

再審査報告書

令和 7 年 9 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	アグリリンカプセル 0.5 mg
有 効 成 分 名	アナグレリド塩酸塩水和物
申 請 者 名	武田薬品工業株式会社*
承 認 の 効 能 ・ 効 果	本態性血小板血症
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはアナグレリドとして 1 回 0.5 mg を 1 日 2 回経口投与より開始する。なお、患者の状態により適宜増減するが、增量は 1 週間以上の間隔をあけて 1 日用量として 0.5 mg ずつを行い、1 日 4 回を超えない範囲で分割して経口投与すること。ただし、1 回用量として 2.5 mg かつ 1 日用量として 10 mg を超えないこと。
承 認 年 月 日	平成 26 年 9 月 26 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	なし**
備 考	*令和 2 年 10 月 1 日 付けでシャイアー・ジャパン株式会社から承継された。 **承認時に付された承認条件（「国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」）については、当該承認条件に係る報告書が厚生労働省医薬・生活衛生局（現医薬局）医薬品審査管理課に提出され、評価の結果、承認条件は満たされたものと判断されている（令和 3 年 3 月 10 日付け事務連絡）。

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検討事項及び有効性に関する検討事項、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ものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

アグリリンカプセル 0.5 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等が実施されている。

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
・心臓障害 ・QT/QTc 延長 ・血液毒性 ・血栓出血性事象 ・間質性肺疾患 ・頭痛	・肝機能障害患者での使用	・高用量投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

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）の作成及び提供

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（全例調査）	
目的	本態性血小板血症と診断された患者を対象として、市販後の本剤の安全性と有効性を評価するためのデータを収集する。 以下の項目に関するデータを収集する： ・使用実態下における安全性 ・使用実態下における有効性
安全性検討事項	心臓障害、QT/QTc 延長、血液毒性、血栓出血性事象、間質性肺疾患、頭痛、肝機能障害患者での使用、高用量投与時の安全性
有効性に関する検討事項	血小板数
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤を投与した全症例
実施期間	平成 26 年 9 月 26 日（承認日）～令和 3 年 3 月 10 日（全例調査に係る承認条件の解除日）
目標症例数	474 例
観察期間	各症例の本剤投与開始日から 1 年間観察する。
実施施設数	271 施設（a 集団） 513 施設（b 集団）
収集症例数	679 例（a 集団） 1,284 例（b 集団）
安全性解析対象症例数	648 例（a 集団） 1,241 例（b 集団）
有効性解析対象症例数	627 例（a 集団） 1,208 例（b 集団）

備考	<p>a 集団：平成 27 年 5 月 31 日までに本剤を投与開始した患者集団（使用成績調査の調査票回収対象）</p> <p>b 集団：全体集団（a 集団及び平成 27 年 6 月 1 日以降に本剤を投与開始した集団を含む全登録症例の患者集団）</p>
----	---

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の作成、提供」の概要

医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成及び提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、心臓障害、QT/QTc 延長、血液毒性、血栓出血性事象、間質性肺疾患、頭痛、肝機能障害患者での使用による有害事象の発現状況、早期検出及び適切な診断、治療のための情報を提供するため。
安全性検討事項	心臓障害、QT/QTc 延長、血液毒性、血栓出血性事象、間質性肺疾患、頭痛、肝機能障害患者での使用
具体的な方法	本剤納入時に医療従事者に対して、医薬情報担当者が提供、説明し、資材の活用を依頼した。
実施期間	販売開始日～継続中
備考	

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. 安全性檢討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、使用成績調査の a 集団及び b 集団における発現状況は、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった（リスクの定義は別添参照）。副作用発現割合は a 集団が 54.3%（352/648 例）、b 集団が 50.6%（628/1241 例）であり、承認時までの臨床試験の副作用発現割合 92.5%（49/53 例）と比べて高くはなく、発現割合及び重篤度について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表5 使用成績調査（a集団）における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数		648	
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	—	—	
心臓障害	22 (3.4)	105 (16.2)	
QT/QTc 延長	3 (0.5)	0	
血液毒性	5 (0.8)	54 (8.3)	
血栓出血性事象	9 (1.4)	8 (1.2)	
間質性肺疾患	2 (0.3)	0	
頭痛	0	101 (15.6)	
重要な潜在的リスク	—	—	
肝機能障害患者での使用 ^(注)	5 (13.5)	22 (59.5)	

注) 母数は肝機能障害を合併する患者(37例)として副作用発現割合を算出した。

MedDRA/J version (22.0)

表6 使用成績調査（b集団）における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,241	
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	—	—
心臓障害	47 (3.8)	175 (14.1)
QT/QTc 延長	6 (0.5)	0
血液毒性	6 (0.5)	89 (7.2)
血栓出血性事象	16 (1.3)	17 (1.4)
間質性肺疾患	3 (0.2)	0
頭痛	0	175 (14.1)
重要な潜在的リスク	—	—
肝機能障害患者での使用 ^{注)}	10 (12.3)	41 (50.6)

注) 母数は肝機能障害を合併する患者（81例）として副作用発現割合を算出した。

MedDRA/J version (22.0)

重要な不足情報として設定した「高用量投与時の安全性」について、a集団で1日投与量が7mgを超える高用量投与例は4例であり、うち2例に副作用（うつ血性心不全、末梢性浮腫及び発疹各1件）が認められたが、いずれの事象も既に添付文書の「使用上の注意」に記載されている事象であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。一方、b集団で高用量投与例は、a集団の4例の他に1例収集されたが、当該症例に副作用は認められなかった。

以上、高用量投与時における安全性に新たな懸念は認められなかった。なお、本剤の用法・用量で規定されている1日の最高用量である10mgを超えて投与された症例は認められなかった。

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、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は310例366件、予測できない重篤な副作用は278例327件、予測できない非重篤な副作用は342例388件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「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10件以上収集された主な副作用は表7のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点での「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

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	604	715	278	327	342	388
代謝および栄養障害	23	25	5	5	18	20
高尿酸血症	11	11	0	0	11	11
心臓障害	47	51	45	49	2	2
不整脈	14	14	14	14	0	0
胃腸障害	77	81	25	25	52	56
嚥下障害	34	34	3	3	31	31
腎および尿路障害	34	35	31	31	4	4
腎機能障害	21	21	21	21	0	0
臨床検査	84	98	7	7	77	91
血小板数増加	13	19	1	1	12	18
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	14	14	1	1	13	13
外科および内科処置	86	86	47	47	39	39
外科手術	24	24	1	1	23	23
入院	37	37	37	37	0	0

MedDRA/J version (27.0)

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。

使用成績調査における主要評価項目は、「投与開始後 3 カ月以降に血小板数が 60 万/ μL 未満に減少した患者の割合」、副次評価項目は、「投与開始後 3 カ月以降に血小板数が 40 万/ μL 未満に減少した患者の割合」及び「観察期間中の血小板数がベースライン時と比較して 50% 以下に減少した患者の割合」とした。「観察期間中の血小板数がベースライン時と比較して 50% 以下に減少した患者の割合」については、有効性解析対象症例のうち、ベースライン値として有効な血小板数データ¹⁾ を有していた症例を対象とした。a 集団及び b 集団における成績を表 8 に示す。

表 8 a 集団及び b 集団における本剤の有効性

評価項目	a 集団	b 集団
投与開始後 3 カ月以降に血小板数が 60 万/ μL 未満に減少した患者の割合	64.7% (282/436 例)	61.0% (537/880 例)
投与開始後 3 カ月以降に血小板数が 40 万/ μL 未満に減少した患者の割合	33.0% (175/531 例)	29.0% (301/1,039 例)
観察期間中の血小板数がベースライン時と比較して 50% 以下に減少した患者の割合	40.2% (251/624 例)	38.9% (468/1,203 例)

承認時までの臨床試験とは患者背景、評価方法等が異なるため厳密な比較には限界があるが、国内第Ⅲ相試験（SPD422-308 試験）における血小板数反応率²⁾ は 67.9% (36/53 例) であり、本調査の成績と国内第Ⅲ相試験の成績との間に明らかな違いは認められなかった。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、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、本剤の回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に独立行政法人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は 1 件であった（研究報告なし）。その概要を表 9 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 9 措置報告の概要

措置報告	企業中核データシートが改訂され、脳梗塞等に関連する注意事項が追記されたとの情報（令和 4 年 6 月）
備考	

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

¹⁾ 投与開始前 90 日以降から投与開始後 14 日までに測定した血小板数値

²⁾ 血小板数反応率：本剤投与開始 3 カ月以降に血小板数が 60 万/ μL 未満であることが確認され、その時点から 4 週間後の測定においても血小板数が 60 万/ μL 未満であることが確認された患者の割合

応の必要はないと判断した。

また、機構は、本品目の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検討事項及び有効性に関する検討事項、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ものと判断した。

以上

重要な特定されたリスクに該当する MedDRA PT(PT:基本語)

リスク	PT 日本語名称
心臓障害	急性心筋梗塞、狭心症、不安定狭心症、大動脈弁閉鎖不全症、大動脈弁狭窄、不整脈、心房細動、徐脈、両側性脚ブロック、心不全、急性心不全、うつ血性心不全、心肺停止、心拡大、心胸郭比増加、心電図異常、心電図 T 波逆転、肥大型心筋症、左室不全、心筋梗塞、心筋虚血、動悸、心囊液貯留、右室不全、洞性頻脈、上室性期外収縮、頻脈、発作性頻脈、心室性期外収縮、心房肥大、急性冠動脈症候群
QT/QTc 延長	心電図 QT 延長、トルサード ト ポアント
血液毒性	急性骨髓性白血病、貧血、冷式溶血性貧血、ヘモグロビン減少、鉄欠乏性貧血、白血病、リンパ球数減少、骨髓異形成症候群、汎血球減少症、血小板数減少、赤血球数減少、白血球数減少、白血球数増加、血小板数増加、腎性貧血、骨髄増殖性新生物
血栓出血性事象	大動脈血栓症、脳幹梗塞、脳出血、脳梗塞、鼻出血、フィブリン D ダイマー増加、出血性胃潰瘍、胃腸出血、歯肉出血、血尿、喀血、皮下出血、メレナ、口腔内出血、くも膜下出血、硬膜下血腫、一過性脳虚血発作、上部消化管出血、深部静脈血栓症、ラクナ梗塞、痔出血、出血、腹膜血腫、被殻出血、血栓性脳梗塞、外傷性血胸
間質性肺疾患	間質性肺疾患
頭痛	頭部不快感、頭痛、片頭痛、