

再審査報告書

令和 6 年 11 月 14 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ムルプレタ錠 3 mg
有 効 成 分 名	ルストロンボパグ
申 請 者 名	塩野義製薬株式会社
承 認 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
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはルストロンボパグとして 3 mg を 1 日 1 回、7 日間経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 27 年 9 月 28 日
再 審 査 期 間	8 年
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。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ムルプレタ錠 3 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 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が実施されている。

表 1 再審査申請時の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	- 骨髄レチクリン増生、骨髄線維化 - 骨髄異形成症候群等の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		
使用実態下における有効性		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
使用成績調査	使用成績調査	医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	使用実態下における本剤の安全性及び有効性に関する情報を収集する。
安全性検討事項	<重要な特定されたリスク> - 血栓症、血栓塞栓症 <重要な潜在的リスク> - 骨髄レチクリン増生、骨髄線維化 - 骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行 <重要な不足情報> - 再投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患を有する血小板減少症患者かつ、調査でのデータ収集・利用に関する同意が文書で得られた患者
実施期間	平成 28 年 10 月～令和 4 年 1 月
目標症例数	1,000 例
観察期間	本剤の初回投与開始から 2 カ月。ただし、初回投与開始日から 6 カ月以内に再投与※が実施された場合は、再投与開始日から更に 2 カ月間観察を行う。また、6 カ月以内に 2 回以上の再投与が実施された場合、各々の再投与開始から 2 カ月間観察を行う。
実施施設数	218 施設
収集症例数	1,057 例
安全性解析対象症例数	1,043 例
有効性解析対象症例数	991 例
備考	※再投与：本剤の直近の投与開始日を 1 日目として 10 日目以降に本剤を再び投与すること

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成、配布	
目的	本剤の有効性及び安全性の包括的な情報、副作用の早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供することを目的とする。
安全性検討事項	血栓症、血栓塞栓症、骨髄レチクリン増生、骨髄線維化、骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行、再投与時の安全性
具体的な方法	・企業ホームページに掲載する。 ・納入時及び適正使用ガイドの改訂時に医薬情報担当者が提供・説明し、資材の活用を依頼する。
実施期間	平成 27 年 12 月～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象 1,043 例における副作用発現割合は 3.8% (40/1,043 例) であり、承認時までの臨床試験における副作用発現割合 13.4% (21/157 例) を上回ることはなかった。発現した副作用は、門脈血栓症 14 例、ヘモグロビン減少及び白血球数減少各 4 例等であった。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在リスクに関連する副作用の発現状況は表 5 のとおりであった。「血栓症、血栓塞栓症」は 15 例に認められた（内訳：門脈血栓症 14 例、腸間膜静脈血栓症 1 例）が、重大な転帰に至った症例は認められず、そのいずれも患者背景、観血の手技等の本剤以外の要因の関与が考えられる症例であり、発現割合は承認時までの副作用発現状況と同程度であった。「骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行」は骨髄異形成症候群を認めた 1 例に発現したが、当該症例は本剤投与前から汎血球減少を呈する患者であり、患者背景が影響したものと考えられた。添付文書において本剤投与開始から 5 日後を目安に実施する旨注意喚起されている血小板数モニタリングについて、本剤 4 日目～7 日目に血小板数が測定された症例は 527 例、測定されなかった症例は 516 例であった。、本剤投与後の血小板数モニタリングが不十分と考えられる症例が散見されたが、安全性についての新たな懸念は認められなかった。なお、使用成績調査実施中の令和元年 12 月に、血小板数モニタリングの不十分な症例が散見されたことを受け、医療機関に対して血小板数モニタリングの実施を含めた適正使用に関する注意喚起を行った。

1) 国内第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験及び血小板機能試験の併合解析結果

表 5 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1,043 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数（発現割合）	発現症例数（発現割合）
重要な特定されたリスク		
血栓症、血栓塞栓症※ ¹	15（1.4%）	0
重要な潜在的リスク		
骨髄レチクリン増生、骨髄線維化※ ²	0	0
骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍の進行※ ³	1（0.1%）	0

MedDRA/J version 24.1

下記において、MedDRA 標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。

※1：SMQ「動脈の塞栓および血栓（SMQ）」、「静脈の塞栓および血栓（SMQ）」又は「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓（SMQ）」（いずれも狭域）に包含される PT。

※2：PT「骨髄線維症」又は「原発性骨髄線維症」。

※3：SMQ「骨髄異形成症候群（SMQ）」又は「血液学的悪性腫瘍（SMQ）」（いずれも狭域）に包含される PT。

重要な不足情報である再投与時の副作用発現状況は表 6 のとおりであり、再投与時の副作用発現割合は初回投与時と大きく異ならなかった。発現した副作用の種類について、再投与症例 1 例に重篤な食道静脈瘤出血が発現したが、出血の前日に実施した観血的手技の影響が考えられた。その他の副作用の種類及び重篤性は、初回投与時と再投与時で大きく異ならなかった。

また、承認時に使用成績調査で収集することとされた、投与開始前の血小板数が少ない（ $3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）患者、脾臓摘出後の患者及び血栓症を有する患者での副作用発現状況は表 6 のとおりであった。本薬投与開始前の血小板数が少ない（ $3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）患者では、血小板数が $3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の患者と比較して副作用発現割合が高かったが、発現した副作用はいずれも肝疾患等の背景疾患、併用薬、観血的手技等の影響が疑われるものであり、本剤投与に伴う新たな副作用の発現傾向は認められていないと判断した。脾臓摘出歴のある患者は該当例数が少ないが、副作用を発現した症例は認められなかった。血栓症、血栓塞栓症を有する患者でも、非該当患者と比べて副作用発現割合が高かったが、発現した副作用はいずれも肝疾患等の背景疾患、観血的手技等の影響が疑われるものであり、また、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」において、当該患者で血栓症及び血栓塞栓症の発現リスクが高くなるおそれがある旨を注意喚起済みである。

表 6 その他の安全性検討事項等における副作用発現割合

安全性解析対象例数		1,043 例
検討項目		副作用発現割合 (発現例数／対象症例数)
再投与	なし（初回投与）	3.5%（36/1,043 例）
	1 回	3.1%（4/131 例）
	2 回	0%（0/14 例）
投与開始前の血小板数	$3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	6.1%（10/165 例）
	$3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上 $4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	2.5%（7/276 例）
	$4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上	3.2%（19/592 例）
脾臓摘出	あり	0%（0/7 例）
	なし	3.5%（36/1,036 例）
血栓症、血栓塞栓症の合併又は既往歴	あり	5.7%（6/106 例）
	なし	3.2%（30/936 例）

以上の検討から、現時点ではいずれの患者の安全性についても特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 39 例 39 件、予測できない重篤な副作用は 26 例 33 件、予測できない非重篤な副作用は 25 例 33 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	50	66	26	33	25	33
血液およびリンパ系障害	8	8	5	5	3	3
汎血球減少症	4	4	4	4	0	0
胃腸障害	13	14	6	7	7	7
腹痛	3	3	0	0	3	3
腹水	3	3	3	3	0	0
下痢	3	3	0	0	3	3
皮膚および皮下組織障害	3	3	0	0	3	3
そう痒症	3	3	0	0	3	3
臨床検査	12	20	5	5	8	15
ヘモグロビン減少	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version 26.0

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 991 例のうち、観血的手技を施行し、かつ血小板輸血不応症を有しない症例における観血的手技施行前の血小板輸血回避割合²⁾は 94.6% (897/948 例) であった。承認までの臨床試験（国内第Ⅲ相試験：M0631 試験）における血小板輸血回避割合は 79.2% (38/48 例) であり、血小板輸血の判断基準³⁾等の違いはあるが、承認までの臨床試験の成績を下回るものではなかった。観血的手技別の血小板輸血回避割合についても、手技の種類による影響は認められなかった（表 8）。また、本剤の投与前後に血小板数が測定されており、観察期間に血小板輸血が実施されなかった 903 例におけるレスポonder⁴⁾の割合は 82.8% (748/903 例) であり、M0631 試験のレスポonderの割合 77.1% (37/48 例) を下回らなかった。なお、本剤の投与前後の血小板数が測定された 975 例における観察期間中の血小板数の推移（投与開始後 5 日程度から増加し、10 日～14 日付近で最大となり、28 日後頃に投与前の値に戻る）は、承認までの臨床試験と同様であった。

²⁾ 血小板輸血不能症を有しない症例における本剤投与後から観血的手技施行前に血小板輸血を実施しなかった症例の割合

³⁾ 国内第Ⅲ相試験：投与開始 8 日目以降かつ侵襲術実施直前（侵襲術実施日の 2 日前～実施日当日）の血小板数が 5 万/ μ L 未満の場合に実施。使用成績調査：医師の判断による。

⁴⁾ 投与開始前の血小板数が 5.0 万/ μ L 未満の場合：本剤投与後の血小板数が投与開始前より 2.0×10^4 / μ L 以上増加し、かつ 5.0×10^4 / μ L 以上となった症例
投与開始前の血小板数が 5.0 万/ μ L 以上の場合：本剤投与後の血小板数が投与開始前より 2.0×10^4 / μ L 以上増加した症例

表 8 観血的手技別の血小板輸血回避割合

観血の手技名※1	使用成績調査		国内第Ⅲ相試験	
	例数（全体に対する割合%）	有効症例※2 数（有効症例割合%）	例数（全体に対する割合%）	有効症例数（有効症例割合%）
全体	849 (100)	803 (94.6)	48 (100)	38 (79.2)
ラジオ波焼灼術	310 (36.5)	290 (93.5)	21 (43.8)	15 (71.4)
マイクロ波凝固術	17 (2.0)	16 (94.1)		
肝動脈化学塞栓療法	158 (18.6)	151 (95.6)	13 (27.1)	11 (84.6)
内視鏡的静脈瘤硬化療法	116 (13.7)	108 (93.1)	2 (4.2)	1 (50.0)
内視鏡的静脈瘤結紮術	89 (10.5)	84 (94.4)	6 (12.5)	6 (100)
肝動脈塞栓術	44 (5.2)	42 (95.5)	—	—
経皮的針生検	65 (7.7)	62 (95.4)	—※3	—※4
拔牙	28 (3.3)	27 (96.4)	—	—
肝動脈化学療法	21 (2.5)	21 (100)	—	—
内視鏡的粘膜下層剥離術	19 (2.2)	19 (100)	—	—
内視鏡的粘膜切除術	19 (2.2)	17 (89.5)	—	—
内視鏡的ポリープ切除術	13 (1.5)	13 (100)	—	—
経皮的エタノール注入療法	7 (0.8)	6 (85.7)	—※3	—※4
アルゴンプラズマ凝固	7 (0.8)	7 (100)	—※3	—※4
腹腔鏡的検査・処置	6 (0.7)	6 (100)	—	—

—：該当するデータなし

※1：事前に想定された観血の手技であり、かつ施行件数が5件以上の手技を対象とした。

※2：血小板輸血を回避した症例を有効症例とした。

※3：「その他の術式」として纏めて集計した例数及び全体に対する割合は6例（12.5%）であった。

※4：「その他の術式」として纏めて集計した有効症例数及び有効症例割合は5例（83.3%）であった。

その他、承認時に使用成績調査で検討することとされた、再投与時、投与開始前の血小板が少ない患者及び脾臓摘出後の患者の有効性については、表9のとおりであった。

再投与時（再投与実施症例129例：再投与1回実施の症例115例、同2回実施の症例14例）の有効性について、初回投与時と再投与時で血小板輸血回避割合が異なる傾向は認められず、レスポonder割合や血小板数の推移についても初回投与時と再投与時で大きく異なることはなかった。初回投与終了から再投与開始までの期間は、85.0日（中央値）であった。再投与開始時の血小板数は初回投与時と同等であり、本剤再投与後の血小板数の推移についても初回投与時の推移と同様であった。

本薬投与開始前の血小板数が少ない（ $3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満）患者では、血小板数が $3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上の患者と比べて血小板輸血回避割合が低かったが、当該傾向は承認時までのM0631試験においても同様であった。脾臓摘出後の患者は6例であり、該当症例が少ないことから詳細な検討は困難であるが、6例中4例で血小板輸血が回避された。

以上の検討から、本剤の使用実態下での有効性について、現時点において追加の対策は不要と考えた。

表 9 各条件下における本剤の有効性の比較

有効性解析対象		991 例※	
検討項目		血小板輸血回避割合（回避例数／対象症例数）	
		使用成績調査	承認時までの臨床試験 （国内第Ⅲ相試験）
再投与	なし（初回投与）	94.6%（897/948）	79.2%（38/48）
	1 回	95.1%（117/123）	—
	2 回	92.9%（13/14）	—
投与開始前の血小板数	$3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満	80.9%（114/141）	55.6%（5/9）
	$3.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上	94.4%（234/248）	77.3%（17/22）
	$4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満		
	$4.5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上	98.4%（542/551）	94.1%（16/17）
脾臓摘出	あり	66.7%（4/6）	—
	なし	94.8%（893/942）	—

—：該当するデータはなし

※：各項目における合計例数は、991 例のうち、該当する測定等が行われた例数。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたことから、承認条件は満たされたものと判断した。

以上