)	0 (0)
	肝細胞癌の化学塞栓療法	9.1 (5)	5.5 (5)	47.1 (8)	21.2 (7)
高リスク	歯科処置	14.5 (8)	13.2 (12)	0 (0)	3.0 (1)
	経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術	3.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	腹腔鏡下インターベンション	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
	経皮的ラジオ波焼灼術	0 (0)	1.1 (1)	29.4 (5)	39.4 (13)
	血管カテーテル法 (肺高血圧患者 への右心カテーテル検査を含む)	0 (0)	1.1 (1)	5.9 (1)	6.1 (2)

割合% (例数)

311 試験の全体集団と日本人集団との間で分布に違いが認められた被験者背景である、年齢、肝細胞癌の有無及び慢性肝疾患の病因別の主要評価項目の結果は、それぞれ表 45 のとおりであった。全体集団において、低血小板数コホートでは、75 歳以上及び肝細胞癌なしの部分集団でノンレスポnderの割合が高い傾向が認められたものの、いずれの部分集団においても概ねプラセボ群と比較して本薬群でレスポnderの割合が高く、これらの患者背景の差異が有効性の評価に及ぼす影響は小さいと考える。

表 45：311 試験における被験者背景別のレスポンドの割合（FAS）

		低血小板数コホート		高血小板数コホート	
		プラセボ群 (43 例)	本薬群 (70 例)	プラセボ群 (33 例)	本薬群 (58 例)
年齢	65 歳未満	43.3 (13/30)	71.1 (32/45)	34.8 (8/23)	83.7 (36/43)
	65 歳以上 75 歳未満	18.2 (2/11)	66.7 (12/18)	42.9 (3/7)	100 (12/12)
	75 歳以上	0 (0/2)	57.1 (4/7)	0 (0/3)	100 (3/3)
肝細胞癌	あり	7.1 (1/14)	76.2 (16/21)	36.4 (4/11)	93.3 (14/15)
	なし	48.3 (14/29)	65.3 (32/49)	31.8 (7/22)	86.0 (37/43)
慢性肝疾患の病因	アルコール性肝疾患	28.6 (2/7)	58.3 (7/12)	0 (0/5)	83.3 (5/6)
	慢性ウイルス性肝炎	30.8 (8/26)	79.4 (27/34)	27.8 (5/18)	86.2 (25/29)
	非アルコール性脂肪性肝炎	20.0 (1/5)	60.0 (6/10)	60.0 (3/5)	83.3 (5/6)
	その他	80.0 (4/5)	57.1 (8/14)	60.0 (3/5)	94.1 (16/17)

割合%（例数/解析対象例数）

311 試験の日本人集団における有効性について、主要評価項目のレスポンドの割合はベースラインの血小板数別のいずれのコホートにおいてもプラセボ群と比較して本薬群で高く、全体集団の成績と一貫していた（表 34 及び表 36）。副次評価項目について、待機処置日に血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合及び待機処置日におけるベースラインからの血小板数の変化量は表 46 及び表 47 のとおりであり、全体集団（表 40 及び表 41）の成績と同様、いずれのコホートにおいてもプラセボ群と比較して本薬群で大きい傾向であった。

表 46：待機処置日に血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達した被験者の割合（FAS、日本人集団）

低血小板数コホート		高血小板数コホート	
プラセボ群 (10 例)	本薬 60 mg 群 (21 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬 40 mg 群 (12 例)
0 (0)	71.4 (15)	42.9 (3)	100 (12)

割合%（例数）

表 47：待機処置日におけるベースラインからの血小板数の変化量（ $\times 10^9/L$ ）（FAS、日本人集団）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (10 例)	本薬 60 mg 群 (21 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬 40 mg 群 (12 例)
ベースライン	34.2±4.28	34.1±4.52	45.3±3.67	44.9±3.72
待機処置日	34.2±6.30	65.4±24.03	44.0±7.57	84.4±17.16
ベースラインからの変化量	0.1±4.36	31.3±24.06	-1.3±6.39	39.5±18.43

平均値±標準偏差

以上より、311 試験に日本が参加したことは妥当であり、全体集団の結果に基づき、待機処置的な観血的手技を予定している日本人慢性肝疾患患者における血小板減少症に対する有効性を評価することは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の説明から、311 試験の実施にあたっての事前検討では、本薬の有効性に影響を及ぼす可能性がある内因性及び外因性民族的要因について、日本では肝細胞癌及び肝細胞癌の治療のための処置の頻度が高いと考えられたことを除いて、大きな国内外差は認められなかった。311 試験では、結果として全体集団と日本人集団の間で被験者背景及び観血的手技の種類の一部に差異が認められた。しかしながら、被験者背景別の主要評価項目等に関する部分集団解析の結果から、

それらの差異は本薬の有効性の評価に大きな影響を及ぼしておらず、また、主要評価項目及び副次評価項目について全体集団と日本人集団で一貫した結果が示されていると判断できることから、311 試験の全体集団で認められた本薬の有効性は日本人患者においても期待できる。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討結果及び本薬の海外製造販売後（2018 年 5 月 21 日～2022 年 5 月 20 日）において追加の措置を要する安全性の懸念は認められていないことから、「7.R.2 有効性について」の項で認められた有効性を踏まえると、本薬の安全性について臨床使用における有用性を損なう程の問題点は認められていないと判断する。なお、米国では、実臨床での使用実態下における有効性及び安全性を検討する目的で、待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした観察研究（AVA-CLD-401 試験）が 2018 年 7 月～2019 年 1 月に実施され、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の患者や臨床試験において併用禁止とされていた薬剤を投与された患者を含め、48 例が登録され、新たな安全性の懸念は認められなかった。なお、以下の項では、プラセボ対照第Ⅲ相試験（311 試験及び 310 試験）を併合した成績に基づき、本薬の安全性を検討した。

7.R.3.1 臨床試験における有害事象の発現状況について

申請者は、本薬の臨床試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明した。国内外の第Ⅲ相試験（311 試験及び 310 試験の併合）における安全性の概要は表 48 のとおりであり、各投与群で概ね同様であった。本薬併合群で 3%以上に発現した有害事象は、発熱、腹痛、悪心、頭痛、下痢、疲労及び末梢性浮腫であるが、このうちプラセボ群と比較して本薬併合群で発現割合が著しく高い事象はなかった。重篤又は CTCAE Grade3 以上の有害事象について、高血小板数コホートではプラセボ群と比較して本薬群で発現割合が高かったが、多くが基礎疾患やその合併症に関連する事象であり、治験薬との因果関係が否定できない事象はプラセボ群の 2.6%（4/156 例）、本薬併合群の 0.7%（2/274 例）のみであった。さらに、311 試験の全体集団と日本人集団における安全性の概要は表 49 のとおりであり、本薬の安全性プロファイルに国内外で大きな違いは認められず、日本人で特定のリスクが増大する傾向はなかった。

表 48：第Ⅲ相試験における安全性の概要（311 試験及び 310 試験の併合、安全性解析対象集団）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (91 例)	本薬 60 mg 群 (159 例)	プラセボ群 (65 例)	本薬 40 mg 群 (115 例)
すべての有害事象	58.2 (53)	56.0 (89)	50.8 (33)	51.3 (59)
治験薬との因果関係が否定されない有害事象	17.6 (16)	11.3 (18)	6.2 (4)	7.0 (8)
死亡に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	1.7 (2)
重篤な有害事象	13.2 (12)	6.9 (11)	3.1 (2)	7.8 (9)
CTCAE Grade3 以上の有害事象	13.2 (12)	8.2 (13)	6.2 (4)	14.8 (17)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	0 (0)
発現割合%（発現例数）				

表 49：311 試験の全体集団及び日本人集団における安全性の概要（安全性解析対象集団）

	全体集団				日本人集団			
	低血小板数コホート		高血小板数コホート		低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (43 例)	本薬 60 mg 群 (70 例)	プラセボ群 (33 例)	本薬 40 mg 群 (57 例)	プラセボ群 (10 例)	本薬 60 mg 群 (21 例)	プラセボ群 (7 例)	本薬 40 mg 群 (12 例)
すべての有害事象	51.2 (22)	51.4 (36)	45.5 (15)	49.1 (28)	60.0 (6)	76.2 (16)	85.7 (6)	75.0 (9)
治験薬との因果関係 が否定されない有害 事象	20.9 (9)	8.6 (6)	6.1 (2)	7.0 (4)	0 (0)	9.5 (2)	14.3 (1)	8.3 (1)
死亡に至った有害事 象	0 (0)	0 (0)	3.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	2.3 (1)	1.4 (1)	3.0 (1)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
CTCAE Grade3 以上 の有害事象	9.3 (4)	8.6 (6)	12.1 (4)	12.3 (7)	40.0 (4)	4.8 (1)	14.3 (1)	25.0 (3)
投与中止に至った有 害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

機構は、申請者の説明を踏まえると、本薬の臨床試験において投与群間及び国内外に臨床的に問題となる程の有害事象の発現状況の違いは認められていないと判断するが、注目すべき有害事象の発現状況等については次項以降で引き続き検討する。

7.R.3.2 血栓塞栓症関連の有害事象について

申請者は、血栓塞栓症関連の有害事象について、以下のように説明した。血栓塞栓症は慢性肝疾患患者で起こり得る合併症であり、エルトロノボパグ オラミンの海外第Ⅲ相試験では門脈血栓症の発現割合がプラセボ群と比較してエルトロノボパグ オラミン群で 6 倍であったことから（N Engl J Med 2012; 367: 716-24）、本薬の開発においても注目すべき有害事象として評価した。311 試験及び 310 試験の併合集団における血栓塞栓症関連事象¹⁹⁾の発現状況は、表 50 のとおりであった。

表 50：血栓塞栓症関連事象の発現状況（311 試験及び 310 試験の併合、安全性解析対象集団）

	低血小板数コホート		高血小板数コホート	
	プラセボ群 (91 例)	本薬 60 mg 群 (159 例)	プラセボ群 (65 例)	本薬 40 mg 群 (115 例)
血栓塞栓症関連事象	0 (0)	0 (0)	3.1 (2)	0.9 (1)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
播種性血管内凝固	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)
門脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
肺塞栓症	0 (0)	0 (0)	1.5 (1)	0 (0)

発現割合%（発現例数）

311 試験では、高血小板数コホートの本薬 40 mg 群 1 例において、本薬最終投与 13 日後に門脈血栓症が認められた。当該被験者は、71 歳の白人男性で、Child-Pugh 分類 A、MELD スコア 16、肝細胞癌なしであった。血小板数は、スクリーニング時（投与開始 5 日前）で $46 \times 10^9/L$ 、投与 1 日目及び投与 3 日目にいずれも $45 \times 10^9/L$ 、待機的処置日（最終投与 6 日後）に $77 \times 10^9/L$ であり、上部消化管の内視鏡的静脈瘤結紮術が施行された。最終投与 13 日後の腹部超音波検査で門脈血栓症が認められ（同日の血小板数

¹⁹⁾ MedDRA SMQ「塞栓および血栓イベント」に該当する事象

は $61 \times 10^9/L$ ）、最終投与 21 日後に CT 検査でも確認された。本事象は非重篤であり、治験薬との因果関係は否定されず、転帰は未回復であった。血小板数は、最終投与 32 日後にはベースライン付近 ($45 \times 10^9/L$) まで戻った。

310 試験では、低血小板数コホートの本薬 60 mg 群 1 例において、本薬最終投与 31 日後（試験期間終了後）に門脈血栓症が認められた。当該被験者は、4 歳の白人女性で、Child-Pugh 分類 C、MELD スコア 16、肝細胞癌なしであった。血小板数は、投与 1 日目に $12 \times 10^9/L$ 、投与 4 日目に $19 \times 10^9/L$ 、待機的処置日（最終投与 7 日後）に $23 \times 10^9/L$ であり、血小板輸血後に脾動脈塞栓術が施行された。術後に処置による疼痛及び敗血症が発現した。最終投与 21 日後に血小板数が最高値 ($178 \times 10^9/L$) を示し、最終投与 31 日後に CT 検査で門脈血栓症（同日の血小板数は $93 \times 10^9/L$ ）が確認された。本事象は重篤であるが、脾動脈塞栓術に起因する広範な脾臓梗塞によるものであり、本薬との因果関係は否定され、転帰は不明であった。

202 試験のコホート A では、本薬 100/80 mg 群 1 例において、本薬最終投与 28 日後に門脈血栓症が認められた。当該被験者は、6 歳の白人男性で、Child-Pugh 分類 C、MELD スコア 19、肝細胞癌なしであり、血栓塞栓症のリスク因子として喫煙歴及び肥満を有していた。血小板数は、スクリーニング（投与開始 4 日前）は $53 \times 10^9/L$ 、投与 1 日目に $46 \times 10^9/L$ 、投与 4 日目に $55 \times 10^9/L$ 、投与 6 日目に $73 \times 10^9/L$ 、最終投与翌日に $102 \times 10^9/L$ 、待機的処置日（最終投与 4 日後）に $159 \times 10^9/L$ であり、内視鏡検査が施行された。最終投与 11 日後に最高値 ($199 \times 10^9/L$) を示し、最終投与 28 日後に MRI 検査で門脈血栓症（最終投与 25 及び 32 日後の血小板数は $42 \times 10^9/L$ ）が認められた。本事象は重篤であり、治験薬との因果関係は否定されず、肝移植後に回復した。

204 試験では、血栓塞栓症関連事象の発現は認められなかった。

門脈血栓症を発現したいずれの被験者も、経過中に血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超えることはなく、202 試験の 1 例で喫煙と肥満が認められたことを除き、門脈血栓症の発現を予測できるような慢性肝疾患以外の背景要因は特定できなかった。

試験期間中に血小板数が $200 \times 10^9/L$ 超となった被験者は、202 試験のコホート A の本薬 100/80 mg 群で 2 例、311 試験で計 3 例（高血小板数コホートの本薬 40 mg 群 2 例、低血小板数コホートの本薬 60 mg 群 1 例）認められたが、いずれの被験者も無症状であり、血栓塞栓症関連事象は発現しなかった。また、これらの被験者で特徴的な背景因子は特定されなかった。

311 試験及び 310 試験では、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高い患者として、動脈又は静脈の血栓症（部分又は完全血栓症を含む）の既往を有する患者、スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症（部分又は完全）を有する患者、スクリーニング時に門脈の血流速度 10 cm/s 未満の患者、及び先天性血栓性素因が判明している患者を除外した。よって、添付文書では、血栓症、血栓塞栓症又はその既往歴を有する患者、先天性血栓症の発現因子を有する患者、門脈血流速度が低下 ($< 10 \text{ cm/s}$) している患者は、血栓症又は血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがあること、臨床試験では除外されていたことを注意喚起する。また、血小板数が正常範囲以下の症例や観血的手技後の症例で血栓症又は血栓塞栓症を発現した報告もあることから、血小板数によらず血栓症の発現に注意すること、本薬の投与開始後は患者の状態を十分に観察することの必要性についても注意喚起する。

機構は、以下のように考える。一般的には、本薬の作用機序から想定される血小板の過度の増加による血栓塞栓症のリスク増大が懸念されるが、311 試験及び 310 試験において血栓塞栓症関連事象の発現割合が本薬群でプラセボ群と比較して高い傾向はなかった。慢性肝疾患患者は、肝硬変に伴う門脈圧亢

進や肝細胞癌の合併を背景に門脈血栓症が生じやすく、臨床試験では観血的手技施行後に血小板数が過度に増加しているとはいえない状況下で血栓塞栓症が発現していたことを踏まえると、本薬投与後には血小板数によらず血栓塞栓症の発現に十分に注意する必要がある。また、血栓塞栓症の発現リスクの観点から臨床試験で除外されていた血栓塞栓症の既往歴や先天性素因を有する患者、門脈血流が低値の患者等の集団については、添付文書で、本薬の臨床試験ではこれらの血栓塞栓症の発現リスクを有する患者が除外されていたことを情報提供した上で、実臨床では、予定されている観血的手技の内容（診断か治療か）、手技に伴う出血リスク、本薬投与によるメリット、患者背景に起因する血栓塞栓症の発現リスク等を総合的に考慮して、本薬投与の是非を慎重に判断するべきである。

製造販売後には、血栓塞栓症の発現状況等について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.3 投与終了後のリバウンド現象について

申請者は、投与終了後のリバウンド現象について、以下のように説明した。ヒト遺伝子組換え TPO 製剤では投与終了後に重度の血小板減少症や汎血球減少症が発現するとの報告があったことから、本薬の開発においても注目すべき有害事象として評価した。なお、ヒト遺伝子組換え TPO 製剤では、投与終了後に内因性 TPO との構造類似性から内因性 TPO との交差反応をきたす中和抗体が生成され、TPO と TPO 受容体の正常な結合が妨げられることにより、重度の血小板減少症や汎血球減少症の再発が認められる場合があるが（Blood 2007; 109: 4607-16）、本薬は内因性 TPO と類似の構造はもたず免疫原性は示されていない。311 試験及び 310 試験において、MedDRA SMQ「造血障害による血小板減少症」に該当する事象のうち、治験薬の最終投与後 30 日以内に血小板数が $10 \times 10^9/L$ 未満かつベースラインより $10 \times 10^9/L$ 以上低い事象は、プラセボ群の 1 例（低血小板数コホート、非日本人）で認められ、202 試験及び 204 試験では認められなかった。また、311 試験、310 試験、202 試験及び 204 試験の併合集団において、治験薬投与終了後に血小板数がベースラインより $10 \times 10^9/L$ 以上低かった被験者はプラセボ群の 11.3%（23/204 例）、本薬併合群の 8.6%（34/395 例）に認められた。このうち出血イベント¹⁸⁾はプラセボ群 13.0%（3/23 例）、本薬併合群 8.8%（3/34 例）に認められ、本薬が投与終了後の出血リスクを増大させる傾向はなかった。

なお、本薬の投与終了後は、血小板数が本薬投与開始前の値に戻り、易出血性となる可能性があることから、添付文書ではその旨を注意喚起する。

機構は、以下のように考える。臨床試験において本薬の投与終了後に血小板数の明らかなリバウンド現象は認められていないが、本薬投与終了後の一定期間経過後には血小板数が減少していくことを踏まえ、観血的手技後に易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行う旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当である。

製造販売後には、投与終了後の血小板数について公表文献等も含めて引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3.4 骨髄中レチクリン増生、骨髄線維化リスク、及び骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行リスクについて

申請者は、本薬による骨髄中レチクリン増生、骨髄線維化リスク及び骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行リスクについて、以下のように説明した。TPO 受容体作動薬は、骨髄でレチクリンの増加、骨髄内の細網線維の形成及び線維化の発症や進行のリスクを高める可能性があることが知られている。

本薬の慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験では、骨髓に関連する有害事象²⁰⁾は報告されていないが、cITP 患者を対象とした本薬の海外臨床試験²¹⁾において、本薬との因果関係が否定できない骨髓線維症が 0.8% (1/128 例) に報告されている。当該症例は、治療前より骨髓レチクリン線維症 (1+) を有し、エルトロンボパグ オラミンで 56 日間治療後に続いて本薬で 161 日間治療され、本薬による治療中止 31 日後、骨髓生検で病巣領域 (3+) を伴う骨髓レチクリン線維症 (2+) の進行が確認された。また、TPO 受容体作動薬は既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることが知られている。本薬の慢性肝疾患患者を対象とした臨床試験及び cITP 患者を対象とした本薬の海外臨床試験²¹⁾では、造血器腫瘍や骨髓異形成症候群等の疾患を有する患者は除外しており、血液系の悪性腫瘍の進行リスクは評価されていない。現時点で、慢性肝疾患患者に本薬を 5 日間投与したときの骨髓線維化リスク及び血液悪性腫瘍の進行リスクは明らかではないが、これらは TPO 受容体作動薬である本薬の潜在的なリスクであると考えられることから、添付文書では、cITP 患者を対象とした海外臨床試験で本薬の長期投与時に骨髓線維症が認められたこと、及び TPO 受容体作動薬は既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることを情報提供する。

機構は、慢性肝疾患患者を対象とした短期間の臨床試験では、本薬がレチクリン線維の増加及び骨髓線維症の発症や進行のリスクを高めることを示唆する所見は認められていないが、TPO 受容体作動薬である本薬の潜在的リスクであるとした申請者の主張は妥当であり、添付文書で cITP 患者を対象とした本薬の海外臨床試験において骨髓線維症が認められたこと、TPO 受容体作動薬では既存の骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性が示唆されていることを注意喚起すると申請者の対応は適切と判断する。

7.R.4 重度肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について

申請者は、肝機能障害の重症度 (Child-Pugh 分類) 別の本薬の有効性及び安全性について、以下のよう

に説明した。311 試験及び 310 試験では、MELD スコアが 24 以下の患者を選択基準とした結果、Child-Pugh 分類 A～C の患者が組み入れられた。311 試験及び 310 試験の併合集団における Child-Pugh 分類別の主要評価項目のレスポンドの割合は、Child-Pugh 分類 A 及び B の部分集団では全体集団と大きく異ならず、また、Child-Pugh 分類 C の部分集団のうち高血小板数コホートでは本薬 40 mg 群でプラセボ群よりも高かった一方で、Child-Pugh 分類 C の低血小板数コホートでは本薬 60 mg 群でプラセボ群より低かった (表 42)。一般的に予測されるように、低血小板数コホートでは高血小板数コホートと比較して本薬群の主要評価項目のレスポンドの割合が低いこと (表 34、表 38) に加え、低血小板数コホートのプラセボ群の症例数が 2 例のみと限られていたことが影響したものと考えられ、肝機能障害の重症度別の有効性に明確な傾向は示されていないと考える。なお、Child-Pugh 分類 C の部分集団のうち、低血小板数コホートの本薬 60 mg 群では、観血的手技が実施されなかった 1 例を除く 6 例全例で、ベースラインから観血的手技施行日までに血小板数が増加していた (ベースラインから待機処置日までの血小板数の変化量はそれぞれ 6、6.5、9、19、24.5、34.5×10⁹/L)。また、6 例中 2 例では観血的手技施行日の

²⁰⁾ MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)」に該当する事象以外でレベル 2 の MedDRA SMQ「血液の前癌病変状態」に該当する事象及び申請者が事前に定義した事象

²¹⁾ 本薬 5～40 mg (開始用量 20 mg) を最長 126 週間投与したときの有効性及び安全性を検討する非盲検延長期間を設定した無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験 (E5501-G000-302 試験) 及び無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験 (E5501-G000-305 試験)

血小板数は $50 \times 10^9/L$ を超えていたが、このうち 1 例は血小板輸血が実施されノンレスポnderと判断された。

以上より、Child-Pugh 分類 C の患者においてもベースラインの血小板数によらず本薬による血小板数増加効果は期待できると考える。

311 試験及び 310 試験の併合集団における Child-Pugh 分類別の有害事象の発現状況は、表 51 のとおりであった。Child-Pugh 分類 C の部分集団では、いずれの投与群でも、CTCAE Grade3 以上の有害事象及び死亡に至った有害事象の発現割合が Child-Pugh 分類 A 及び B の部分集団と比較して高くなる傾向が認められ、さらに、プラセボ群と比較して本薬群で高かった。また、Child-Pugh 分類 C の被験者では、死亡に至った有害事象が本薬 40 mg 群で 2 例（肝性脳症、多臓器機能不全症候群）、その他の重篤な有害事象が本薬 40 mg 群で 1 例（胃腸出血・敗血症）、CTCAE Grade3 以上の有害事象が本薬 60 mg 群で 1 例（肝性脳症）、本薬 40 mg 群で 4 例（肝性脳症、食道静脈瘤出血・多臓器不全、胃腸出血・敗血症、うつ病）、投与中止に至った有害事象本薬 60 mg 群で 1 例（発熱）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

死亡に至った有害事象のうち 1 例は、5■歳女性、MELD スコア 21 で、肝細胞癌なしであった。本薬 40 mg の最終投与 7 日後に生検を伴う消化器内視鏡検査を実施した後、最終投与 14 日後に両下肢浮腫が発現し、最終投与 29 日後に肝性脳症により死亡したが、基礎疾患である慢性肝疾患と関連があると考えられた。もう 1 例は、5■歳男性、MELD スコア 12 で、肝細胞癌を併発していた。本薬 40 mg の最終投与 8 日後に肝細胞癌に対する化学塞栓術を実施した後、最終投与 27 日後に食道静脈瘤出血、最終投与 29 日後に多臓器不全を発現し、最終投与 35 日後に死亡したが、基礎疾患である慢性肝疾患と関連があると考えられた。

重篤な有害事象を発現した 1 例は、5■歳女性、MELD スコア 13 で、肝細胞癌なしであった。本薬 40 mg の最終投与 7 日後に大量腹水に対する穿刺術を実施した後、最終投与 22 日後に消化管出血及び敗血症を発現し、食道静脈瘤結紮術や抗菌薬投与等により発現 28 日後に回復した。

投与中止に至った有害事象を発現した 1 例は、5■歳男性、MELD スコア 17 で、肝細胞癌なしであった。本薬 60 mg の投与 2 日目に発熱が発現し、同意撤回により早期中止した。

なお、肝機能検査値（ビリルビン、AST、ALT、ALP、GGT、アルブミン）について、311 試験及び 310 試験の併合集団でその推移や検査値異常の発現割合に本薬併合群とプラセボ併合群で臨床的に意義のある違いは認められず、薬剤誘発性の肝毒性の徴候は認められなかった。

表 51 : Child-Pugh 分類別の有害事象の発現状況
(311 試験及び 310 試験の併合、安全性解析対象集団)

	Child-Pugh 分類 A		Child-Pugh 分類 B		Child-Pugh 分類 C	
	プラセボ併合群 (86 例)	本薬併合群 (155 例)	プラセボ併合群 (62 例)	本薬併合群 (102 例)	プラセボ併合群 (7 例)	本薬併合群 (16 例)
すべての有害事象	57.0 (49)	49.0 (76)	54.8 (34)	60.8 (62)	42.9 (3)	62.5 (10)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	11.6 (10)	9.7 (15)	16.1 (10)	10.8 (11)	0 (0)	0 (0)
死亡に至った有害事象	1.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	12.5 (2)
重篤な有害事象	5.8 (5)	4.5 (7)	14.5 (9)	9.8 (10)	0 (0)	18.8 (3)
CTCAE Grade3 以上の有害事象	7.0 (6)	7.7 (12)	14.5 (9)	12.7 (13)	14.3 (1)	31.3 (5)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	6.3 (1)
血栓塞栓症関連事象 ^a	2.3 (2)	0.6 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a : MedDRA SMQ「塞栓および血栓イベント」に該当する事象

米国で製造販売後に実施した、待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした観察研究 (AVA-CLD-401 試験) では、Child-Pugh 分類 C の患者が 3/48 例組み入れられ、このうち 1/3 例に 4 件の重篤な有害事象 (発熱 2 件、腹部痛 1 件、貧血 1 件) が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、加療により回復した。なお、欧州では Child-Pugh 分類 C の患者を対象とした製造販売後臨床試験を実施予定である。

以上のように、311 試験及び 310 試験に組み入れられた Child-Pugh 分類 C の被験者が少なく、当該患者集団における本薬の有効性及び安全性を結論付けることはできないが、Child-Pugh 分類 C の患者でも本薬による血小板数の増加は期待できること、Child-Pugh 分類 C の被験者での有害事象の発現割合はプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向であったものの、特定の事象が増加する傾向は認められなかったこと等を踏まえると、Child-Pugh 分類 C の患者を禁忌とする必要はないと考える。一方で、Child-Pugh 分類 C の患者での投与経験は限られていることから、重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) を有する患者については、投与可否を慎重に判断する旨注意喚起する。製造販売後には、Child-Pugh 分類 C の患者における安全性について引き続き情報収集する。

機構は、以下のように考える。311 試験及び 310 試験の併合集団における Child-Pugh 分類別の主要評価項目のレスポnderの割合及び有害事象の発現状況を踏まえると、Child-Pugh 分類 A 及び B の患者については、添付文書において特段の注意喚起を行う必要はない。一方、Child-Pugh 分類 C の患者については、臨床試験における検討例数が少なく結果の解釈に限界があるものの、主要評価項目のレスポnderの割合に関する部分集団解析の結果から、高血小板数コホートの患者での本薬の有効性は期待できる。Child-Pugh 分類 C の低血小板数コホートの患者については、プラセボ群が 2 例と限られていること等から結果の解釈はさらに困難であるが、本薬群における個別症例経過に関する申請者の説明を踏まえると、本薬による血小板数の増加傾向は示されている。安全性について、Child-Pugh 分類 C の患者では Child-Pugh 分類 A 及び B の患者と比較して、死亡に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定されており、基礎疾患の悪化に起因する可能性が高いと考えられる。観血的治療の適応となる患者は Child-Pugh 分類 A 及び B の患者と比べて限られるものの、医療現場では Child-Pugh 分類 C の患者でも個々の患者の状態に応じたリスクベネフィットを考慮

して処置が実施されており、本薬のニーズは想定されることも踏まえると、Child-Pugh 分類 C の患者を本薬の投与対象から除外する必要まではないと判断する。ただし、慢性肝疾患の悪化に起因すると考えられる死亡に至った有害事象が本薬群のみで認められたこと、Child-Pugh 分類 C の患者では門脈圧の上昇に伴い門脈血栓症の発現リスクが高いとされていること等から、添付文書で Child-Pugh 分類 C の患者では投与可否を慎重に判断する旨を注意喚起するとの申請者の対応は妥当であり、投与する場合は患者の状態を慎重に観察する必要がある。また、臨床試験における重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）を有する患者における本薬の投与経験は限られていること等から、製造販売後には、Child-Pugh 分類 C の患者への投与時の安全性について引き続き情報収集する必要がある。Child-Pugh 分類 C の患者への本薬投与の可否、添付文書での注意喚起の詳細、製造販売後の情報収集の詳細については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

申請者は、本薬の投与対象及び効能・効果について、以下のように説明した。待機的な観血的手技を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした 311 試験及び 310 試験において、本薬の有効性及び安全性が示された（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。

本薬は、血小板数等の臨床検査値や臨床症状及び観血的手技の種類から出血のリスクが高いと考えられる場合に使用する薬剤である。311 試験及び 310 試験の併合集団における被験者背景別の部分集団解析の結果から、臨床試験に組み入れられた範囲で慢性肝疾患の病因（アルコール性肝疾患、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、その他）や、観血的手技の出血リスク（低リスク、中リスク、高リスク）等によらず、本薬の有効性が期待できると考えた（「7.R.2.2 有効性に対する背景因子の影響について」の項参照）。一方で、311 試験及び 310 試験では出血リスクを考慮して除外されていた侵襲度の高い処置（開腹術、開胸術、開心術、開頭術又は臓器切除術）が必要な慢性肝疾患患者に投与することは適切でないことから、添付文書では、開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本薬の投与を避ける旨を注意喚起する。

311 試験及び 310 試験では、治験薬投与前に 24 時間以上空けて 2 回測定した血小板数の平均値が $50 \times 10^9/L$ 未満（各回の血小板数が $60 \times 10^9/L$ を超えない）の患者が対象とされたが、いずれかの測定が $50 \times 10^9/L$ 以上であった被験者は 311 試験の 1 例のみであることから、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の患者に本薬を投与した場合の有効性及び安全性は確立しておらず、血小板数の過剰増加に関する理論的な懸念があることも踏まえると、現時点で血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の慢性肝疾患患者に対する本薬の投与は推奨されない。なお、米国でも本薬の投与対象は血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の患者であるが、製造販売後に実施した待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした観察研究（AVA-CLD-401 試験）には、ベースラインの血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上 $100 \times 10^9/L$ 未満の患者 5 例及び $100 \times 10^9/L$ 以上の患者 4 例が組み入れられており、本薬 40 mg 又は 20 mg が 1 日 1 回 5 日間投与された。これらの被験者のうち、投与期間中又は観血的手技施行日の血小板数が利用可能であった 8 例中 7 例で約 $100 \sim 180 \times 10^9/L$ 程度まで血小板数の増加が認められたが、血栓塞栓症関連事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験成績から、待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症に対する臨床的に意義のある有効性が示され、認められた有効性を踏ま

えると安全性は許容可能と判断できる（「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項参照）。

実臨床では、観血的手技の種類、血液凝固障害の状況等も踏まえて、個々の患者で総合的に出血リスクを評価し、術前に望ましい血小板数の目安や血小板減少症に対する治療介入の必要性が判断されるものとする。臨床試験で対象とされた観血的手技、及び血液製剤の使用指針において「術前あるいは施行前の血小板数が 5 万/ μ L 以上あれば、通常は血小板輸血を必要とすることはない」とされているような観血的手技を予定している患者であれば、本薬の投与対象とすることは可能である。一方で、臨床試験で除外された侵襲度の高い開腹術、開胸術、開心術、開頭術又は臓器切除術等の処置については、その施行に際して術前により血小板数を高い状態にしておく必要があり（血液製剤の使用指針）、これらの観血的手技に伴う出血のリスクが本薬の投与により十分に回避できるのかは不明であること等から、現時点では本薬投与が推奨可能な手技に含めることは妥当ではない。

慢性肝疾患患者での観血的手技の実施に際して本薬の投与対象となる具体的な血小板数の目安は、血液製剤の使用指針及び本薬の臨床試験ではベースラインの血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満の患者が投与対象とされていたことを踏まえると、 $50 \times 10^9/L$ 未満である。ベースラインの血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の患者では血小板数の過剰増加の懸念がある一方で投与経験はほとんどないとの申請者の説明に加えて、本薬の投与開始後は血小板数を測定すること等による過剰増加の管理ができないことを踏まえると、投与前の血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上の患者への投与は推奨されないとの申請者の説明は妥当と考える。

以上より、本薬の効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のようすることが妥当と判断する。本薬の投与対象、効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項等の記載については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

[効能・効果]

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

[効能・効果に関連する注意]

- 血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。
- 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

7.R.6 用法・用量について

7.R.6.1 用法・用量の妥当性について

申請者は、申請用法・用量の妥当性について、以下のように説明した。国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）の検討用法・用量は、202 試験のデータを用いて構築した PPK/PD モデル（CPMS-E5501-001R-v3.0）を用いて実施したシミュレーションに基づき設定した。待機的処置日までに血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合が約 90%となり、かつ血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超える被験者の割合が 1%未満となる用法・用量として、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満の場合には本薬 60 mg、 $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満の場合には本薬 40 mg を食後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することを選択した（「6.R.2 311 試験及び 310 試験における用法・用量について」の項参照）。

国際共同第Ⅲ相試験である 311 試験には、日本人も非日本人と同一の用法・用量で参加したが、第Ⅲ相試験の用法・用量の検討に日本人慢性肝疾患患者のデータは考慮されていなかったことから、血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者での本薬の至適用量を検討するために、311 試験と並行して国内第Ⅱ相試験（204 試験）を実施した。204 試験の結果、主要評価項目である治験薬最終投与 5 日後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以上かつベースラインから $20 \times 10^9/L$ 以上増加した被験者の割合は、プラセボ併合群と比較して本薬 20 mg 併合群、40 mg 併合群及び 60 mg 群で高かったものの、60 mg 群で 40 mg 併合群を上回る効果は認められず、低血小板数コホートにおいても本薬 40 mg 群と 60 mg 群で同程度であった（「7.2.2 国内第Ⅱ相試験」の項参照）。全体集団及び低血小板数コホートで用量反応性が認められなかったが、各用量の検討例数が少数であったこと等が影響した可能性がある。

204 試験において本薬 60 mg で 40 mg を上回る効果が認められなかったことから、ベースラインの血小板数が $40 \times 10^9/L$ 未満の日本人慢性肝疾患患者に対する推奨用量を 60 mg とすることの適切性について検討するために、PPK/PD モデル（CPMS-E5501-005R-v1.0）を用いて日本人慢性肝疾患患者の血漿中本薬濃度及び血小板数のデータを含む追加のシミュレーションを実施した。日本人及び外国人慢性肝疾患患者に、ベースラインの血小板数が低い（ $40 \times 10^9/L$ 未満）場合は本薬 40 又は 60 mg、高い（ $40 \times 10^9/L$ 以上 $50 \times 10^9/L$ 未満）場合は本薬 40 mg を投与したときの最大血小板数及び最大血小板数が $50 \times 10^9/L$ 又は $200 \times 10^9/L$ 以上となる被験者の割合の推定値は、表 52 のとおりであった。日本人慢性肝疾患患者にベースラインの血小板数によらず本薬 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与した場合、ベースラインの血小板数が低い集団の最大血小板数の推定値は、ベースラインの血小板数が高い集団と比較して低く、最大血小板数の推定値が $50 \times 10^9/L$ に達しない患者の割合は、ベースラインの血小板数が高い集団と比較してベースラインの血小板数が低い集団で高いことが示された。一方で、ベースラインの血小板数が低い集団に本薬 60 mg を投与した場合、最大血小板数の推定値の中央値はベースラインの血小板数が高い集団に 40 mg を投与した場合に近づき、最大血小板数が $50 \times 10^9/L$ に達しない患者が減少することが示唆された。また、ベースラインの血小板数が高い集団に本薬 60 mg を投与した場合でも、血小板数が $200 \times 10^9/L$ 以上となる患者の割合は低いことが予測された。なお、この傾向は外国人慢性肝疾患患者においても同様であった。

表 52：日本人及び外国人慢性肝疾患患者に本薬を投与したときの
最大血小板数及び最大血小板数が $50 \times 10^9/L$ 又は $200 \times 10^9/L$ 以上となる被験者の割合の推定値

ベースラインの血小板数 ($\times 10^9/L$)	投与量	最大血小板数 ^a ($\times 10^9/L$)	$50 \times 10^9/L$ 以上となる 被験者の割合 (%)	$200 \times 10^9/L$ 以上となる 被験者の割合 (%)
日本人慢性肝疾患患者				
40 未満	40 mg	58.9 [33.6, 77.4]	62.2	0
	60 mg	69.4 [37.3, 98.7]	64.9	0
40 以上 50 未満	40 mg	86.0 [55.0, 99.9]	95.8	0
外国人慢性肝疾患患者				
40 未満	40 mg	54.5 [37.5, 88.1]	65.4	0
	60 mg	65.2 [41.2, 112]	80.8	0.6
40 以上 50 未満	40 mg	83.8 [59.3, 131]	97.6	2.4

a：中央値 [10%タイル値, 90%タイル値]

311 試験においては、主要評価項目について全体集団と日本人集団で一貫した結果が示され、副次評価項目の結果も全体集団と日本人集団で類似していた（「7.R.2.3 日本人における有効性について」の項参照）。追加で実施したシミュレーション及び 311 試験の結果より、ベースラインの血小板数が $40 \times$

10⁹/L 未満の日本人慢性肝疾患患者に対しても外国人慢性肝疾患患者と同様に本薬 60 mg を推奨用量とすることは適切と考える。

安全性について、204 試験における有害事象の発現割合は、本薬 40 mg 併合群と比較して 60 mg 群で低かった（表 32）。低血小板数コホートにおける有害事象の発現割合は、本薬 40 mg 併合群で 100%（3/3 例：血中ブドウ糖増加、塞栓術後症候群・便秘、塞栓術後症候群・皮下出血・水疱）であったのに対し、本薬 60 mg 群では 30%（3/10 例：上咽頭炎・下痢、頭痛、塞栓術後症候群・悪心・血圧上昇・穿刺部位疼痛）であった。本薬 60 mg 群では治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び CTCAE Grade3 以上の有害事象は認められず、本薬 40 mg 投与時と比較して 60 mg 投与時に増加するリスクは想定されなかった。311 試験の日本人集団においても、有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び CTCAE Grade3 以上の有害事象の発現割合は、本薬 60 mg 群で 40 mg 群と同程度又は低かった。

なお、食事の規定について、本薬 40 mg を投与したときの本薬の PK に及ぼす食事の影響を検討した 010 試験において、本薬の PK に食事の影響は認められなかったものの（「6.1.1 食事の影響試験」の項参照）、食後投与では個体間及び個体内変動が約 50%減少したことを踏まえ、311 試験、310 試験及び 204 試験では本薬を食後に投与する規定とした。

以上のように用法・用量を設定した 311 試験及び 310 試験において、本薬の有効性及び良好な安全性が示されたこと、311 試験の日本人集団において全体集団と類似した有効性及び安全性が認められたことから、待機的な観血的手技を予定している日本人慢性肝疾患患者における血小板減少症に対する用法・用量は 311 試験及び 310 試験の用法・用量と同一とし、投与タイミングは食後とすることが妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。311 試験及び 310 試験の検討用法・用量は、202 試験のデータを用いて構築した PPK/PD モデル（CPMS-E5501-001R-v3.0）を用いて実施したシミュレーションに基づき設定され、当該用法・用量で実施した 311 試験及び 310 試験において臨床的に意味のある有効性と許容可能な安全性が示された。311 試験開始時には妥当性が不明確であった日本人での用法・用量について、204 試験のベースラインの血小板数別の有効性の結果（表 31）を踏まえると、高血小板数コホートで本薬 40 mg を選択することは妥当であった。低血小板数コホートでは検討例数が少なく、明確な用量反応性は認められなかったものの、日本人データも加味した PPK/PD モデル（CPMS-E5501-005R-v1.0）を用いて追加で実施したシミュレーション結果から本薬 60 mg 投与時の最大血小板数が 40 mg 投与時よりも高いことが示唆されたこと、本薬 60 mg 投与時に 40 mg 投与時と比較して明らかな有害事象の増加が認められていないこと等を踏まえると、低血小板数コホートで本薬 60 mg を選択したことには一定の合理性があったと判断する。加えて、本薬の臨床効果を検証した 311 試験において主要評価項目について全体集団と日本人集団で一貫した結果が示されたことから、待機的な観血的手技を予定している日本人慢性肝疾患患者における血小板減少症に対する用法・用量を 311 試験及び 310 試験と同一とすることは妥当と考える。

以上より、用法・用量は、以下のとおりとすることが適切と判断する。

〔用法・用量〕

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が 40,000/ μ L 未満：60 mg

7.R.6.2 本薬投与開始から観血的手技施行までの期間について

申請者は、本薬投与開始から観血的手技施行までの期間について、以下のように説明した。311 試験及び 310 試験では、202 試験のデータを用いて構築した PPK/PD モデル (CPMS-E5501-001R-v3.0) を用いて実施したシミュレーションに基づき、治験薬投与開始 10～13 日目 (治験薬最終投与 5～8 日後) に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 超となる被験者の割合が約 90%となる用量を選択したことから、観血的手技の施行時期を治験薬投与開始 10～13 日目と規定した。

また、311 試験及び 310 試験では、投与開始 4 日目、観血的手技施行日 (投与開始 10～13 日目)、観血的手技施行 7 日後及び投与開始 35 日目に血小板数が測定され、両試験の併合集団における血小板数の平均値の推移は図 2 のとおりであった。ベースラインの血小板数別のいずれのコホートにおいても、本薬群の血小板数の平均値は投与開始 4 日目に増加し始め、投与開始 10～13 日目 (最終投与 5～8 日後) に最高値となり、投与開始 35 日目までにベースライン値に戻った。

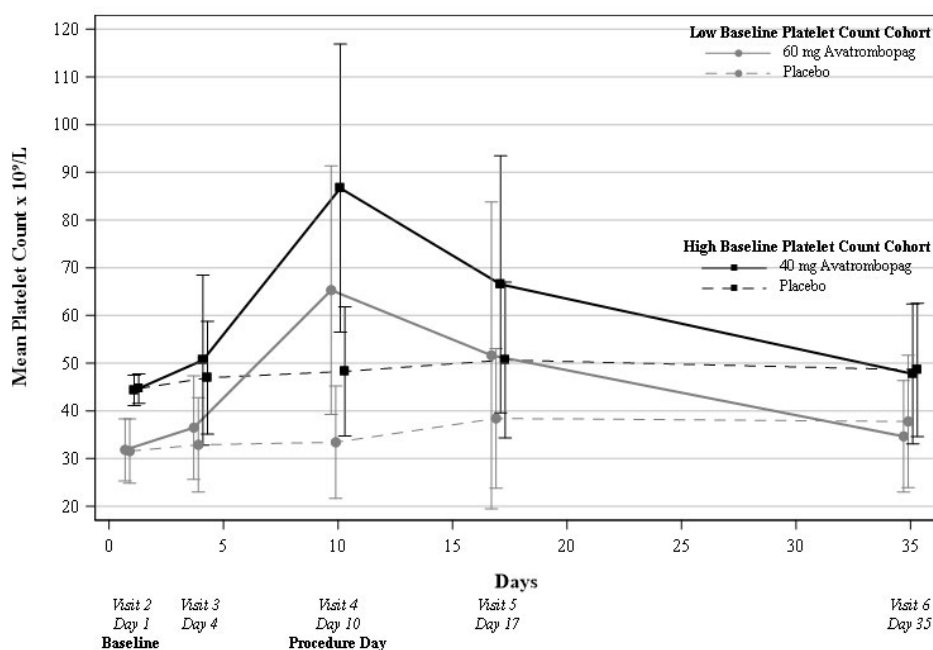


図 2：血小板数の推移 (311 試験及び 310 試験の併合、FAS、平均値±標準偏差)

311 試験及び 310 試験において本薬が投与された被験者のうち、血小板輸血を実施せずに観血的手技が施行された被験者の観血的手技の実施日の分布は表 53 のとおりであり、大部分の被験者では治験実施計画書の規定どおり治験薬投与開始 10～13 日目に観血的手技が施行された。規定範囲より前に実施された被験者が 1.9% (4/212 例)、規定範囲より後に実施された被験者が 3.3% (7/212 例) 認められたが (理由不明)、その中に処置後に出血イベント¹⁸⁾が認められた被験者はいなかった。本薬群で処置後に出血イベントが発現した 12 例の観血的手技の施行日は投与開始 10 日目が 2 例、11 日目が 3 例、12 日目が 5 例、13 日目が 2 例であり、処置後に出血イベントを発現した被験者の本薬投与開始から観血的手技施行までの期間に明らかな傾向は認められなかった。以上のことから、本薬の投与は観血的手技の施行予定日の 10～13 日前を目安に開始することが適切と考えた。

表 53：311 試験及び 310 試験において本薬が投与された被験者のうち、
血小板輸血を実施せずに観血的手技が施行された被験者の観血的手技の施行日の分布

	投与開始 8 日目	投与開始 9 日目	投与開始 10 日目	投与開始 11 日目	投与開始 12 日目	投与開始 13 日目	投与開始 14 日目	投与開始 15 日目	投与開始 17 日目	投与開始 19 日目
311 試験 (101 例)	2.0 (2)	2.0 (2)	28.7 (29)	30.7 (31)	15.8 (16)	16.8 (17)	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	1.0 (1)
310 試験 (111 例)	0 (0)	0 (0)	21.6 (24)	35.1 (39)	16.2 (18)	24.3 (27)	0.9 (1)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)

割合% (例数)

機構は、311 試験及び 310 試験では、治験薬投与開始 4 日目に血小板数を測定する規定とされていたことを踏まえ、本薬投与開始後観血的手技施行日より前に血小板数を確認する規定を設ける必要がないか説明するよう求めた。

311 試験及び 310 試験では、本薬投与開始から観血的手技施行までの血小板数の推移をよりの確に把握するために、投与開始 4 日目に血小板数を測定する規定とした。311 試験及び 310 試験の併合集団における平均血小板数の推移は図 2 のとおりであり、本薬投与開始 4 日目の血小板数のベースラインからの変化量（中央値）は、311 試験では主要評価項目のレスポonderで $5 \times 10^9/L$ 、ノンレスポonderで $0.8 \times 10^9/L$ 、310 試験ではレスポonderで $3.5 \times 10^9/L$ 、ノンレスポonderで $1.0 \times 10^9/L$ であった。投与開始 4 日目の血小板数に基づく治験薬の投与中止や用量調節に関する事前規定はなく、結果として投与中止や減量を要した被験者も認められなかった。本薬の作用機序には内因性 TPO による骨髓中の造血細胞刺激が関与しており、TPO や TPO 受容体作動薬の治療効果によって血小板数が増加するには一定の時間を要することから、本薬投与開始 4 日目の血小板数から、その後の血小板数の増加を予測することは困難と考える。311 試験及び 310 試験で血小板数が $200 \times 10^9/L$ を超えた 3 例においても本薬投与開始 4 日目の血小板数に共通の傾向は認められなかった。以上より、本薬投与中に血小板数を確認する規定を設ける必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。311 試験及び 310 試験における治験薬投与開始から観血的手技施行までの期間は、202 試験のデータを用いて構築した PPK/PD モデル（CPMS-E5501-001R-v3.0）を用いて実施したシミュレーションに基づいて治験薬投与開始 10～13 日目と設定された。実際に、311 試験及び 310 試験では大部分の被験者で治験薬投与開始 10～13 日目に観血的手技が施行され、両試験の併合集団における平均血小板数は観血的手技施行日に最高値となり、血小板輸血を実施せずに観血的手技を施行した被験者における処置後の出血イベントの発現は少なかった。以上より、添付文書の用法・用量に関連する注意の項において、本薬の投与は観血的手技の施行予定日の 10～13 日前を目安に開始する旨を記載することは妥当と考える。また、311 試験及び 310 試験では、治験薬投与開始 4 日目に血小板数が測定されたが、投与開始 4 日目の血小板数から、その後の血小板数の増加効果や血小板数の過剰増加を予測することは困難であったことから、本薬投与開始後観血的手技施行日より前に血小板数を確認する必要性は低く、添付文書では、観血的手技の実施前に血小板数のモニタリングを行い、血小板数が十分に増加していることを確認する旨を注意喚起する申請者の方針は妥当と判断する。

7.R.6.3 本薬の再投与について

申請者は、本薬の再投与について、以下のように説明した。実臨床では、反復穿刺又は胸腔穿刺、高周波アブレーション、異なる内視鏡下の検査・処置及び肝移植前の歯科処置等、慢性肝疾患患者に観血

的手技を複数回施行することが想定される。米国で製造販売後に実施した、待機的な観血的手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした観察研究（AVA-CLD-401 試験）では、初回投与時とは異なる処置のための再投与が許可されており、登録された 48 例中 2 例において、異なる処置のために本薬が再投与された。1 例は、6 歳の白人男性で、Child-Pugh 分類 A、MELD スコア 6 の非アルコール性脂肪性肝炎の被験者であった。ベースラインの血小板数は $46 \times 10^9/L$ であり、本薬 40 mg が 5 日間投与され、観血的手技施行日（最終投与 8 日後）に血小板数は $60 \times 10^9/L$ となり、消化管内視鏡的静脈瘤結紮術が施行された。処置の約 6 週間後に生検を伴わない消化管内視鏡検査のために再度登録され、最終投与 46 日後から本薬 40 mg が 5 日間再投与され、血小板数はベースライン（最初の処置の 13 日後）の $43 \times 10^9/L$ から 2 回目の観血的手技施行日（最終投与 8 日後）までに $50 \times 10^9/L$ となり、予定どおり待機処置が施行された。他の 1 例は、7 歳の白人男性で、Child-Pugh 分類 B、MELD スコア 19 の肝硬変の被験者であった。ベースラインの血小板数は $106 \times 10^9/L$ であり、本薬 40 mg が 5 日間投与され、観血的手技施行日（最終投与 6 日後）に血小板数が $123 \times 10^9/L$ となり、消化管内視鏡的静脈瘤結紮術が施行された。処置の約 8 週間後に再度静脈瘤結紮術を行うために再度登録され、最終投与 59 日後から本薬 40 mg が 5 日間再投与され、予定どおり 2 回目の観血的手技が施行された。試験期間中、いずれの被験者においても有害事象、血小板輸血、出血に対する救済処置は認められなかった。

慢性肝疾患患者に本薬を再投与したときの安全性については血小板数の過剰増加が懸念され、有効性については再投与による経時的な有効性の低下が懸念されるが、抗ウイルス治療を予定する血小板減少症を伴う C 型肝炎患者及び cITP 患者を対象に本薬を長期間投与した臨床試験においてこれらの懸念は認められていない。

PPK/PD モデル（CPMS-E5501-005R-v1.0）を用いたシミュレーションにより、本薬を慢性肝疾患患者に再投与するまでの間隔が血小板数増加に与える影響について検討した。まず本薬 60 mg を 5 日間投与し、最終投与 12、19、26 又は 33 日後から再度本薬 60 mg を 5 日間投与した場合の血小板数の推移を検討した結果、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以下となっていない 1 回目の最終投与 12 日後から再投与した場合の最大血小板数（中央値）は、1 回目の投与で到達した最大血小板数と比較して約 $6 \times 10^9/L$ 高かったが、血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以下となった 1 回目の最終投与 19、26 又は 33 日後から再投与した場合の最大血小板数は 1 回目と同程度であった。

以上より、1 回目の投与後に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 以下に低下した場合は、本薬を安全かつ効果的に再投与することができ、用法・用量を変更する必要はないと考える。多くの患者では、血小板数が投与前値に戻るまでに 4 週間の投与間隔があれば十分であると考えるが、本薬の投与は主に血小板数によって判断されるべきであり、血小板数が $50 \times 10^9/L$ を超えている場合には再投与すべきではないと考える。なお、添付文書では本薬を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない旨注意喚起する。

機構は、以下のように考える。申請者が説明するように、慢性肝疾患患者では短期間のうちに観血的手技が複数回施行される場合や何らかの事情で本薬投与開始後に観血的手技の実施が延期となる状況が想定される。本薬投与開始後の血小板数の推移は図 2 のとおりであり、概ね投与開始 35 日目までにベースライン値に戻ることが確認されているが、現時点では、本薬を 5 日間投与して観血的手技を施行した後、本薬を再投与したデータはほとんど得られておらず、本薬を再投与した場合の有効性及び安全性は明確でないため、推奨はできない。特に、血小板数が十分に低下していない場合は、血小板数の過剰増加のリスクがあることから本薬の再投与ではなく他の治療法を選択することが妥当である。一方で、血

血小板数が再度 $50 \times 10^9/L$ 以下に低下している場合は、本薬の再投与による血小板数の増加は初回投与時と同程度と推定できることを考慮すると、本薬の再投与を選択することも考慮可能と考える。

以上を踏まえ、添付文書では本薬の再投与時の有効性及び安全性は検討されていないこと等を注意喚起した上で、製造販売後には引き続き再投与の実施時期、再投与時の安全性について情報収集する必要がある。

以上「7.R.6.2 本薬投与開始から観血的手技施行までの期間について」及び「7.R.6.3 本薬の再投与について」の項の検討結果より、用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と判断する。

[用法・用量に関連する注意]

- 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の 10～13 日前を目安に開始すること。
- 観血的手技の施行前には血小板数のモニタリングを行い、血小板数が十分に増加していることを確認すること。
- 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が本剤投与開始前の値に復帰していない患者では他の治療法を選択すること。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。本薬の重要な特定されたリスクとした血栓症・血栓塞栓症の発現頻度を既存治療と比較すること、重要な潜在的リスクとした Child-Pugh 分類 C 患者での安全性について本薬との因果関係を検討すること、及び重要な不足情報である再投与時の安全性を検討することを目的とする追加の安全性監視活動として製造販売後調査を実施する。また、重要な潜在的リスクである骨髓線維症、血液悪性腫瘍の進行について、通常の医薬品安全性監視活動の中で情報収集を行う。

機構は、申請者が計画する製造販売後の調査等の詳細については、「医薬品リスク管理計画指針について」（平成 24 年 4 月 11 日付け薬食安発 0411 第 1 号、薬食審査発 0411 第 2 号）に基づき、安全性検討事項の特定及びリスク分類の妥当性、医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の妥当性も含め、専門協議で議論した上で最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、CTD 3.2.P.5.4 において、根拠資料の一部が適切に保存されていなかったことが確認された。このため、提出された承認申請資料から該当するデータを除外する等の措置を講じた上で審査を行うことが適切であると機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-4）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性肝疾患患者における観血的手技前の血小板減少症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は TPO 受容体作動薬であり、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者に観血的手技の実施が予定される場合に当該患者における術前の血小板数増加を目的として投与される薬剤の選択肢として臨床現場に提供する意義があると考えられる。また機構は、効能・効果、本薬の投与対象、用法・用量、製造販売後に検討すべき事項等については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 7 日

申請品目

[販 売 名] ドプテレット錠 20 mg
[一 般 名] アバトロンボパグマレイン酸塩
[申 請 者] Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 3 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 臨床的位置付けについて

本薬について臨床的意義のある有効性と許容可能な安全性が示されたことから、血小板減少症を呈する慢性肝疾患患者で待機的な観血的手技の前に血小板数増加を目的として TPO 受容体作動薬を用いる際の治療選択肢として本剤を医療現場に提供する意義はあるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

1.2 有効性について

国際共同第Ⅲ相試験（311 試験）及び海外第Ⅲ相試験（310 試験）の成績により、本薬は投与前の血小板数によらず臨床的に意義のある有効性を示すとの機構の判断、及び 311 試験の全体集団で認められた本薬の有効性は日本人患者においても期待できるとの機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

1.3 安全性について

本薬投与後には血栓症、血栓塞栓症の発現に十分に注意する必要がある旨、及び観血的手技後に時間経過とともに易出血性となる可能性を考慮して観察を十分に行う必要がある旨を添付文書で注意喚起することが適切との機構の判断は、専門委員に支持された。また、製造販売後に、血栓症・血栓塞栓症の発現状況、投与終了後の血小板数等について引き続き情報収集する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

1.4 重度肝機能障害患者における本薬の有効性及び安全性について

Child-Pugh 分類 C の肝機能障害患者への本剤の投与について、臨床試験での検討例数が少なく結果の解釈に限界があるとした上での以下の機構の判断は、いずれも専門委員に支持された。

- ・ 有効性について、個々の被験者での血小板数の推移等も踏まえ、本薬による血小板数の増加効果は期待できる。
- ・ 安全性について、Child-Pugh 分類 C の患者では Child-Pugh 分類 A 及び B の患者と比較して死亡に至った有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、いずれの有害事象も治験薬との因果関係が否定されており、基礎疾患の悪化に起因する可能性が考えられたことから、Child-Pugh 分類 C の患者への投与を禁忌とする必要はない。
- ・ 添付文書では、Child-Pugh 分類 C の患者では投与可否を慎重に判断すること、投与する場合は患者の状態を慎重に観察する必要がある旨を注意喚起することが妥当である。
- ・ 製造販売後に、Child-Pugh 分類 C の患者への投与時の安全性について引き続き情報収集することが適切である。

また、専門委員より、Child-Pugh 分類のみでなく、MELD スコアによる本薬の薬物動態及び安全性への影響についても確認することが望ましいとの意見が出された。機構は、MELD スコア別の PPK 解析による PK パラメータの推定値並びに 311 試験及び 310 試験の併合集団における MELD スコア別の有害事象の発現状況の結果等から、臨床試験で検討された範囲で、MELD スコアは Child-Pugh 分類と同様に、本薬の薬物動態及び安全性に対する明らかな影響を及ぼさない旨を説明し、当該判断も専門委員に支持された。

1.5 本薬の投与対象及び効能・効果について

実臨床では、血小板数、血液凝固障害の状況、観血的手技の種類等も踏まえて、患者毎に総合的に出血リスクを評価し、術前に望ましい血小板数の目安や血小板減少症に対する治療介入の必要性が判断されるとの機構の判断、及び臨床試験で除外された侵襲度の高い開腹術、開胸術、開心術、開頭術又は臓器切除術等の処置に伴う出血のリスクが本薬の投与により十分に回避できるのか不明であること等から、現時点では、これらの観血的手技を予定している慢性肝疾患患者を本薬投与の対象に含めることは妥当ではないとの機構の判断は、専門委員に支持された。

以上のこと等を踏まえ、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と判断した。

[効能・効果]

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

[効能・効果に関連する注意]

- ・ 血小板数などの臨床検査値や臨床症状、観血的手技の種類から、出血のリスクが高いと考えられる場合に使用すること。
- ・ 開腹、開胸、開心、開頭又は臓器切除を伴う観血的手技の場合は、本剤の投与を避けること。有効性及び安全性は確立していない。

1.6 用法・用量について

日本人患者における用法・用量を、311 試験及び 310 試験での検討用法・用量と同一とすること、並びに 311 試験及び 310 試験で設定された投与開始から観血的手技実施までの期間（治験薬投与開始 10～13 日目に観血的手技）は妥当との機構の判断は、専門委員に支持された。

本薬の再投与について、再投与した場合の有効性及び安全性は明確でないことから現時点では推奨できないとの機構の判断、及び特に血小板数が $50 \times 10^9/L$ 未満に低下していない場合は、血小板数の過剰増加のリスクがあることから、血小板輸血等の他の治療法を選択することが適切であるとの機構の判断は、専門委員に支持された。一方で、血小板数が再度 $50 \times 10^9/L$ 未満に低下している場合は、本薬の再投与を選択することも考慮可能であり、製造販売後には、再投与の実施時期、再投与時の安全性について情報収集する必要があるとの機構の判断も、専門委員に支持された。

以上のこと等を踏まえ、機構は、用法・用量及び用法・用量に関連する注意は以下のとおりとすることが適切と判断した。

[用法・用量]

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を1日1回、5日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が $40,000/\mu L$ 以上 $50,000/\mu L$ 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が $40,000/\mu L$ 未満：60 mg

[用法・用量に関連する注意]

- ・ 本剤の投与は観血的手技の施行予定日の10～13日前を目安に開始すること。
- ・ 本剤を再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない。特に、血小板数が $50,000/\mu L$ 未満に低下していない患者では他の治療法を選択すること。

1.7 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告(1)「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表54に示す安全性検討事項を設定すること、表55に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、製造販売後データベース調査を実施して重要な特定されたリスクとされた血栓症・血栓塞栓症の発現状況の検討等を行うとした申請者の方針は適切と判断するが、計画の詳細については引き続き検討する。

表54：医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ 血栓症／血栓塞栓症	・ 重度の肝機能障害 (Child-Pugh 分類 C) 患者における安全性 ・ 骨髄線維症 ・ 血液悪性腫瘍の進行	・ 再投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表55：医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動
及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・ 市販直後調査 ・ 製造販売後データベース調査	・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
6	脚注 3	3) 塩の状態は不明	削除
8	13	最小用量である本薬 0.85 mg/kg/日	最小用量付近である <u>アバトロンボパグ 1 mg/kg/日</u>
26	20	実施期間 2010 年 6 月～ 月	実施期間 2010 年 7 月～ 月
27	22	ビリルビン 15.7 [3.0, 176] mg/dL、アルブミン 41.5 [18.0, 53.0] g/dL	ビリルビン 15.7 [3.0, 176] <u>umol/L</u> 、アルブミン 4.15 [1.80, 5.30] g/dL
29	15	アルブミン 34.0 [18.0, 49.0] g/dL	アルブミン 3.40 [1.80, 4.90] g/dL
60	9	死亡に至った有害事象が本薬 40 mg 群で 2 例（肝性脳症、多臓器機能不全症候群）	死亡に至った有害事象が本薬 40 mg 群で 2 例（肝性昏睡、多臓器機能不全症候群）
60	11-12	本薬 40 mg 群で 4 例（肝性脳症、食道静脈瘤出血・多臓器不全、胃腸出血・敗血症、うつ病）	本薬 40 mg 群で 4 例（肝性昏睡、食道静脈瘤出血・多臓器機能不全症候群、胃腸出血・敗血症、うつ病）
60	16	最終投与 29 日後に肝性脳症により死亡したが	最終投与 29 日後に肝性昏睡により死亡したが
69	13-14	・ 観血的手技の施行前には血小板数のモニタリングを行い、血小板数が十分に増加していることを確認すること。	削除

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善

[用法・用量]

通常、成人には、アバトロンボパグとして以下の用量を 1 日 1 回、5 日間食後に経口投与する。

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 以上 50,000/μL 未満：40 mg

投与開始前の血小板数が 40,000/μL 未満：60 mg

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A ₃	Adenosine 3	アデノシン 3
A→B	Apical-to-basolateral	頂端膜側から基底膜側
ADP	Adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
ALD	Aldolase	アルドラーゼ
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
AT ₁	Angiotensin II type 1	1 型アンギオテンシン II
ATP	Adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	—	投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-24h, ss}	—	定常状態における投与後 0 時間から 24 時間までの AUC
AUC _{0-inf}	—	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
AUC _{0-last}	—	投与後 0 時間から最終測定可能時点までの AUC
BA	Bioavailability	バイオアベイラビリティ
B→A	Basolateral-to-apical	基底膜側から頂端膜側
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BE	Bioequivalence	生物学的同等性
BFU-E	Burst-forming unit-erythroid	前期赤芽球バースト形成細胞
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BUN	Blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCK ₂	Cholecystokinin 2	コレシストキニン 2
CD62P	P-selectin	P-セレクトリン
CFU-GM	Colony-forming unit-granulocyte-macrophage	顆粒球-マクロファージコロニー形成細胞
CFU-Mix	Colony-forming unit-mix	混合コロニー形成細胞
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
cITP	Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura	慢性特発性血小板減少性紫斑病
CL	Total body clearance	全身クリアランス
CL _{cr}	Creatinine clearance	クレアチニンクリアランス
CL/F	Apparent total body clearance	見かけの全身クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{max, ss}	—	定常状態における C _{max}
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRH1	Membrane-distal cytokine receptor homology domain	—
CRH2	Membrane-proximal cytokine receptor homology domain	—

CTCAE	Common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CTP	Child-Turcotte-Pugh	—
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ECL	Enterochromaffin-like	消化管クロム親和性細胞様
EC ₅₀	50% effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
不純物C*		
不純物D*		
不純物G*		
不純物F*		
不純物B*		
不純物E*		
不純物A*		
不純物H*		
ERK	Extracellular signal-regulated kinase	細胞外シグナル調節キナーゼ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FBS	Fetal bovine serum	ウシ胎児血清
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GGT	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
H ₂	Histamine 2	ヒスタミン 2
HEK	Human embryonic kidney	ヒト胎児由来腎臓
hERG	Human ether-à-go-go related gene	ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet spectrum	高速液体クロマトグラフィー/紫外吸収スペクトル
HPLRC	High performance liquid chromatography radiochemical chromatography	高速液体ラジオクロマトグラフィー
5-HT _{5a}	5-hydroxytryptamine 5a	5-ヒドロキシトリプタミン 5a
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
ITP	Idiopathic trombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
ITT	Intent-to-treat	治療意図に基づく

JAK	Janus kinase	ヤヌスキナーゼ
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
LDH	Lactose dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LDPE	Low-density polyethylene	低密度ポリエチレン
LLC-PK	Lilly laboratory culture porcine kidney	—
LLDPE	Linear low-density polyethylene	直鎖状低密度ポリエチレン
M ₄	Muscarine 4	ムスカリン 4
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCK	Madin-Darby canine kidney	イヌ腎臓尿細管上皮由来
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MELD	Model for end-stage liver disease	末期肝疾患モデル
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NK ₂	Neurokinin 2	ニューロキニン 2
NK ₃	Neurokinin 3	ニューロキニン 3
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NSAIDs	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PA	Polyamide	ポリアミド
P _{app}	Apparent permeability coefficient	見かけの膜透過係数
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PET	Polyethylene terephthalate	ポリエチレンテレフタレート
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PT-INR	Prothrombin time-international normalize ratio	プロトロンビン時間国際標準比
PVC	Polyvinyl chloride	ポリ塩化ビニル
QTcF	Fridericia-corrected QT Interval	Fridericia 法により補正された QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
rhTPO	Recombinant human thrombopoietin	組換え型ヒトトロンボポエチン
SLOP	Plasma concentration related to the increase in production of platelet precursors through a linear proportionality constant	血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
SOC	System organ class	器官別大分類
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3	シグナル伝達兼転写活性化因子 3
STAT5	Signal transducer and activator of transcription 5	シグナル伝達兼転写活性化因子 5
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間

TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
TRAP	Thrombin receptor agonist peptide	トロンビン受容体アゴニストペプチド
$t_{1/2}$	Elimination half-life	消失半減期
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrophotometry	紫外可視吸光度測定法
V_d	Volume of distribution	分布容積
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
CL-001 試験	—	477-CL-001 試験
CL-002 試験	—	477-CL-002 試験
001 試験	—	E5501-A001-001 試験
005 試験	—	E5501-A001-005 試験
006 試験	—	E5501-A001-006 試験
007 試験	—	E5501-A001-007 試験
008 試験	—	E5501-G000-008 試験
010 試験	—	E5501-G000-010 試験
017 試験	—	E5501-A001-017 試験
018 試験	—	E5501-A001-018 試験
019 試験	—	E5501-A001-019 試験
202 試験	—	E5501-G000-202 試験
204 試験	—	E5501-J081-204 試験
310 試験	—	E5501-G000-310 試験
311 試験	—	E5501-G000-311 試験
901 試験	—	501-PK-901 試験
902 試験	—	501-PK-902 試験
本剤	—	ドプテレット錠 20 mg
本薬	—	アバトロンボパグマレイン酸塩