

審議結果報告書

令和 7 年 8 月 14 日
医薬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 6 年 8 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 7 月 31 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。
本品目の再審査期間は残余期間（令和 13 年 3 月 26 日まで）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7年7月4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6年8月29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 区 分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[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、本品目の持続性及び慢性免疫性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、以下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。

[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
- 持続性及び慢性免疫性血小板減少症

（下線部追加）

[用法及び用量]

＜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＞

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

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

通常、成人には、アバロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。

(下線部追加)

[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 7 年 5 月 23 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 6 年 8 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にアバロンボパグマレイン酸塩をアバロンボパグとして 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
○慢性特発性血小板減少性紫斑病

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<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>

通常、成人には、アバ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

<慢性特発性血小板減少性紫斑病>

通常、成人には、アバロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。

(下線部追加)

[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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	8

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	28
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	28

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ITP は、血小板膜糖タンパク質に対する自己抗体が産生され、血小板や巨核球に結合した結果、脾臓マクロファージによる貪食・破壊の亢進、巨核球での血小板産生低下等により血小板減少を来す後天性の自己免疫疾患であり、指定難病とされている。

本薬は、山之内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 受容体への結合を介して内因性 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、血小板数を増加させる。

本邦において、本薬は 2023 年 3 月に「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」の効能・効果で承認されている。

海外では、本薬は 2018 年以降、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及び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・効果にて、2025 年 5 月現在、欧米を含む 15 の国又は地域で承認されている。

今般、慢性 ITP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験の成績を主要な根拠として、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に係る効能・効果及び用法・用量を追加する医薬品製造販売承認事項一部変更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

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬の血小板数増加作用に関する非臨床薬理試験の成績は本薬の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬の初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

慢性 ITP 患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（307 試験）では、本邦の市販製剤と同一処方の錠剤が使用された。

血漿中本薬濃度は LC-MS/MS により測定され、定量下限は 0.848 又は 1.000 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析（CTD 5.3.3.5-1、CTD 5.3.3.5-2）

外国人及び日本人の健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（477-CL-001 試験、477-CL-002 試験、501-PK-902 試験、E5501-A001-001 試験、E5501-A001-005 試験、E5501-A001-006 試験、E5501-A001-007 試験、

E5501-A001-017 試験、E5501-A001-018 試験、E5501-A001-019 試験、E5501-G000-008 試験及び E5501-G000-010 試験) 並びに外国人慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (501-CL-003 試験及び 501-CL-004 試験) 及び海外第Ⅲ相試験 (302 試験及び 305 試験¹⁾) から得られたデータを用いて、母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析が実施された。母集団 PK 解析には、健康被験者 475 例 (うち 13 例が日本人) 及び外国人慢性 ITP 患者 102 例から得られた計 17067 点の血漿中本薬濃度データが用いられ、母集団 PK/PD 解析には、外国人慢性 ITP 患者 97 例から得られた計 1724 点の血小板数データが用いられた。また、日本人慢性 ITP 患者を対象とした 307 試験の母集団 PK 及び母集団 PK/PD 解析では、それぞれ日本人慢性 ITP 患者 19 例から得られた計 200 点の血漿中本薬濃度データ及び計 619 点の血小板数データが用いられた。

本薬の PK 及び PK/PD は、それぞれ 1 次吸収過程を伴う 1-コンパートメントモデル及び血小板の成熟過程を考慮したモデル (図 1) により記述された。

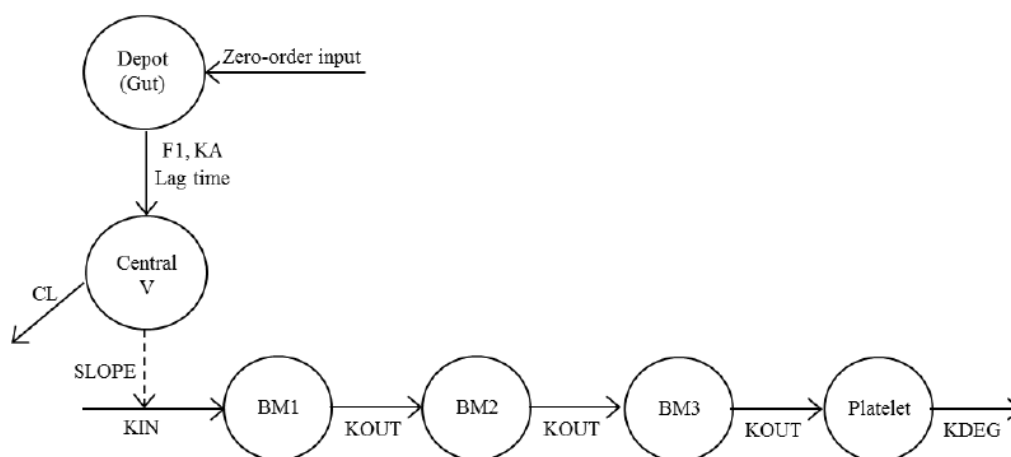


図 1：母集団 PK/PD の構造モデルの概要

F1：相対的バイオアベイラビリティ、KA：1 次吸収速度定数、V：分布容積、CL：クリアランス、SLOPE：本薬の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、BM1：前駆体産生コンパートメント、BM2 及び BM3：成熟コンパートメント、KIN：血小板前駆体の 0 次産生速度、KOUT：血小板前駆体の 1 次成熟速度定数、KDEG：血小板の 1 次分解速度定数

母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルの最終モデルに組み込まれた共変量及びその分布は、表 1 のとおりであった。

¹⁾ 慢性 ITP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的としたエルトンボパグ対照の海外第Ⅲ相試験。患者登録が困難であったことから、早期に中止された。

表 1：最終モデルに組み込まれた共変量及びその分布

モデル	最終モデルに組み込まれた共変量（影響を受けるパラメータ）	共変量の分布
PK ^a	ベースラインの体重（CL/F1、V/F1）	74.0 [42.1, 161] kg ^c
	強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に誘導する薬剤の併用（CL/F1）	あり 14 例／なし 563 例
	強い又は中程度の CYP2C9 阻害剤の併用（CL/F1）	あり 72 例／なし 505 例
	強い又は中程度の CYP3A4 阻害剤の併用（CL/F1）	あり 71 例／なし 506 例
	健康状態（CL/F1）	健康被験者 475 例／慢性 ITP 患者 102 例
	製剤（KA、F1）	経口懸濁液 67 例／開発初期製剤 125 例 ^d ／市販製剤 385 例
PK/PD ^b	ベースラインの血小板数（KIN）	20.0 [1.00, 50.0] 10 ⁹ /L ^c
	脾臓摘出術の既往（SLOPE）	あり 30 例／なし 67 例
	副腎皮質ステロイドの併用（KOUT）	あり 40 例／なし 57 例

a：共変量候補として、年齢、性別、人種、民族、ベースラインの体重、健康状態、食事、製剤、ベースラインの臨床検査値（クレアチニンクリアランス、eGFR、血清アルブミン）、相互作用薬（CYP3A 及び／又は CYP2C9 の阻害剤又は誘導剤、P-gp の誘導剤又は阻害剤）の併用が検討された。

b：共変量候補として、慢性 ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル、ダナゾール、シクロスポリン A 等）の併用、脾臓摘出術の既往、ベースラインの血小板数が検討された。

c：中央値 [最小値, 最大値]

d：開発初期製剤はロット番号に基づきさらに区別された（ロット番号 ■■■■■ を使用 54 例／それ以外のロットを使用 71 例）。

構築された母集団 PK モデル²⁾ を用いて推定された、外国人及び日本人慢性 ITP 患者に本薬を 1 日 1 回 20 mg 投与したときの PK パラメータは、表 2 のとおりであった。

表 2：母集団 PK モデルに基づく本薬の PK パラメータの推定結果

	例数	C _{max, ss} (ng/mL)	AUC _{0-24h, ss} (ng·h/mL)	CL/F1 (L/h)
外国人慢性 ITP 患者 (302 及び 305 試験)	42	152 (76.3)	3040 (77.9)	6.58 (77.9)
日本人慢性 ITP 患者 (307 試験)	12	263 (37.2)	4991 (35.0) ^a	5.22 (14.6) ^a

幾何平均値（幾何変動係数%）

a：AUC_{0-24h, ss} の推定時には F1 の時期間変動が考慮されたが、CL/F1 の推定時には考慮されなかった。

体重は CL/F1 及び V/F1 に対する有意な共変量であったこと（表 1）、並びに本薬は CYP2C9 及び CYP3A4 の基質であることを踏まえ、構築された母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションにより、体重、並びに CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導剤又は阻害剤との併用が本薬の PD に及ぼす影響について検討された。シミュレーションでは、基本シナリオを、ベースラインの血小板数 20,000/μL、体重 74 kg、併用薬なし、本薬の開始用量 1 日 1 回 20 mg、患者数 500 例として、条件（体重、併用薬、1 回投与量、投与頻度）の異なる複数のシナリオにおける本薬投与 10 週時点の目標血小板数（50,000～200,000/μL）の達成割合が比較され、その結果は表 3 のとおりであった。なお、いずれのシナリオのシミュレーショ

²⁾ 日本人慢性 ITP 患者における PK パラメータの推定には、欧州申請時に更新された母集団 PK モデルが使用された。更新内容は、CL/F1 に対する体重のアロメトリー係数の固定（0.75）、KA に対する製剤の共変量モデルの簡略化（ロット番号 ■■■■■ の開発初期製剤と市販製剤の区別の無視）、及び F1 に対する時期間変動の導入であった。なお、更新の主な目的はモデルの安定性の向上であり、CL/F1 及び V/F1 を含む主要なパラメータの推定値は更新前後で同様であった。

ンにおいても、投与開始後は本薬の用量調節は行われず、すべての患者に固定用量が投与されたと仮定した。

表 3：母集団 PK/PD モデルに基づく目標血小板数の達成割合の推定結果

シナリオ ^a	目標血小板数の達成割合 (%) ^b
基本 (体重 74 kg、いずれの薬剤も併用なし、本薬 1 日 1 回 20 mg)	53.4
+ 体重 55 kg	55.2
+ 体重 110 kg	50.2
+ 強い又は中程度の CYP2C9 の阻害剤の併用	53.4
+ 強い又は中程度の CYP3A4 の阻害剤の併用	52.6
+ 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の併用	46.2
+ 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に誘導する薬剤の併用	45.8
+ 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の併用 + 本薬週 3 回 20 mg	51.6
+ 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に誘導する薬剤の併用 + 本薬 1 日 1 回 40 mg	54.4

a：「+」は基本シナリオからの変更点を表す。いずれのシナリオにおいても投与開始後は本薬の用量調節は行っていない。

b：本薬の投与 10 週時点における目標血小板数 (50,000～200,000/ μ L) を達成していた患者割合。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 PK の国内外差について

申請者は、慢性 ITP 患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明した。母集団 PK モデルを用いて推定された本薬の曝露量 ($C_{\max,ss}$ 及び $AUC_{0-24h,ss}$) は、外国人患者 (302 試験及び 305 試験) と比べて日本人患者 (307 試験) で高かった (表 2)。307 試験に組み入れられた日本人患者の体重の平均値は 60.16 kg であり、302 試験及び 305 試験に組み入れられた外国人患者の体重の平均値はそれぞれ 81.90 kg 及び 77.34 kg であったことを踏まえると、上記の曝露量の差は体重の違いに起因するものと考えられる。一方、母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果、体重 55 kg と 110 kg で目標血小板数の達成割合に明確な差異は認められていない (表 3)。したがって、PK の国内外差が血小板数増加作用に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、提示されたシミュレーションによる検討結果を踏まえ、本薬の PK に臨床的に問題となる国内外差は認められていないと判断する。

6.R.2 用量調節アルゴリズムの設定根拠及び妥当性について

申請者は、申請用法・用量における用量調節アルゴリズムの設定根拠及びその妥当性について、以下のように説明した。302 試験では、含量の異なる複数の製剤 (5、10 及び 20 mg 錠) が利用可能であったことから、投与頻度を 1 日 1 回に固定し、投与量を 5～40 mg の範囲で調節することとした。一方、市販製剤は 20 mg 錠のみであることから、307 試験では、20 mg 錠により投与可能な用量及び投与頻度を組み合わせることにより、302 試験と同様に 1 週間の総投与量を 20～280 mg の範囲で調節可能となるよう、母集団 PK/PD モデル (6.2.1 項) を用いたシミュレーションに基づき用量調節アルゴリズムを設定した (表 5 及び表 6)。

母集団 PK/PD モデルを用いて、表 6 のアルゴリズムに基づき用量調節した場合の血小板数の経時的変化をシミュレーション³⁾した結果、目標血小板数の達成割合は投与 8～14 週目で 85.2～86.4%と予想され、用量調節アルゴリズムの妥当性が支持された。

機構は、提示されたシミュレーションによる検討結果を踏まえ、PD の観点からは申請用法・用量における用量調節アルゴリズムは妥当と判断する。

6.R.3 薬物動態学的相互作用について

申請者は、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害剤又は誘導剤と併用する場合の本薬の開始用量の適切性について、以下のとおり説明した。母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果（表 3）、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤又は同時に誘導する薬剤を併用したときの目標血小板数の達成割合（阻害剤併用の場合 46.2%、誘導剤併用の場合 45.8%）は基本シナリオ（53.4%）より低く、当該 CYP 阻害剤及び誘導剤の併用が本薬の PD に影響を及ぼす可能性が示唆された。強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤を併用する場合並びに同時に誘導する薬剤を併用する場合の目標血小板数の達成割合は、本薬の用法・用量を、阻害剤併用の場合は週 3 回 20 mg（用量レベル 3）、誘導剤併用の場合は 1 日 1 回 40 mg（用量レベル 6）に変更することにより、それぞれ 51.6%及び 54.4%となり、いずれも基本シナリオと同程度と推定された。以上より、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤又は同時に誘導する薬剤と本薬を併用する場合には、本薬の開始時の用法・用量をそれぞれ週 3 回 20 mg（用量レベル 3）又は 1 日 1 回 40 mg（用量レベル 6）とすることが適切と考えた。

機構は、本薬投与中に、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の投与を開始する場合に、用量レベルを下げる必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験で、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤と最高投与量の本薬を併用した患者はいないが、本薬の既承認効能・効果での国内外の製造販売後の報告において、薬物相互作用に関連すると考えられる安全性の懸念は示されていない。また、本薬の投与に際しては、血小板数が安定した場合においても 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定するよう注意喚起を行う予定であり、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の投与を開始した場合にも、血小板数の定期的なモニタリングに基づき用量調節が行われることから、用量レベルを下げる必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。母集団 PK/PD モデルを用いたシミュレーションの結果を踏まえると、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤又は同時に誘導する薬剤と併用する場合、本薬の開始時の用法・用量を週 3 回 20 mg（用量レベル 3）又は 1 日 1 回 40 mg（用量レベル 6）と規定することは妥当と判断する。

一方、本薬投与中に強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の投与を開始する場合について、本薬投与中は血小板数が安定した後も定期的なモニタリングに基づき用量が調節されることから、低用量レベルへの変更を事前に規定する必要性は低いと考えるが、フルコナゾール併用投与時の本薬の曝露量（AUC）変化は約 2 倍と比較的大きいことも踏まえると（「ドプテレット錠 20 mg」

³⁾ シミュレーションの条件は、ベースラインの血小板数 20,000/ μ L、体重 74 kg、併用薬なし、本薬の開始用量 1 日 1 回 20 mg、患者数 500 例であった。

審査報告書（令和 5 年 2 月 8 日）参照）、血小板数が安定するまでは血小板数を毎週測定するよう添付文書において注意喚起する必要がある。

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 4 に示す 2 試験の成績が提出された（PK については、6 項参照）。

表 4：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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	AVA-ITP-307	Ⅲ	慢性 ITP 患者	19 例	開始用量として本薬 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後は各患者の血小板数に応じて用量及び投与頻度を調節（最小用量：20 mg 週 1 回、最大用量：40 mg 1 日 1 回）	有効性 安全性
参考	海外	E5501-G000-302	Ⅲ	慢性 ITP 患者	49 例	開始用量として本薬 20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与し、その後は各患者の血小板数に応じて用量を調節（最小用量：5 mg、最大用量：40 mg）	有効性 安全性

7.1 国内第Ⅲ相試験（AVA-ITP-307 試験、CTD 5.3.5.2-1、2、実施期間 2022 年 6 月～実施中（データカットオフ 2022 年 12 月））

日本人の慢性⁴⁾ ITP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 19 施設で実施された（目標症例数 19 例⁵⁾）。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、26 週間のコア期及び継続期から構成された。コア期のうち本薬投与開始から 6 週間は用量調節期、その後の 12 週間は併用 ITP 治療薬の減量期⁶⁾、最後の 8 週間は維持期とされた。

用法・用量は、本薬を 1 日 1 回食後に経口投与することとされ、20 mg より投与開始し、血小板数を目標範囲（50,000/ μ L 以上 200,000/ μ L 未満）に維持することを目的として、表 5 及び表 6 に従って本薬の用量及び投与頻度を調節することとされた。

表 5：本薬の用量及び投与頻度の調節レベル

用量及び投与頻度	レベル
40 mg を 1 日 1 回投与	6
40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与	5
20 mg を 1 日 1 回投与	4
20 mg を週 3 回投与	3
20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与	2
20 mg を週 1 回投与	1

⁴⁾ 診断から 12 カ月超

⁵⁾ 302 試験の成績を参考に、本試験の主要評価項目である血小板反応の累積週数の結果が、平均値 12.0 週、標準偏差 8.75 週の正規分布に従うと仮定すると、主要評価項目の平均値の 95%CI 下限値が閾値 8.02 週を上回るために必要な症例数は 19 例であった。

⁶⁾ 併用 ITP 治療薬の減量は、治験責任医師の判断により、血小板数が 200,000/ μ L 超である場合のみ検討された。減量する際は、①14 日以上空けて減量すること、②2 種類以上の併用 ITP 治療薬がある場合には一度に 1 種類のみ減量すること、③低用量ステロイドの投与継続が望ましいと治験責任医師が判断した場合を除き、2 種類目の ITP 治療薬を減量する前に 1 種類目の ITP 治療薬の投与を中止することが望ましいとされた。

表 6：本薬の用量及び投与頻度の調節方法

血小板数	調節方法
50,000/ μ L 未満（本薬を 2 週間以上投与後）	表 5 の調節レベルを 1 段階上げる。 変更後の投与レジメンの効果を確認するため、2 週間は同一の投与レジメンを維持。
50,000/ μ L 以上 200,000/ μ L 未満	現在の用量及び投与頻度を維持
200,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 以下	表 5 の調節レベルを 1 段階下げる。 変更後の投与レジメンの効果を確認するため、2 週間は同一の投与レジメンを維持。
400,000/ μ L 超	本薬の休業。血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。 血小板数が 150,000/ μ L 未満の場合は、表 5 の調節レベルを 1 段階下げて投与を再開。
50,000/ μ L 未満（本薬 40 mg 1 日 1 回、4 週間投与後）	本薬の投与中止。
400,000/ μ L 超（本薬 20 mg を週 1 回、2 週間投与後）	本薬の投与中止。

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の慢性 ITP 患者とされた。

- 血小板数が 30,000/ μ L⁷⁾ 未満
- 治験責任医師によって、過去に受けた ITP に対する治療の効果が不十分と判断された

主な除外基準は、以下に該当する患者とされた。

- 本薬投与開始前 12 週間以内に脾臓摘出術の実施又はリツキシマブの投与を受けた
- 本薬投与開始前 4 週間以内に長期の副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル、シクロスポリン A、ダナゾール、ビンカアルカロイド又はシクロホスファミドの投与を受けた
- 本薬投与開始前 1 週間以内に免疫グロブリン（IVIg 及び抗 DIg）、エルトロンボパグ又はロミプロスチムの投与、若しくは副腎皮質ステロイドによる救済療法又は血小板輸血を実施した

試験期間中の ITP 治療薬の併用について、本試験への組入れ前に、少なくとも 4 週間一定の用量で投与されていた場合、副腎皮質ステロイド及びアザチオプリンの併用は許容され、少なくとも 12 週間一定の用量で投与されていた場合、ミコフェノール酸 モフェチル、シクロスポリン A 及びダナゾールの併用は許容された。ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、脾臓摘出術及び TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）による ITP 治療は、コア期での使用を禁止された。

以下の患者は救済療法（ITP 治療⁸⁾）の追加又は併用 ITP 治療薬の増量）を受けることが可能とされ、救済療法を 4 回以上実施又は 3 週間を超えて継続した場合、本薬の投与を中止することとされた。

- 血小板数が 10,000/ μ L 未満となる等の生命を脅かす血小板減少症を発現する
- 大出血を発現する
- 出血の可能性を示唆する徴候又は症状（wet purpura 等）がある

⁷⁾ 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 48 時間以上かつ 2 週間以内の間隔で 2 回測定した平均値。ただし、いずれの測定時点においても血小板数が 35,000/ μ L を超えないこととされた。

⁸⁾ 副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン（IVIg 及び抗 DIg）、ミコフェノール酸 モフェチル、アザチオプリン、ダナゾール、シクロスポリン A 又は血小板輸血

① コア期

組み入れられた 19 例に本薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 4 例であり、中止理由は、併用禁止薬の投与 2 例、有害事象 1 例、最大用量（調節レベル 6）での効果不十分 1 例であった。本薬の曝露期間の中央値〔最小値，最大値〕は、26.14〔11.0, 26.3〕週であった。

有効性について、主要評価項目とされた血小板反応の累積週数（コア期 26 週間のうち、救済療法を実施せずに血小板数が 50,000/μL 以上となった累積週数と定義、以下同様）は表 7 のとおりであり、平均値の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値である 8.02 週⁹⁾を上回った。

表 7：血小板反応の累積週数（FAS）

	全体（19 例）
血小板反応 ^a の累積週数（週）	13.47±9.002〔9.13, 17.80〕 16.57〔0.0, 25.1〕

上段：平均値±標準偏差〔95%CI〕、下段：中央値〔最小値，最大値〕

a：血小板数が測定されなかった時点の血小板反応はなしとされた。救済療法を開始した患者は開始した時点以降、試験を中止した患者は中止した時点以降の血小板反応をなしと取り扱った。

その他の主な評価項目の結果は、表 8 のとおりであった。

表 8：その他の主な評価項目の結果（FAS）

主な評価項目		全体（19 例）
投与開始 1 週間後に血小板反応（血小板数 50,000/μL 以上）が認められた患者割合 ^a （%）		63.2（12）
併用 ITP 治療薬を減量又は中止した患者割合 ^b （%）		55.6（5/9）
持続的血小板反応 ^c の達成割合（%）		42.1（8）
連続した血小板反応（血小板数 50,000/μL 以上）の持続期間 ^d （週）		7.0 [0.0, 25.1]
救済療法を実施した患者割合（%）		26.3（5）
WHO 出血スコア ^e に基づく出血イベントの発現割合 ^f （%）	Grade 0	21.1（4）
	Grade 1	73.7（14）
	Grade 2	5.3（1）
	Grade 3	0（0）
	Grade 4	0（0）

割合（例数）、割合（例数/解析対象例数）、中央値〔最小値，最大値〕

a：投与 1 週間後の血小板数が欠測した患者、投与 1 週間後までに救済療法を受けた患者は血小板反応なしとされた。

b：コア期において、併用 ITP 治療薬の 1 日当たりの総投与量がベースライン時点より増えることなく減量、又は併用 ITP 治療薬を中止した患者割合

c：持続的血小板反応は、救済療法を受けておらず、コア期 26 週間の最後の 8 週間の来院のうち 6 週以上で血小板数が 50,000/μL 以上であると定義。

d：救済療法を実施せずに血小板反応が認められた期間

e：Grade 0：出血なし、Grade 1：点状出血、Grade 2：軽度の失血（臨床的に重大）、Grade 3：大量の失血、Grade 4：消耗性の失血

f：ITP に関連する出血イベント（出血、挫傷、点状出血を含む）のうち、各患者で発現した最も高い Grade の出血イベントを集計。

安全性について、すべての有害事象の発現割合は 94.7%（18/19 例）であり、3 例以上に発現した有害事象は、COVID-19 及び上気道感染（各 3 例）であった。

死亡は認められなかった。

⁹⁾ エルトロンボパグの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（TRA108109 試験、J Thromb Haemost 2012; 5: 799-806）のエルトロンボパグ群の血小板反応の累積週数の結果（平均値〔95%CI〕が 11.2〔8.02, 14.38〕週）に基づき、閾値を「8.02 週」と設定した。

重篤な有害事象は 15.8% (3/19 例：自己免疫性肝炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、重度月経出血各 1 例) 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。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5.3% (1/19 例：自己免疫性肝炎) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

②継続期

コア期を完了し、継続期に移行した 15 例が FAS とされ、FAS が有効性の解析対象集団とされた。コア期又は継続期で本薬が 1 回以上投与され、安全性評価を実施した 19 例が安全性解析対象集団とされた。データカットオフ時点で 12 例が継続中であり、3 例が試験を中止した。中止理由は、最大用量（調節レベル 6）での効果不十分 1 例、治験責任医師の判断 1 例、重大な医学的状态 1 例であった。コア期及び継続期を通した本薬の曝露期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、61.71 [11.0, 111.1] 週であり、73.7% (14/19 例) が 52 週間以上の投与を受けた。

有効性について、継続期における血小板数の推移は図 2 のとおりであった。

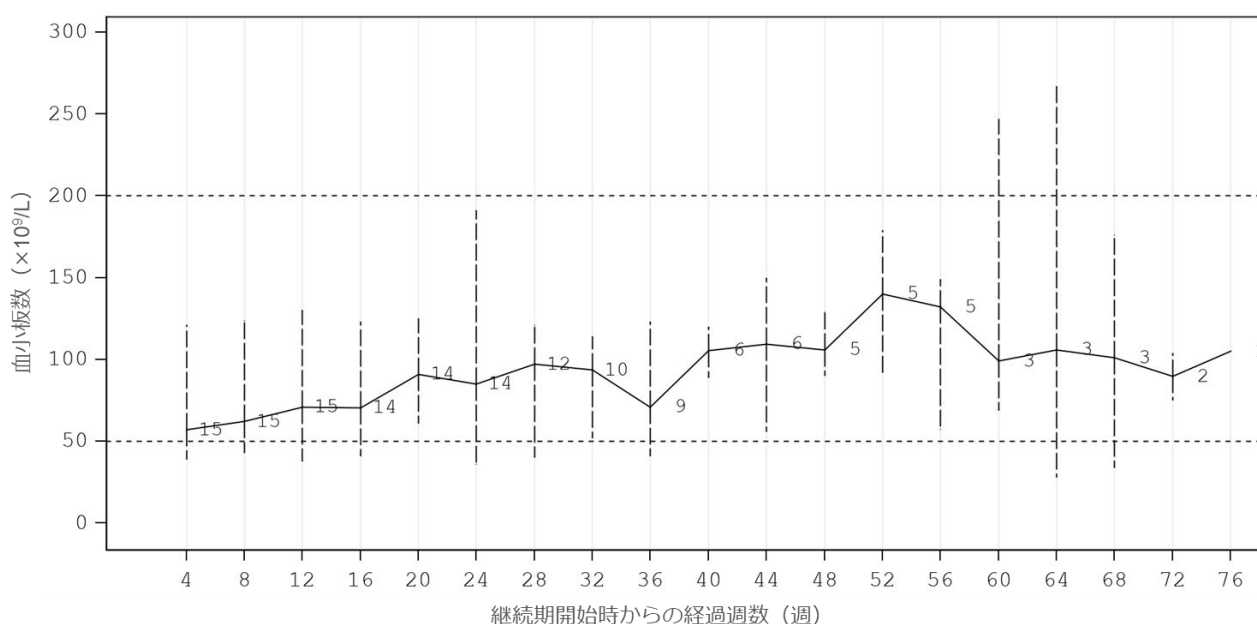


図 2：継続期における血小板数（中央値〔第一四分位点, 第三四分位点〕）の推移（FAS）

プロットに記載された数値：測定時点の解析対象例数

安全性について、すべての有害事象の発現割合は 100% (19/19 例) であり、3 例以上に発現した有害事象は COVID-19 (4 例)、不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭炎及び上気道感染（各 3 例）であった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は 26.3% (5/19 例：自己免疫性肝炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、重度月経出血、結腸直腸癌、敗血症・イレウス) 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。

本薬の投与中止に至った有害事象は 5.3% (1/19 例：自己免疫性肝炎) に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

7.2 海外第Ⅲ相試験 (E5501-G000-302 試験、CTD 5.3.5.1-3 (参考資料)、実施期間 2012 年 2 月～2013 年 11 月¹⁰⁾)

外国人の慢性⁴⁾ ITP 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験が海外 35 施設で実施された〔目標症例数 45 例¹¹⁾ (プラセボ群 15 例、本薬群 30 例)〕。

本試験は、最長 4 週間のスクリーニング期、26 週間のコア期及び最長 76 週間の継続期から構成された。コア期のうち本薬投与開始から 6 週間は用量調節期、その後の 12 週間は併用 ITP 治療薬の減量期¹²⁾、最後の 8 週間は維持期とされた。

組み入れられた患者は、脾臓摘出術の既往の有無、ベースラインの血小板数 (15,000/ μ L 以下又は 15,000/ μ L 超 30,000/ μ L 未満) 及びベースラインの併用 ITP 治療薬の有無を層別因子としてプラセボ群又は本薬群に 1:2 の比で割り付けられた。

用法・用量は、プラセボ又は本薬を 1 日 1 回食後に経口投与することとされ、20 mg より投与開始し、血小板数を目標範囲 (50,000/ μ L 以上 200,000/ μ L 未満) に維持することを目的として、2 週間ごとに表 9 に従って治験薬の用量を調節することとされた¹³⁾。コア期終了後、継続期への移行又は治験薬の投与中止を選択でき、継続期に移行しなかった患者は、最長 4 週間の用量漸減期及び 30 日間の追跡調査期に移行することとされた。用量漸減期では週 1 回の頻度で来院し、治験薬の調節レベルを毎週 1 段階ずつ減量し、投与中止できるまで減量することとされ、用量漸減期間中は、血小板減少症の再発を防ぐため、治験責任医師の判断によって併用 ITP 治療薬の増量又は追加を検討することとされた。

表 9：治験薬の用量の調節方法

血小板数	調節方法
50,000/ μ L 未満	用量を 1 段階上げる。 5 mg から 10 mg、10 mg から 20 mg、20 mg から 30 mg 又は 30 mg から 40 mg
50,000/ μ L 以上 150,000/ μ L 以下	現在の用量を維持
150,000/ μ L 超 250,000/ μ L 以下	用量を 1 段階下げる。 10 mg から 5 mg、20 mg から 10 mg、30 mg から 20 mg 又は 40 mg から 30 mg
250,000/ μ L 超	本薬の休薬し、週 2 回血小板数を測定する。 血小板数が 150,000/ μ L 以下となったとき、用量を 1 段階下げて投与を再開。 10 mg から 5 mg、20 mg から 10 mg、30 mg から 20 mg 又は 40 mg から 30 mg

主な選択基準は、以下に該当する 18 歳以上の慢性 ITP 患者とされた。

- 血小板数が 30,000/ μ L⁷⁾ 未満
- 過去に ITP に対する治療を 1 種類以上受けたことがある

¹⁰⁾ 1 例のみ 2012 年 11 月まで継続。

¹¹⁾ 慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験 (501-CL-003 試験) の成績を参考に、主要評価項目である血小板反応の累積週数の分布 (0 週: プラセボ群 80% 及び本薬群 7% (以下同順)、1 週: 20% 及び 0%、2 週: 0% 及び 7%、3 週: 0% 及び 7%、4 週: 0% 及び 80%) を仮定した。有意水準 5% (両側)、割付け比 (プラセボ群: 本薬群) を 1:2、脱落割合 15% とすると、Wilcoxon 順位検定において本薬群のプラセボ群に対する優越性を 95% 超の検出力で示すために必要な症例数は 45 例 (プラセボ群 15 例、本薬群 30 例) であった。

¹²⁾ 併用 ITP 治療薬の減量は、治験責任医師の判断により、血小板数が 150,000/ μ L 超である場合のみ検討された。減量する際は、①少なくとも 2 週間ごとに減量すること、②2 種類以上の併用 ITP 治療薬がある場合には一度に 1 種類のみ減量すること、③低用量ステロイドの投与継続が望ましいと治験責任医師が判断した場合を除き、2 種類目の ITP 治療薬を減量する前に 1 種類目の ITP 治療薬の投与を中止することが望ましいこと、④2 週間以内に併用 ITP 治療薬の元の用量の 25%～50% を超えた減量はしないことがガイダンスとして規定された。

¹³⁾ 血小板数が 50,000/ μ L 未満又は 250,000/ μ L 超である場合は、1 週間ごとに用量調節を行うことが許容された。

主な除外基準は、以下に該当する患者とされた。

- 治験薬投与開始前 12 週間以内に脾臓摘出術の実施又はリツキシマブの投与を受けた
- 治験薬投与開始前 4 週間以内にロミプロスチム、エルトロンボパグ、シクロホスファミド、ビンカアルカロイド、副腎皮質ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸 モフェチル、シクロスポリン A 又はダナゾールの投与を受けた
- 治験薬投与開始前 1 週間以内に免疫グロブリン (IVIg 及び抗 DIg) の投与を受けた

試験期間中の ITP 治療薬の併用について、本試験への組入れ前に、少なくとも 4 週間一定の用量で投与されていた場合、副腎皮質ステロイド及びアザチオプリンの併用は許容され、少なくとも 12 週間一定の用量で投与されていた場合、ミコフェノール酸 モフェチル、シクロスポリン A 及びダナゾールの併用は許容された。ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、脾臓摘出術及び TPO 受容体作動薬 (エルトロンボパグ、ロミプロスチム) による ITP 治療は、コア期での使用を禁止された。

以下の患者では救済療法 (ITP 治療⁸⁾ の追加又は併用 ITP 治療薬の増量) を受けることが可能とされ、救済療法を 3 回以上実施又は 3 週間以上継続した場合、治験薬の投与を中止することとされた。

- 血小板数が 10,000/ μ L 未満となる等の生命を脅かす血小板減少症を発現する
- 大出血を発現する
- 出血の可能性を示唆する徴候又は症状 (wet purpura 等) がある

①コア期

無作為化された 49 例 (プラセボ群 17 例、本薬群 32 例、以下同順) に治験薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性の主要な解析対象集団とされた。中止例は 26 例 (16 例、10 例) であり、中止理由は、効果不十分 (15 例、7 例)、有害事象 (0 例、3 例)、同意撤回 (1 例、0 例) であった。治験薬の曝露期間の中央値 [最小値, 最大値] は、6.00 [2.1, 29.9] 週、26.00 [3.7, 31.1] 週であった。

有効性について、主要評価項目とされた血小板反応の累積週数は表 10 のとおりであり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が示された。

表 10：慢性 ITP 患者における血小板反応の累積週数 (FAS)

	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (32 例)	p 値 ^a
血小板反応 ^b の累積週数 (週)	0.1 $\pm$ 0.49 0.0 [0, 2]	12.0 $\pm$ 8.75 12.4 [0, 25]	<0.0001

上段：平均値 $\pm$ 標準偏差、下段：中央値 [最小値, 最大値]

a：Wilcoxon 順位和検定、有意水準 5% (両側)

b：血小板数が測定されなかった時点の血小板反応はなしとされた。救済療法を開始した患者は開始した時点以降、試験を中止した患者は中止した時点以降の血小板反応をなしと取り扱った。

その他の主な評価項目の結果は、表 11 のとおりであった。

表 11：その他の主な評価項目の結果（FAS）

主な評価項目	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (32 例)
投与 1 週間後に血小板反応（血小板数が 50,000/ μ L 以上）が認められた患者割合 ^a (%)	0 (0)	65.6 (21)
併用 ITP 治療薬の使用のベースラインからの減少 ^b (%)	0 (0/7)	33.3 (5/15)
持続的血小板反応 ^c の達成割合 (%)	0 (0)	34.4 (11)
連続した血小板反応（血小板数が 50,000/ μ L 以上）の持続期間 ^d (週)	0.0 [0, 2]	4.4 [0, 25]
救済療法を実施した患者割合 (%)	11.8 (2)	21.9 (7)
WHO 出血スコア ^e に基づく出血イベントの発現割合 ^f (%)	Grade 0	47.1 (8)
	Grade 1	52.9 (9)
	Grade 2	0 (0)
	Grade 3	0 (0)
	Grade 4	0 (0)

割合（例数）、割合（例数/解析対象例数）、中央値〔最小値, 最大値〕

a：投与 1 週間後の血小板数が欠測した患者、投与 1 週間後までに救済療法を受けた患者は血小板反応なしとされた。

b：コア期において、併用 ITP 治療薬の 1 日当たりの総投与量がベースライン時点より増えることなく減量、又は併用 ITP 治療薬を中止した患者割合

c：持続的血小板反応は、救済療法を受けておらず、コア期 26 週間の最後の 8 週間の来院のうち 6 週以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上であると定義。

d：救済療法を実施せずに血小板反応（血小板数 50,000/ μ L 以上）が認められた期間

e：Grade 0：出血なし、Grade 1：点状出血、Grade 2：軽度の失血（臨床的に重大）、Grade 3：大量の失血、Grade 4：消耗性の失血

f：すべての出血イベントのうち、各患者で発現した最も高い Grade の出血イベントを集計

安全性について、すべての有害事象の発現割合は、プラセボ群で 58.8%（10/17 例）、本薬群で 96.9%（31/32 例）であり、いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。

表 12：いずれかの群で 10%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）

MedDRA PT	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (32 例)
頭痛	11.8 (2)	37.5 (12)
挫傷	23.5 (4)	31.3 (10)
上気道感染	5.9 (1)	18.8 (6)
関節痛	0 (0)	12.5 (4)
鼻出血	17.6 (3)	12.5 (4)
疲労	5.9 (1)	12.5 (4)
歯肉出血	0	12.5 (4)
点状出血	5.9 (1)	12.5 (4)

発現割合%（発現例数）

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は、プラセボ群で 5.9%（1/17 例：特発性血小板減少性紫斑病）、本薬群で 28.1%（9/32 例：血小板減少症・口腔内出血、食中毒・嘔吐、悪心・嘔吐・頭痛、多発性漿膜炎、尿路感染・血小板数減少・鼻出血・点状出血、脳血管発作、頭痛、子宮出血、深部静脈血栓症各 1 例）に認められ、本薬群で認められた深部静脈血栓症、嘔吐、頭痛、悪心、鼻出血、点状出血、血小板減少及び脳血管発作は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、本薬群で 9.7%（3/32 例：多発性漿膜炎、脳血管発作、頭痛各 1 例）に認められ、脳血管発作及び頭痛は治験薬との因果関係ありと判断された。

②継続期

継続期に移行し、継続期間中に血小板数を1回以上測定した39例がmFASとされ、mFASが有効性の解析対象集団とされた。コア期又は継続期で本薬が1回以上投与され、安全性評価を1回以上実施した47例が安全性解析対象集団とされた。継続期に移行した39例のうち、9例が試験を中止した。中止理由は、有害事象3例、患者都合3例、効果不十分2例、追跡不能1例であった。コア期及び継続期を通じた本薬の曝露期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、44.00〔7.9, 75.7〕週であり、29.8% (14/47 例) が52週間以上の投与を受けた。

有効性について、血小板数の推移は図3のとおりであった。

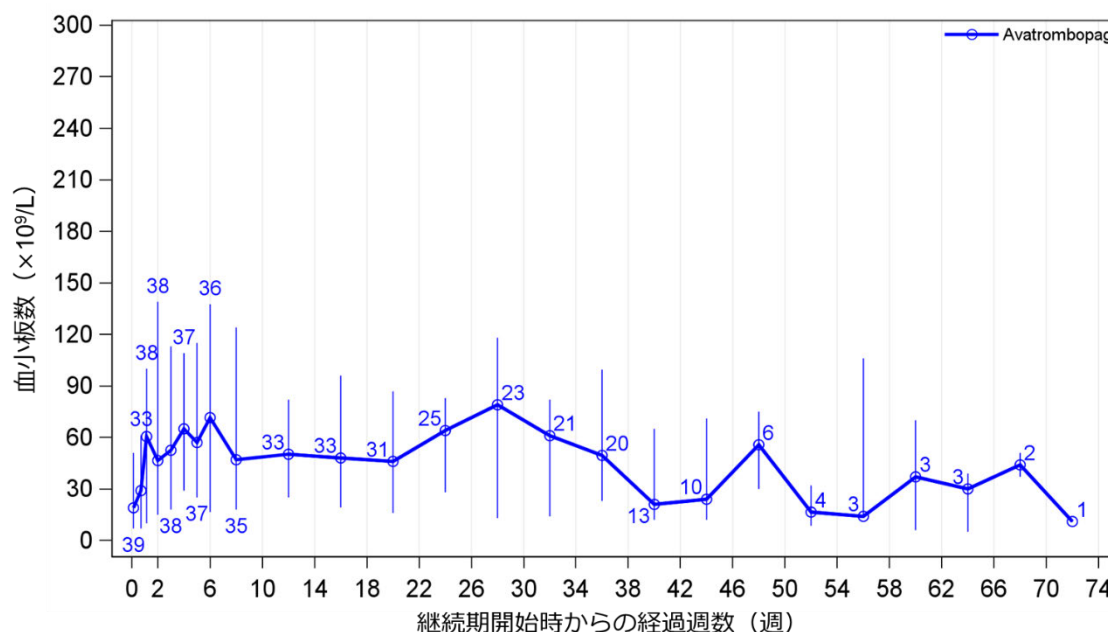


図3：継続期における血小板数（中央値〔第一四分位点, 第三四分位点〕）の推移（mFAS）

プロットに記載された数値：測定時点の解析対象例数

安全性について、すべての有害事象の発現割合は95.7% (45/47 例) であり、10%以上の患者で発現した有害事象の発現状況は表13のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は31.9% (15/47 例：血小板減少症・浮動性めまい、血小板減少症・口腔内出血、血小板減少症、びらん性十二指腸炎・出血性胃炎、食中毒・嘔吐、歯肉出血・血小板数減少・頭痛、悪心・嘔吐・頭痛、多発性漿膜炎、尿路感染・血小板数減少・鼻出血・点状出血、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加・アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加・γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、椎間板障害、慢性骨髄単球性白血病・深部静脈血栓症、脳血管発作、子宮出血、頸静脈血栓症) に認められ、浮動性めまい、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、嘔吐、頭痛、悪心、鼻出血、点状出血、血小板減少及び脳血管発作は治験薬との因果関係ありと判断された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は12.8% (6/47 例：びらん性十二指腸炎・出血性胃炎、多発性漿膜炎、慢性骨髄単球性白血病、脳血管発作、浮動性めまい、頭痛) に認められ、脳血管発作、浮動性めまい及び頭痛は治験薬との因果関係ありと判断された。

表 13：10%以上に発現した有害事象の発現状況（コア期及び継続期、安全性解析対象集団）

MedDRA PT	本薬群（47 例）
挫傷	40.4（19）
頭痛	29.8（14）
上気道感染	23.4（11）
血小板減少症	19.1（9）
鼻出血	17.0（8）
歯肉出血	17.0（8）
疲労	14.9（7）
点状出血	14.9（7）
咽頭炎	12.8（6）
関節痛	10.6（5）
高血圧	10.6（5）
鼻咽頭炎	10.6（5）

発現割合%（発現例数）

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

① 本薬の開発戦略及び国内第Ⅲ相試験（307 試験）の試験デザインについて

申請者は、本邦における本薬の開発戦略及び 307 試験の試験デザインについて、以下のように説明した。慢性 ITP 患者を対象とした本薬の開発は海外で先行しており、本邦における本薬の開発計画時点において海外第Ⅲ相試験（302 試験）は既に完了していたことから、国内で別途 307 試験を実施し、日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することとした。

307 試験の試験デザインについて、PK の国内外差による血小板数増加作用への影響（「ドプテレット錠 20 mg」審査報告書（令和 5 年 2 月 8 日）参照）、国内外の ITP の診断・治療体系を考慮した場合にも内因性及び外因性民族的要因が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたこと等を踏まえると、以下の点から非盲検非対照試験としたことを除き、302 試験と同様の設定とすることで、302 試験の結果も参考に日本人患者での本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

- 307 試験の計画時点で、本邦では既に本薬と同じ TPO 受容体作動薬が承認され、広く使用されていたことから、プラセボ対照試験として実施した場合、患者の同意取得が困難と考えられたこと。
- 既承認の TPO 受容体作動薬を対照とした検証的試験は、必要症例数¹⁴⁾の観点から実施可能性が低いと考えられたこと。

307 試験の主要評価項目についても、302 試験と同様に「血小板反応の累積週数（26 週間のうち、救済療法を実施せずに血小板数が 50,000/ μ L 以上となった累積週数と定義）」とした。慢性 ITP の治療目標は、血小板数を正常化させることなく、重篤な出血を予防する血小板数の維持であり（Blood Adv 2019; 3: 3829-66、Blood Adv 2019; 3: 3780-817）、血小板数 50,000/ μ L 以上は重篤な出血を予防するための目標血小板数になりうる。また、慢性 ITP 患者を対象としたエルトロンボパグの国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（TRA108109 試験）での血小板反応（血小板数が 50,000/ μ L 以上となること）の累積週数（平均値[95%CI]（11.2 [8.02, 14.38] 週））を参考に、8.02 週以上の血小板反応の累積週数が認められることには臨床的に意義があると考え、当該週数を主要評価項目に対する閾値として設定した。

¹⁴⁾ 本薬の過去の臨床試験を参考に、持続的血小板反応の達成割合について、エルトロンボパグ群で 40%、本薬群で 45%と仮定し、非劣性マージン 15%、有意水準 2.5%（片側）とした場合、本薬のエルトロンボパグに対する非劣性を検出力 92%以上で検証するためには 286 例（各群 143 例）の患者が必要とされた。

機構は、エルトロンボパグの TRA108109 試験と 307 試験の対象患者の背景因子、両試験実施時の医療環境の異同等を踏まえ、当該閾値に基づき本薬の有効性を評価することの妥当性について改めて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。TRA108109 試験と 307 試験の対象患者では、ITP と診断されてからの期間（307 試験で 12 カ月以上、TRA108109 試験で 6 カ月以上）及び前治療の規定が異なっていた。また、各試験の集団間で差異が認められた主な背景因子としては、脾臓摘出術の既往あり（307 試験で 10.5%（2/19 例）、TRA108109 試験のエルトロンボパグ群で 73%（11/15 例））、併用 ITP 治療薬あり（307 試験で 47.4%（9/19 例）、TRA108109 試験のエルトロンボパグ群で 80%（12/15 例））及びベースラインの血小板数（中央値は、307 試験で 18,000/ μ L、TRA108109 試験のエルトロンボパグ群で 21,000/ μ L）が挙げられるが、いずれの試験においても、これらの背景因子による血小板数増加効果への影響は示唆されていない。また、TRA108109 試験の開始時点で本邦ではいずれの TPO 受容体作動薬も承認されていなかったことから、TPO 受容体作動薬の使用可否が試験実施時の医療環境の違いとして挙げられるが、307 試験では、試験参加前に TPO 受容体作動薬を使用していた患者に対して休薬期間を設け、試験中は TPO 受容体作動薬を併用禁止としたため、TPO 受容体作動薬の承認状況の違いが有効性評価に与える影響は小さいと考える。以上より、試験間で患者背景、医療環境の異同を考慮した場合にも、TRA108109 試験のエルトロンボパグ群における血小板反応の累積週数の結果に基づき設定した閾値に基づき、307 試験の日本人患者での有効性を評価することは妥当と考える。

② 有効性の評価結果について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。307 試験の結果、本薬による血小板数増加効果が示された。また、307 試験のコア期に認められた出血イベントは、WHO 出血スコア Grade 2 の 1 例を除きいずれも Grade 1 であり、WHO 出血スコア Grade 3 又は 4 に該当する出血イベントは認められなかった（表 8）。

一方、307 試験の試験デザインの参考とした 302 試験の本薬群において、血小板反応の累積週数及び投与 1 週間後に血小板反応がみられた患者割合は、307 試験と同程度であった（表 7、8、10 及び 11）。また、302 試験では、曝露期間で補正した¹⁵⁾すべての出血イベント（WHO 出血スコア Grade 1～4）の発現頻度は本薬群でプラセボ群より低く（本薬群：2 例/100 人週、プラセボ群：6 例/100 人週）、本薬により出血症状の発現が抑制されることが示唆された。

307 試験に組み入れられた患者は 302 試験と比較して、年齢及びベースラインの血小板数が高く、体重が軽く、脾臓摘出術の既往ありの患者の割合が低かったが、これらの患者背景の違いは有効性の評価結果に影響を及ぼすものではない（7.R.1③項参照）。さらに、内因性及び外因性民族的要因が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられることも考慮すると（6.R.1 及び 7.R.1①項参照）、302 試験と 307 試験における血小板反応の類似性等に基づき、日本人患者においても 302 試験の対象患者と同様に本薬による出血症状の発現抑制効果が期待できると考える。

③ 有効性に影響を及ぼす背景因子について

申請者は、本薬の有効性に影響を及ぼす背景因子について、以下のように説明した。307 試験の主要評価項目である血小板反応の累積週数について、患者背景別の部分集団解析を実施した結果は表 14 の

¹⁵⁾ 各群の総曝露期間（プラセボ群で 147.87 人週、本薬群で 714.85 人週）で補正した。

とおりであった。少数例での検討であるため結果の解釈に限界はあるものの、いずれの部分集団でも全体集団と大きく異なる結果が示されたことから、いずれの背景因子も本薬の有効性評価に大きな影響は及ぼさないと考える。

表 14：307 試験における背景因子別の血小板反応の累積週数（FAS、コア期）

			本薬群（19 例）
体重	中央値（61.07 kg）未満		13.5±9.1（9）
	中央値（61.07 kg）以上		13.5±9.4（10）
ベースラインの血小板数	15,000/μL 以下		11.9±7.5（8）
	15,000/μL 超		14.6±10.1（11）
脾臓摘出術の既往	あり		10.0±9.9（2）
	なし		13.9±9.1（17）
併用 ITP 治療薬	あり		11.2±8.8（9）
	なし		15.5±9.1（10）
ITP 前治療	副腎皮質ステロイド	あり	12.2±8.7（13）
		なし	16.2±9.8（6）
	エルトロンボパグ	あり	12.2±9.5（15）
		なし	18.1±5.1（4）
	ロミプロスチム	あり	5.9±4.1（2）
		なし	14.4±9.1（17）
	リツキシマブ	あり	12.9±9.0（4）
		なし	13.6±9.3（15）
	IVIg	あり	15.3±7.1（5）
		なし	12.8±9.7（14）
	ダナゾール	あり	—（0）
		なし	13.5±9.0（19）
	免疫抑制剤	あり	5.9±4.1（2）
		なし	14.4±9.1（17）
	止血剤 （TPO 受容体作動薬を除く）	あり	—（0）
		なし	13.5±9.0（19）

平均値±標準偏差（例数）、—：該当せず

④ 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明した。307 試験では、73.7%（14/19 例）の患者が 52 週間以上の本薬の投与を受け、コア期及び継続期を統合した本薬の曝露期間の中央値〔最小値, 最大値〕は、61.71〔11.0, 111.1〕週であった。継続期に 3 例が試験を中止したが、コア期及び継続期ともに血小板数は目標範囲内に維持された（図 2 及び図 4）。また、307 試験の継続期に認められたすべての出血イベント（WHO 出血スコア Grade 1～4）の発現割合は 73.3%（11/15 例）であったものの、WHO 出血スコア Grade 2 の 2 例を除きいずれも WHO 出血スコア Grade 1 であり、WHO 出血スコア Grade 3 又は 4 に該当する出血イベントは認められなかった（表 15）。以上より、日本人患者に対する本薬の血小板数増加効果は長期にわたって維持され、出血性イベントの発現及び重症度が長期投与に伴い上昇する傾向は認められなかった。

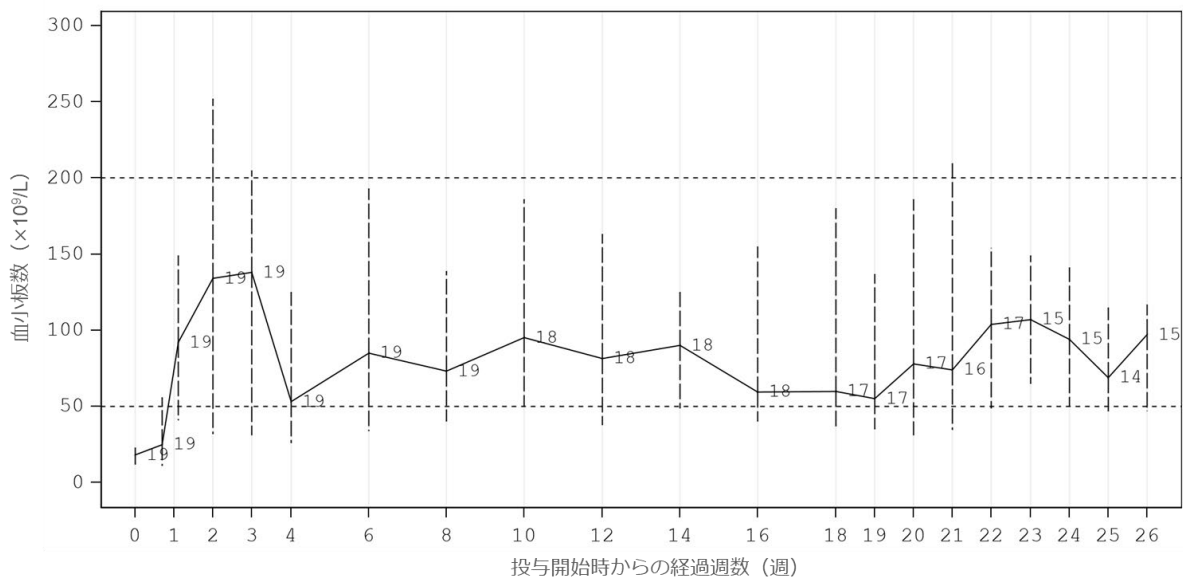


図 4：307 試験のコア期における血小板数（中央値 [第一四分位点，第三四分位点]）の推移（FAS）
 プロットに記載された数値：測定時点の解析対象例数

表 15：307 試験の継続期における出血イベントの発現状況（FAS）

		本薬群（15 例）
WHO 出血スコア ^a に基づく出血イベントの発現割合 ^b （%）	Grade 0	26.7（4）
	Grade 1	60.0（9）
	Grade 2	13.3（2）
	Grade 3	0（0）
	Grade 4	0（0）

割合%（例数）

a：Grade 0：出血なし、Grade 1：点状出血、Grade 2：軽度の失血（臨床的に重大）、Grade 3：大量の失血、Grade 4：消耗性の失血

b：ITP に関連する出血イベント（出血、挫傷、点状出血を含む）のうち、各患者で発現した最も高い Grade の出血イベントを集計。

機構は、以下のように考える。本薬の開発時点で TPO 受容体作動薬が本邦で既に広く使用されていたこと、ITP 患者の希少性等を踏まえると、日本人患者における本薬の有効性を検討するための試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ず、以下の点を踏まえれば、307 試験の結果に基づき、日本人患者での本薬の有効性を評価することは可能と判断する。

- 主要評価項目の評価指標である血小板数は客観的な指標であり、また、重篤な出血を予防する血小板数を維持するという点において、血小板反応の累積週数に基づき臨床的に意義のある治療効果を評価可能と考えられること。
- 307 試験と同様の組入れ基準で実施された 302 試験のプラセボ群での血小板反応の累積週数（中央値）は 0 週であり、307 試験の対象患者は、追加の治療がなければ血小板反応が期待できない患者集団であると考えられること。

307 試験の結果、主要評価項目とされた血小板反応の累積週数の平均値の 95%CI の下限値は事前に設定された閾値を上回った。主要評価項目の閾値の設定に用いたエルトロンボパグの TRA108109 試験と 307 試験との間で、有効性評価に大きく影響を与えるような患者背景の差異は認められず、閾値の設定

は妥当と判断できることから、307 試験の結果に基づき、日本人患者で本薬により重篤な出血を予防しうる血小板数増加効果が示されたと判断できる。さらに、307 試験及び 302 試験との間で有効性に影響を与えるような患者背景の差異は認められなかったこと、307 試験の主要評価項目及び主な副次評価項目の結果について 302 試験の本薬群の結果と比較して明らかな違いは認められなかったこと等も考慮すると、日本人患者に対し、本薬の出血症状の発現抑制効果は期待できると判断する。また、307 試験の部分集団ごとの患者数や長期投与された日本人患者数は限られ、結果の解釈には限界があるものの、本薬の有効性に大きな影響を及ぼす背景因子や長期投与時の有効性に係る懸念は示されていないと判断する。

7.R.2 安全性について

機構は、以下及び海外製造販売後の安全性情報¹⁶⁾に基づく検討の結果、既承認の TPO 受容体作動薬と比較して本薬について安全性上の新たな懸念は示されていないと考えることから、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで、本薬の用量及び投与頻度の調節・休薬等の対応が適切になされるのであれば、日本人患者における本薬の安全性は許容可能と判断する。

7.R.2.1 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明した。307 試験及び 302 試験における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。また、302 試験のコア期について、治験薬の曝露期間で補正した¹⁵⁾すべての有害事象の発現頻度は本薬群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ 4.3 例/100 人週及び 6.6 例/100 人週）、その他の有害事象の発現頻度についても両群で同程度であった。コア期及び継続期を通して、307 試験と 302 試験の本薬群とで有害事象の発現状況に明確な差異は認められなかった。

表 16：307 試験及び 302 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	コア期 ^a			コア期及び継続期 ^b	
	307 試験	302 試験		307 試験	302 試験
	本薬群 (19 例)	プラセボ群 (17 例)	本薬群 (32 例)	本薬群 (19 例)	本薬群 (47 例)
すべての有害事象	94.7 (18)	58.8 (10)	96.9 (31)	100 (19)	95.7 (45)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	15.8 (3)	5.9 (1)	28.1 (9)	26.3 (5)	31.9 (15)
治験薬の投与中止に至った有害事象	5.3 (1)	0 (0)	9.4 (3)	5.3 (1)	12.8 (6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	15.8 (3)	17.6 (3)	62.5 (20)	21.1 (4)	66.0 (31)

発現割合%（発現例数）

a：曝露期間（週）の中央値〔最小値、最大値〕は、307 試験：26.14 [11.0, 26.3]、302 試験のプラセボ群：6.0 [2.1, 29.9]、302 試験の本薬群：26.0 [3.7, 31.1]

b：曝露期間（週）の中央値〔最小値、最大値〕は、307 試験：61.71 [11.0, 111.1]、302 試験：44.00 [7.9, 75.7]

なお、既承認の TPO 受容体作動薬であるエルトロンボパグは、肝機能検査値異常に関連するグルクロン酸転移酵素（UGT1A1）及び有機アニオントランスポーター（OATP1B1）に対する阻害作用を有するため、重大な副作用として肝機能障害が注意喚起されているが、本薬は当該阻害作用を有しておらず、また、本薬の国内外の臨床試験の結果から本薬の肝障害に係るリスクは示唆されていない。

¹⁶⁾ PSUR（20 年 月 日～20 年 月 日）に基づく。

機構は、307 試験と 302 試験の結果から、慢性 ITP 患者において本薬投与による明確な安全性上の懸念は示唆されていないと判断するが、既承認の TPO 受容体作動薬の情報等も踏まえ、血栓塞栓症関連の有害事象、投与中止後のリバウンド現象、並びに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、次項以降で引き続き検討する。

7.R.2.2 血栓塞栓症関連の有害事象について

機構は、慢性 ITP 患者では、血栓塞栓症関連の有害事象の発現リスクがある（Can J Neurol Sci 2021; 48: 38-46）ことに加えて、既承認の TPO 受容体作動薬を投与中の ITP 患者では、血栓塞栓症関連の有害事象の発現が認められていることから、本薬投与による血栓塞栓症関連の有害事象について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。307 試験のコア期に血栓塞栓症関連の有害事象¹⁷⁾は認められなかったが、継続期に 1 例 2 件の非重篤な血栓塞栓症関連の有害事象（末梢動脈閉塞性疾患・脳卒中）が認められた。当該症例は糖尿病及び高血圧症を合併し、ITP 治療薬としてロミプロスチム及びプレドニゾロンを併用しており、重篤な敗血症及び末梢動脈閉塞性疾患の発症後に、本薬の投与が中止された。末梢動脈閉塞性疾患と本薬との因果関係は否定されたが、脳卒中と本薬との因果関係は否定されなかった。

統合解析（Group 4）¹⁸⁾の結果、血栓塞栓症関連の有害事象が本薬群で 9 例 11 件（脳血管発作 2 例、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、門脈血栓症、肺塞栓症、心筋梗塞・網膜動脈閉塞・一過性脳虚血発作、表在性血栓性静脈炎、骨盤静脈血栓症各 1 例）に認められ、脳血管発作の 1 例、並びに深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、肺塞栓症、門脈血栓症、心筋梗塞、網膜動脈閉塞及び一過性脳虚血発作は、治験薬との因果関係ありと判断された。門脈血栓症を発現した 1 例では、400,000/ μ L を超える血小板数の増加が認められた。

307 試験では、血小板数が 400,000/ μ L を超えた場合は本薬の投与を一時中断することとされ、400,000/ μ L を超える血小板数の増加が 5 例に認められたが、いずれの患者でも血栓塞栓症関連の有害事象は認められなかった。

血栓症及び血栓塞栓症（門脈血栓症）は、既承認の効能・効果に対する承認時に注意が必要とされた事象であり、添付文書において重大な副作用として注意喚起されているが、307 試験等の結果を踏まえ、新たに以下の旨を注意喚起する。

- 本薬投与により脳卒中及び動静脈の血栓塞栓症が発現する可能性があること。
- 本薬投与後は定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には本薬の減量又は休薬を考慮すること。

機構は、以下のように考える。307 試験及び統合解析（Group 4）での血栓塞栓症関連の有害事象の発現状況を踏まえると、既承認の TPO 受容体作動薬と同様に、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで本薬の用量及び投与頻度が調節されることを前提として、本薬による血栓塞栓症関連の有害事象の発現リスクは管理可能と判断する。ただし、307 試験及び統合解析（Group 4）において本薬投与後に本薬との因果関係が否定されない血栓塞栓症関連の有害事象が認められたこと、血栓塞栓症関連の有害事象の発現と血小板数の上昇との間に明らかな関連性は認められなかったことを踏まえると、既承認の

¹⁷⁾ MedDRA SMQ「塞栓および血栓イベント」に該当する事象

¹⁸⁾ 302 試験、305 試験、501-CL-003 試験及び 501-CL-004 試験の統合解析（プラセボ群 22 例、本薬群 128 例）

TPO受容体作動薬と同様に、本薬による血小板数の増加は必要最小限に抑える必要がある。したがって、本薬投与後は定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には本薬の減量又は休薬を考慮する旨について注意喚起することは妥当と判断する。

7.R.2.3 投与中止後のリバウンド現象について

申請者は、本薬中止後のリバウンド現象（血小板減少症の再発）について、以下のように説明した。既承認の TPO 受容体作動薬を投与中の ITP 患者では、当該薬剤の投与中止後に血小板減少症が再発するリバウンド現象¹⁹⁾ が認められている。307 試験ではリバウンド現象の発現は認められなかったが、本薬の投与を中止した 4 例中 3 例は投与中止又は漸減時点で既に血小板数がベースライン付近まで低下しており、1 例では漸減開始後 1 週間以内に血小板数がベースライン付近まで低下した。

統合解析（Group 4）の結果、本薬群の 11 例にリバウンド現象が認められた。リバウンド現象は、本薬の投与中止後 1～4 週間に発現したが、11 例中 10 例は追加治療等の対応により回復した。また、11 例のいずれの患者においても重篤な出血は認められなかった。なお、307 試験及び 302 試験のいずれでも、本薬を投与中止又は漸減後概ね 1 週間以内に、多くの患者で血小板数はベースライン付近まで低下した。

以上より、本薬の投与中止後には血小板が減少する可能性があるため、投与中止後 4 週間を目安に血小板数を頻回に測定する必要がある旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。本薬の臨床試験におけるリバウンド現象の発現時期を考慮すると、投与中止後 4 週間程度は血小板数を頻回に測定する旨を注意喚起することは妥当と判断する。ただし、臨床試験では、本薬投与中止後に重篤な出血は認められていない一方で、多くの患者で本薬の投与中止後速やかにベースライン付近まで血小板数が減少したことを踏まえると、本薬の投与中止後はリバウンド現象の有無によらず出血に留意する必要がある。したがって、既承認の TPO 受容体作動薬と同様に、出血を本薬の重大な副作用として設定し、注意喚起する必要がある。

7.R.2.4 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、骨髄でのレチクリンの増加、骨髄内の細網線維の形成及び線維化の発症並びに骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の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。307 試験では、骨髄病理イベントに関連する有害事象²⁰⁾ は認められず、新生物イベントに関連する有害事象²¹⁾ は 1 例（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

統合解析（Group 4）の結果、骨髄病理イベントに関連する有害事象は認められず、新生物イベントに関連する有害事象は 6 例（慢性リンパ性白血病、慢性骨髄単球性白血病、脂肪腫、骨髄線維症、骨髄増殖性新生物、皮膚乳頭腫各 1 例）に認められ、骨髄線維症は本薬との因果関係ありと判断された。なお、

¹⁹⁾ 治験薬投与中止後及び治験薬の最終投与後 30 日までの血小板数が 10,000/ μ L 未満かつベースラインを 10,000/ μ L 超低下した場合と定義された

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 MedDRA SMQ「血液の前癌状態」に該当する事象

²¹⁾ MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の腫瘍（嚢胞およびポリープを含む）」に該当する事象

骨髓線維症の患者では、本薬投与終了後の骨髓生検で骨髓レチクリン線維の増加が確認されたものの、ベースライン時に既にレチクリンが蓄積していた可能性は否定できない。

以上を踏まえ、添付文書において、本薬の投与開始前には血液検査を行い、血球系の形態異常の有無を十分観察する旨、及び本薬投与中は血液検査を4週に1回を目安に実施し、血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察する旨を注意喚起する。また、既承認のTPO受容体作動薬と同様に、TPO受容体作動薬の長期投与に関連するとされる骨髓線維症を重大な副作用として注意喚起する。

機構は、以下のように考える。既承認のTPO受容体作動薬と同様、本薬でも骨髓中レチクリン増生、骨髓線維化リスク及び骨髓異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行リスクが懸念されるため、添付文書で本薬の投与開始前及び投与中も4週に1回を目安に血液検査を行う旨を注意喚起することは適切と判断する。また、統合解析（Group 4）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認められたことから、添付文書の重大な副作用として骨髓線維症を注意喚起することに加えて、既承認のTPO受容体作動薬と同様に、重要な基本的注意の項においてTPO受容体作動薬は既存の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある旨を注意喚起する必要があると判断する。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、ITP治療における本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。本邦では、ITPに対する治療薬として副腎皮質ステロイドが第一選択とされ、副腎皮質ステロイドの治療効果が不十分又は不耐の患者では、二次治療としてTPO受容体作動薬、リツキシマブ又は脾臓摘出術が推奨されている（臨床血液 2019; 60: 877-96）。その他、近年、副腎皮質ステロイド等の他のITP治療では効果不十分なITPに対する治療薬として、ホスタマチニブ及びエフガルチギモドも承認されている。

TPO受容体作動薬である本薬は、TPO結合部位とは異なる部位に結合することでシグナル伝達を刺激し、血小板産生を亢進させる。307試験等の結果より、副腎皮質ステロイド等の他のITP治療に効果不十分な慢性ITP患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されたことから、本薬は既承認のTPO受容体作動薬と同じ位置付けで用いられるものと考ええる。

ITPに対するTPO受容体作動薬の治療戦略として、1種類のTPO受容体作動薬に対して十分な反応を示さない場合等には、別のTPO受容体作動薬への切替えが考慮される。現在本邦では、本薬と同様のTPO受容体作動薬としてエルトロンボパグ及びロミプロスチムが承認されており、ロミプロスチムは注射剤である一方で本薬及びエルトロンボパグは経口剤である、エルトロンボパグは空腹時投与等の食事の制限や肝機能障害の懸念がある等の違いがある。医療現場においては、用法・用量、患者の状況等を考慮して、患者ごとに適切な薬剤が選択されると考える。

機構は、以下のように考える。307試験の結果、過去のITP治療に対して効果不十分と判断された慢性ITP患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたこと等（7.R.1及び7.R.2項参照）から、当該患者に対して既承認のTPO受容体作動薬と同様の位置付けで使用される治療法の一つとして、本薬を医療現場に提供する意義はあると判断する。既承認のTPO受容体作動薬と本薬の有効性及び安全性を比較した臨床試験成績は得られていないことから、各薬剤の特徴、安全性等を考慮し、個々の患者の状態に応じて医療現場において適切な薬剤が選択されることが想定される。

7.R.4 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・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることの妥当性について、以下のように説明した。本邦で既承認の TPO 受容体作動薬は、推定発症又は診断から 6 カ月以上遷延した患者が投与対象とされている。307 試験では、米国血液学会（ASH）／英国血液学基準協会による ITP の治療ガイドライン（Blood Adv 2019; 3: 3829-66）に基づき、診断から 12 カ月以上経過した ITP 患者を対象としており、診断から 6～12 カ月の患者での成績は得られていないが、以下の点を踏まえると、診断から 6 カ月以上遷延した ITP 患者を本薬の投与対象とすることは妥当と考える。

- 307 試験に組み入れられた患者において、診断から本薬の初回投与までの期間は 514～約 7400 日であり、当該期間と有効性及び安全性との間に特定の傾向は認められず、診断からの期間は本薬の有効性及び安全性に大きな影響を及ぼさないと考えられること。
- ITP 患者を対象とした海外の前向き観察研究より、新たに診断された又は診断から 3～12 カ月の ITP 患者と診断から 12 カ月超の ITP 患者における本薬の有効性及び安全性は同様であった旨が報告されていること（Am J Hematol 2024; 99: 155-62）。

以上より、効能又は効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とすることは妥当と考える。また、307 試験等では過去の ITP 治療に対して十分な効果が得られない慢性 ITP 患者に対する本薬の有効性及び安全性が示されていることから、本薬の投与対象は、他の治療にて十分な効果が得られない場合又は忍容性がない場合で、既存治療後も血小板数や臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者である旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。307 試験に診断から 6～12 カ月の ITP 患者は組み入れられておらず、307 試験の成績から当該患者に対する本薬の有効性及び安全性を推定することには限界がある。一方で、307 試験や海外の臨床研究等から、診断からの期間により本薬の有効性及び安全性が大きく異なる可能性は低いと考えられること等を踏まえると、添付文書で診断から 6～12 カ月の ITP 患者に対する本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起した上で、当該患者を含め、慢性 ITP 患者を本薬の投与対象とすることは可能と判断する。

また、本薬の投与対象を、既承認の TPO 受容体作動薬と同様に、他の治療にて十分な効果が得られない又は忍容性に問題があり、既存治療後も出血リスクが高いと考えられる患者とすることは妥当と判断する。

以上より、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断する。

〔効能・効果〕（抜粋）

慢性特発性血小板減少性紫斑病

〔効能・効果に関連する注意〕（抜粋）

- 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
- 特発性血小板減少性紫斑病の診断から 6～12 カ月の患者における有効性及び安全性は確立していない。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量及び用量調節基準について、以下のように説明した。

① 用法・用量について

慢性 ITP 患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（501-CL-003 試験）で本薬 2.5～20 mg を 28 日間投与したとき、血小板数の用量依存的な増加が確認され、本薬 20 mg 群のレスポnderの割合²²⁾は、プラセボ群及び本薬 2.5 mg 群に比べて統計学的に有意に高かった。母集団 PK/PD モデル（6.2.1 項）を用いたシミュレーションの結果、血小板数が目標範囲に維持される患者の割合は、最高投与量 40 mg の場合に 86% と予測された。これらの試験及び解析、302 試験等の成績並びに海外の慢性 ITP に対する承認用法・用量に基づき、307 試験での用法・用量を、開始用量として本薬 20 mg を 1 日 1 回食後に投与し、40 mg を超えない範囲で用量調節すると設定した。

307 試験の結果、慢性 ITP 患者に対する有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、307 試験の用法・用量を慢性 ITP に対する本薬の用法・用量として設定することは妥当と考える。

② 用量調節基準について

307 試験では、目標範囲内で血小板数を維持することを目的として、血小板数に基づく用量調節基準（表 5 及び 6）が設定された。307 試験における投与 26 週時点までの 1 週間ごとの本薬の用量レベルの分布は図 5 のとおりであり、投与 26 週時点の用量レベル別での血小板反応の累積週数の平均値は、重症であった用量レベル 6 の患者を除き 10 週～24 週の範囲内にあった（表 17）。

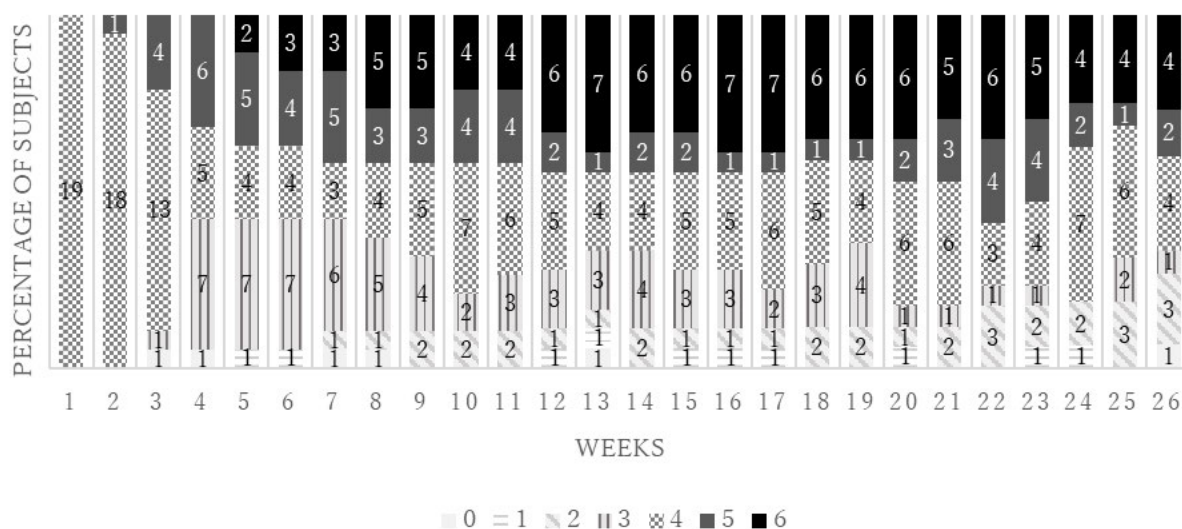


図 5：307 試験における本薬の用量レベルの分布（コア期）

用量レベル 0：投与中断

²²⁾ ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 未満の患者のうち、投与 28 日後の血小板数が 50,000/ μ L 以上に達した患者割合と、ベースラインの血小板数が 30,000/ μ L 以上 50,000/ μ L 未満のステロイド使用患者のうち、投与 28 日後の血小板数がベースラインから 20,000/ μ L 以上増加した患者割合の合算

表 17：307 試験における投与 26 週時点の用量レベル別の主要評価項目の結果（FAS、コア期）

用量レベル	1 (0 例)	2 (3 例)	3 (1 例)	4 (4 例)	5 (2 例)	6 (4 例)
血小板反応の累積週数（週）	0	22.33±2.79	23.86	10.61±12.29	17.36±4.34	7.11±7.30
平均値±標準偏差						

また、持続的血小板反応²³⁾の達成割合並びに WHO 出血スコアに基づく出血イベントの発現割合及び重症度について、用量レベル別で明らかな違いは認められなかった。用量レベルごとの患者数は限られるため結果解釈に注意が必要であるが、設定された用量調節基準により投与 26 週時点までの血小板数増加効果が維持されたと考える。以上より、307 試験で設定された用量調節基準を慢性 ITP に対する本薬の用量調節基準として設定することは妥当と考える。

血小板数のモニタリング及び用量調節の頻度について、307 試験の設定と同様に、血小板数が安定するまでは血小板数を毎週測定し、2 週間ごとに用法・用量を調節することとし、用法・用量の変更後少なくとも 2 週間は同一用法・用量を維持する必要があると考える。血小板数が 50,000/ μ L 未満又は 400,000/ μ L 超の場合には、用量調節を毎週行うことも可能である。また、307 試験に組み入れられた 19 例のうち 8 例では、少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数 50,000/ μ L 以上に維持されたことを踏まえて、その後は 4 週間の間隔で用量が検討され、血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持することが可能であった。したがって、血小板数が安定した場合は、既承認の TPO 受容体作動薬と同様に、血小板数を 4 週に 1 回を目安に測定することで管理可能と考える。以上の血小板数のモニタリング及び用量調節の頻度に係る注意喚起については、用法・用量に関連する注意の項に記載する。

血小板数の過剰増加に伴い休薬する際の基準について、米国等での製造販売後に慢性 ITP 患者に対する投与実績が蓄積され、本薬の安全性上の特段の懸念は示されていないことも踏まえ、307 試験では米国承認用法・用量と同様に、休薬に係る血小板数の基準を 400,000/ μ L 超と設定した。また、休薬後に血小板数が急激かつ大幅に低下し、50,000/ μ L 未満となることを防ぐため、休薬後、血小板数が 150,000/ μ L 未満まで減少した段階で、休薬前の用量レベルを 1 段階下げて投与を再開することとした。307 試験では、試験期間中に血小板数が 400,000/ μ L 超となった患者は 5 例（投与中断 4 例、減量 1 例）認められ、投与中断した 4 例のうち、コア期を完了していた 1 例を除く残りの 3 例では、規定に従い血小板数が 150,000/ μ L 未満まで減少した後に本薬投与が再開された。いずれの患者でも、残りの試験期間のほとんどで血小板数は目標範囲内に維持され、血栓塞栓症を含むいずれの有害事象も認められなかった。以上を踏まえ、上記の休薬基準及び投与の再開方法を用法・用量に関連する注意の項に記載する。

効果不十分として投与を中止する際の基準について、307 試験における規定と同様に設定することとし、本薬 40 mg を 1 日 1 回 4 週間投与後に血小板数が 50,000/ μ L 未満であった場合は、本薬の投与を中止する等適切な処置を行う旨を用法・用量に関連する注意の項に記載する。

機構は、以下のように考える。307 試験において本薬の有効性及び許容可能な安全性が認められたこと等を踏まえると、307 試験で設定された用法・用量及び用量調節基準を、慢性 ITP に対する本薬の用法・用量及び用量調節基準として設定することは妥当と判断する。ただし、統合解析（Group 4）の結果、血小板数が目標範囲内であった患者でも血栓塞栓症関連の有害事象の発現が認められていることから、既承認の TPO 受容体作動薬と同様に、血小板数が目標範囲内の場合も出血のリスクを低下できる治療上

²³⁾ 救済療法を受けておらず、コア期 26 週間の最後の 8 週間の来院のうち 6 週以上で血小板数が 50,000/ μ L 以上である

必要最小限の用法・用量となるよう、適宜減量も考慮することが適切であり、当該内容を注意喚起する必要がある。

以上及び 6.R.3 項での検討から、慢性 ITP に対する本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意については以下のようにすることが適切と判断する。

〔用法・用量〕（抜粋）

通常、成人には、アバトロンボパグとして初回投与量 20 mg を 1 日 1 回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は 40 mg を 1 日 1 回とする。

〔用法・用量に関連する注意〕（抜粋）

- 本剤は治療上必要最小限の用法・用量で使用する。
- 本剤の用法・用量は下表を参照の上、血小板数に応じて 2 週間ごとに、血小板数が安定する（少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数が 50,000/ μ L 以上）まで調節すること。なお、少なくとも 2 週間は同一用法・用量を維持すること。ただし、血小板数が 50,000/ μ L 未満又は 400,000/ μ L 超の場合、1 週間に 1 回、用量調節を行ってもよい。

用法・用量	レベル
40 mg を 1 日 1 回投与	6
40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与	5
20 mg を 1 日 1 回投与	4
20 mg を週 3 回投与	3
20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与	2
20 mg を週 1 回投与	1

* 1 日 1 回より低い頻度で本剤を投与する場合は、連日投与を避け、週ごとに一貫した方法で服薬すること。

血小板数	調節方法
50,000/ μ L 未満	用量レベルを 1 段階上げる。 ただし、最高投与量として 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与しても、临床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
50,000/ μ L 以上 200,000/ μ L 未満	現状の用量レベルを維持する。 ただし、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用法・用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
200,000/ μ L 以上 400,000/ μ L 以下	用量レベルを 1 段階下げる。
400,000/ μ L 超	本剤を休薬し、血小板数を週 2 回測定する。 休薬後、血小板数が 150,000/ μ L 未満まで減少した場合は、休薬前からの用量レベルを 1 段階下げて投与を再開する。 ただし、最低投与量として週 1 回 20 mg を 2 週間投与しても、血小板数が 400,000/ μ L 超の場合は、本剤の投与を中止すること。

- 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数が 50,000/ μ L 以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも 4 週に 1 回を目安に血小板数を測定すること。
- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が上昇するため、初回投与量を週 3 回 20 mg とすること。また、本剤投与中に強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に阻害する薬剤の服用を開始した場合には、血小板数が安定するまで

(少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数が 50,000/ μ L 以上)、血小板数を毎週測定すること。

- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 を同時に誘導する薬剤とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するため、初回投与量を 1 日 1 回 40 mg とすること。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

本申請において、申請者は、市販直後調査以外の追加の医薬品安全性監視活動を計画していない。機構は、以下の点等も踏まえると、現時点で新たに製造販売後調査を実施して検討すべき事項は認められないことから、本薬の製造販売後調査は行わず、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動を行うとした申請者の方針は妥当と判断する。

- 307 試験等における有害事象の発現状況及び海外での製造販売後における安全性情報¹⁶⁾から、既承認の TPO 受容体作動薬と比較して新たな懸念は示されておらず、血小板数等に係る定期的なモニタリングを実施することにより、慢性 ITP 患者における安全性は許容可能と判断できること(7.R.2 項参照)。
- 本邦において、慢性 ITP 患者に対する TPO 受容体作動薬の十分な使用経験及び安全性情報が蓄積されており、TPO 受容体作動薬の安全性について特段の懸念は示されていないこと。

ただし、本薬の製造販売後に新たに検討すべき事項が確認された場合には、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の実施を速やかに検討する必要があると考える。

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、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。

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 5.3.5.2.1)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 ITP 患者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。本品目は慢性 ITP 患者における新たな治療選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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7年7月4日

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6年8月29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。

専門協議において、審査報告（1）に記載した有効性、安全性、臨床的位置付け、用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 効能・効果について

診断から6カ月以上経過したITP患者²⁴⁾を本薬の投与対象とすることを含め、「7.R.4 投与対象及び効能・効果について」の項で示した機構の判断は、専門協議において支持された。

また、「特発性血小板減少性紫斑病」との疾病名について、指定難病に係る疾病名が「免疫性血小板減少症」に変更されたことを踏まえ（令和6年厚生労働省告示第382号）、審査報告（1）の作成後に、「医薬品の承認事項及び電子化された添付文書等における「免疫性血小板減少症」の名称の取扱いについて」（令和7年7月1日付け医薬薬審発0701第2号・医薬安発0701第1号）が発出された。当該通知において、医薬品の承認事項等における疾病名を「特発性血小板減少性紫斑病」から「免疫性血小板減少症」に改めることとされている。

機構は、本品目の効能・効果についても当該状況を踏まえて修正することが妥当と判断した。また、機構は、最新のITPの治療ガイドライン（臨床血液2019; 60: 877-96）等では推定発症又は診断から3～12カ月の患者が持続性ITP、診断から12カ月以上経過した患者が慢性ITPと定義されていることを踏まえ、診断からの期間に基づく本薬の投与対象は、診断から6カ月以上経過した持続性ITP及び慢性ITP患者とすることが妥当と判断した。

²⁴⁾ 既承認のITP治療薬の効能・効果では「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業血液凝固異常症等に関する研究班」での基準（急性型：推定発病又は診断から6カ月以内に治癒した場合、慢性型：推定発病又は診断から経過が6カ月以上経過する場合）に基づき、慢性ITPとされていた。

以上より、機構は、効能・効果及び効能・効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

〔効能・効果〕（抜粋）

持続性及び慢性免疫性血小板減少症

〔効能・効果に関連する注意〕（抜粋）

- ・ 免疫性血小板減少症の診断後 6 カ月以上経過した患者に投与すること。
- ・ 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
- ・ 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
- ・ 免疫性血小板減少症の診断から 6～12 カ月の患者における有効性及び安全性は確立していない。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議での議論を踏まえ、本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 19 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。

表 18：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 ・ 骨髄線維症 ・ 出血	・ 血液悪性腫瘍の進行	・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
・ 該当なし		

本申請に関連する内容のみ記載

表 19：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	・ 市販直後調査による情報提供

本申請に関連する内容のみ記載

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新効能・新用量医薬品としての申請であるものの、既に付与されている再審査期間の残余期間が 4 年以上であることから、再審査期間は残余期間（令和 13 年 3 月 26 日まで）と設定することが適切と判断する。

[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
- 持続性及び慢性免疫性血小板減少症

(下線部追加)

[用法及び用量]

＜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＞

通常、成人には、アバ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

＜持続性及び慢性免疫性血小板減少症＞

通常、成人には、アバロンボパグとして初回投与量20 mgを1日1回、食後に経口投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて用法・用量を適宜調節する。また、最高投与量は40 mgを1日1回とする。

(下線部追加)

[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
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
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
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F1	Apparent total clearance	見かけのクリアランス
C _{max,ss}	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態での最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	2019 年新型コロナウイルス感染症
CYP	Cytochrome P450	チトクロム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推定糸球体濾過速度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
F1	Factor for bioavailability	相対的バイオアベイラビリティ
ITP	Immune thrombocytopenia	免疫性血小板減少症
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量療法
抗 DIg	Anti D immunoglobulin	抗 D 免疫グロブリン療法
KA	First-order absorption rate constant	1 次吸収速度定数
KIN	Zero-order production rate of platelet precursors	血小板前駆体の 0 次産生速度
KOUT	First-order maturation rate constant of platelet precursors	血小板前駆体の 1 次成熟速度定数
LC-MS/MS	Liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	Modified full analysis set	修正した最大の解析対象集団
PD	Pharmacodynamics	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	Preferred Term	基本語
SLOPE	Avatrombopag plasma concentration related to the increase in production of platelet precursors through a linear proportionality constant	本薬の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
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
V/F1	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
302 試験	—	E5501-G000-302 試験
305 試験	—	E5501-G000-305 試験
307 試験	—	AVA-ITP-307 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

エフガルチギモド	—	エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）
エルトロンボパグ	—	エルトロンボパグ オラミン
ホスタマチニブ	—	ホスタマチニブナトリウム水和物
ロミプロスチム	—	ロミプロスチム（遺伝子組換え）