

## トロンボポエチン受容体作動薬ルストロンボパグ (S-888711) の良好なグローバル第Ⅲ相結果と FDA へのローリング・サブミッションの開始について

塩野義製薬株式会社（本社：大阪市中央区、代表取締役社長：手代木 功、以下「塩野義製薬」または「当社」）は、当社が創製し開発を進めている低分子トロンボポエチン受容体作動薬ルストロンボパグ（開発番号：S-888711、日本での製品名：ムルプレタ®）につきまして、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者の血小板減少症の改善」を目的としたグローバル第Ⅲ相試験（L-PLUS2 試験）において、良好な試験結果が得られましたので、お知らせいたします。また、ルストロンボパグは、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）よりファスト・トラック※1の指定を受けており、この試験の良好な結果をもとに、新薬承認申請のローリング・サブミッション※2（段階的申請）を開始しましたので、あわせてお知らせいたします。

※1 ファスト・トラック：対象疾患が重篤であり、アンメットニーズを満たすと認められた薬剤の開発を促進する制度

※2 ローリング・サブミッション：申請資料を段階的に FDA に提出することであり、FDA は全データの提出を待たずに、提出されたデータから順次審査を進めることができる

L-PLUS2 試験は、215名の患者を、ルストロンボパグ 3mg 群とプラセボ群に 1：1 の割合にて無作為割付けを行った二重盲検比較試験（グローバル第Ⅲ相試験）です。薬剤は 1 日 1 回 7 日間の投与を行い、観血的手技は投与開始 9～14 日目に実施し、観血的手技実施前の血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満であれば血小板輸血を行うことで、ルストロンボパグの有効性および安全性をプラセボを対照群に置いて比較しました。

### ● L-PLUS2 試験の結果

- 主要評価項目である、「薬剤の割付けから観血的手技後 7 日間、観血的手技前の血小板輸血および出血関連事象への救済的治療を必要としなかった患者の割合」は、ルストロンボパグ群 64.8%、プラセボ群 29.0%でした。
- 「血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上を達成し、投与前の数値から 20,000/ $\mu$ L 以上増加した患者の割合」は、ルストロンボパグ群 64.8%、プラセボ群 13.1%でした。
- 安全性について、ルストロンボパグは良好な忍容性を示し、副作用の発現率はルストロンボパグ群 5.6%、プラセボ群 12.1%でした。
- 出血関連の有害事象の発現率は、ルストロンボパグ群 2.8%、プラセボ群 5.6%でした。発現した出血に対して血小板輸血を行った割合は、ルストロンボパグ群 0%、プラセボ群 1.9%でした。
- 塞栓・血栓関連の有害事象の発現率は、いずれの群も 1.9%でした。

L-PLUS2 試験の結果は、日本で実施した L-PLUS1 試験の有効性と安全性を再現致しました。なお、

L-PLUS2 試験の詳細な結果は今後の学会等での発表を予定しております。

ルストロンボパグは、観血的手技による出血リスクが懸念される慢性肝疾患患者への血小板減少症の治療薬として、FDA からファスト・トラックの指定を受け、既に FDA との Pre-NDA Meeting を滞りなく終え、ローリング・サブミッションを開始しました。

塩野義製薬は、「常に人々の健康を守るために必要な最もよい薬を提供する」という経営理念のもと、研究開発型の製薬企業として革新的新薬の継続的な提供を通じて、世界中の皆さまの健康と QOL の改善に貢献してまいります。

以 上

【お問合せ先】

塩野義製薬株式会社 広報部

TEL : 06-6209-7885 FAX : 06-6229-9596

## 参考：

- ルストロンボパグについて

ルストロンボパグ（開発番号：S-888711、日本での製品名：ムルプレタ®）は、経口で服用可能な、低分子トロンボポエチン受容体作動薬であり、「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」を効能効果として、2015年9月に日本で承認を受けています。

- 血小板減少症について

血小板減少症は、トロンボポエチンの産生減少を含むさまざまな要因によって引き起こされる慢性肝疾患に関連する一般的な合併症です。血小板減少症は、血小板数 150,000 / $\mu$ L 未満として定義され、慢性肝疾患の最も一般的な血液学的合併症です<sup>1,3,5</sup>。

慢性肝疾患で血小板減少症を合併する患者は、血小板減少症の合併のない患者と比較して、出血のリスクが高く、繰り返しの血小板輸血や、外来診療および入院期間が増加するとされています<sup>2</sup>。C型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患患者さまで血小板減少症を合併している患者は、血小板減少症を合併していない慢性肝疾患患者と比較して、年間医療費が3倍になるといわれています<sup>2</sup>。さらに、血小板減少症、特に重度の血小板減少症（50,000 / $\mu$ L 未満の血小板数）は、手術や外傷による出血を悪化させたり、肝生検、抗ウイルス療法、手技のような日常的な医療行為を著しく困難にします。その結果、医療行為の遅れや中止が起こる可能性もございます<sup>4</sup>。

## 参考文献：

1. Aref S, et al. *Hematology*. 2004;9:351-356.
2. Gangireddy et al can *J Gastroenterol Hepatol* 2014
3. Giannini EG. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:1055-1065.
4. Hayashi, H et al. *World J Gastroenterol* 2014 March 14; 20(10): 2595-2605
5. Koruk M, et al. *Hepatogastroenterology*. 2002;49:1645-1648.