

ドプテレット[®]錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.2 緒言

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧.....	3
2.2 緒言	4

2.2 緒言

アバトロンボパグマレイン酸塩

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
rhTPO	recombinant human thrombopoietin	遺伝子組み換えヒトトロンボポエチン
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン

2.2 緒言

アバトロンボパグマレイン酸塩（別名 E5501、AKR-501 モノマレイン酸塩、YM477 モノマレイン酸塩、及び YM-301477 モノマレイン酸塩）（以下、アバトロンボパグ）は、山之内製薬株式会社（現 アステラス製薬株式会社）で創製された、経口投与可能な低分子（非ペプチド）化合物のトロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl と呼ばれる）作動薬である。in vitro 及び in vivo で TPO と同様の生物学的効果を発揮することで、血小板数の増加をもたらす。TPO は造血幹細胞、巨核球系細胞、及び血小板の表面に発現する c-Mpl に結合し、巨核球生成及び血小板産生に作用する。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく c-Mpl と結合することによりシグナル伝達を刺激し、血小板産生を促進する。

血小板減少症は慢性肝疾患の患者に多くみられる合併症であり、発現機序には門脈圧上昇に伴う脾腫（血小板貯留）、肝機能低下に伴う TPO 産生低下（血小板産生の低下）、肝炎ウイルスによる骨髄抑制など複数の要因が関与しており（Afdhal, 2008）、肝疾患の進行に伴って悪化する。血小板産生の主要な生理的調節因子である TPO は肝臓で産生されるため、慢性肝疾患の肝障害が進行すると、TPO 産生量が減少して血小板産生の減少、そして血小板減少症に至る。通常、慢性肝疾患患者では診断及び治療のため年に 1～3 回の侵襲的処置を必要とし、このような処置は出血リスクを伴うことから、慢性肝疾患患者を管理するうえで血小板減少症は重大な課題である。

慢性肝疾患に伴う血小板減少症の標準治療は血小板輸血であり、出血リスクを予防的に低減するために診断や治療処置の直前に行うことが多い。このような患者では、血小板減少症に対して有効な治療が行われなければ、待機的処置に伴って重大で止血困難な出血が起き、入院期間が延長したり合併症を発症する可能性がある。しかし、待機的処置に対して予防的な血小板輸血を繰り返すと血小板輸血不応状態という重大な結果に至ることがある。

慢性肝疾患患者での血小板減少症の治療法には、シャント術、脾臓摘出術、標準治療である血小板輸血、及び薬物治療がある。日本輸血・細胞治療学会がまとめた「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン：2019 年改訂版」（高見, 2019）では、血小板が減少している患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療に対して、血小板製剤の有効性は高いことが示されている。一方、血小板製剤は副反応を来す恐れや重大な合併症、免疫性血小板輸血不応のリスクから、必要に応じ適切に使用すべきであり、最少にとどめる必要があるとされている。1 回の血小板輸血のリスクはおおむね容認できると考えられるものの、効果は一時的で重大なリスクを伴い、供給量も限られている。

厚生労働省が発行した「血液製剤の使用指針」の血小板濃厚液の適正使用では、待機的手術患者の使用について「TPO 受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する」とされている（厚生労働省, 2019）。さらに、「肝硬変診療ガイドライン 2020」の Q&A として「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 受容体作動薬の投薬を推奨する」と記載され、推奨レベルは強（合意率 100%）、エビデンスレベルは B とされている（Yoshiji, 2021）。日本では、TPO 受容体作動薬としてルストロ

2.2 緒言

アバトロンボパグマレイン酸塩

ンボパグ〔商品名：ムルプレタ錠（塩野義製薬）〕が「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」の適応で承認されており、現時点では唯一の経口の治療薬となっている。

非臨床データから、アバトロンボパグは経口投与が可能なヒト c-Mpl 作動薬であることが示された。ヒト造血前駆細胞の巨核球への分化を促進し、巨核球数及び血小板数を増加させた。また、遺伝子組み換えヒト TPO (rhTPO) の存在下でも巨核球数を増加させ、rhTPO の結合部位とは異なる部位に結合した。更に、*in vivo* モデルマウスでもヒト血小板数を増加させ、十分な薬理作用を示した。

2つの主要な第3相試験〔310試験及び311試験（日本人50名が参加）〕ではそれぞれ、主要評価項目及び副次評価項目でプラセボに対するアバトロンボパグの優越性が再現性をもって検証され、臨床的に意味のある、統計学的に有意な結果が確認された。アバトロンボパグは、ランダム割付けから待機的処置の7日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率を統計学的に有意に増加させ、臨床的に意味のある改善を示した。また、待機的処置日に血小板数が50,000/ μ L以上に達した被験者の割合は、2つの第3相試験でアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に高かった。アバトロンボパグ群の被験者の大多数で、待機的処置日までに血小板数が目標である50,000/ μ L以上に達し、これにより臨床的な判断が可能となり、出血リスク低減のための血小板輸血を行う必要性が低下した。アバトロンボパグは、低出血リスクから高出血リスクまで様々な待機処置を予定する、血小板数が50,000/ μ L未満の被験者の大多数で有効であった。アバトロンボパグの肯定的な治療効果は、評価した全ての主な部分集団で一貫して示された。

安全性については、臨床開発プログラムでのデータから、アバトロンボパグ40又は60mgの1日1回5日間経口投与の待機処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症でのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。

以上のように、待機処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対するアバトロンボパグの有効性及び安全性が主要な第3相試験で確認できたことから、以下の効能又は効果、用法及び用量にて承認申請を行った。

申請品目

ドプレット[®]錠 20mg

予定する効能又は効果

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

予定する用法及び用量

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。

2.2 緒言

アバトロンボパグマレイン酸塩

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

参考文献

Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000-7.

Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. *J Gastroenterol.* 2021;56:593–619

厚生労働省医薬・生活衛生局．血液製剤の使用指針 平成 31 年 3 月．2019.
<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf>

高見昭良、松下正、緒方正男、藤井伸治、久富木庸子、藤原慎一郎、ほか．科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン：2019年改訂版．*日本輸血細胞治療学会誌.* 2019;65(3): 544-61