2.2 緒言

1 緒 言

再生不良性貧血（aplastic anemia，AA）は，末梢血での汎血球減少と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする症候群である。先天性と後天性に区別され，後天性は特発性，二次性及び特殊型に分類される。本邦では大部分が特発性であり，T 細胞特異的な免疫抑制療法が奏効することから，主な発症機序は免疫学的機序による造血幹細胞の傷害と考えられている。AA の治療は，年齢，重症度，ドナーの有無，免疫抑制療法に対する反応性等によって決定される。AA に対する根治療法は骨髄移植であり，ヒト白血球抗原（human leucocyte antigen，HLA）適合同胞ドナーを有する，やや重症～最重症の 40 歳未満の患者が移植適応となる。しかし，40 歳以上や HLA 適合同胞ドナーが得られない場合は抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）とシクロスポリン（ciclosporin，CsA）の併用投与（以下，ATG / CsA）が第一選択である。難治性 AA 患者では，ATG / CsA を行ったとしても重症例の約 3 割に治療抵抗性又は再発を認める。また，非重症例が自然寛解することはまれであり，無治療で経過中に輸血依存性となる確率が高く，輸血が必要となった時点（診断から治療までの経過期間が長い）では免疫抑制療法の奏効率は低い。免疫抑制療法が無効又は使用できない患者に対して確立された治療法はなく，輸血を中心とする支持療法が行われているのが現状である。多くの場合，定期的な輸血によって通常の社会生活は可能であるが，輸血には血小板輸血に対する不応性，輸血後感染症のリスク，輸血後鉄過剰症による心毒性，肝毒性，内分泌異常等の問題があるため，輸血療法に代わり得る治療法の確立が実地医療の場で求められている。また，本邦では 2008 年以降，ウサギ ATG を用いた免疫抑制療法が移植非適応の未治療例に対する標準治療として位置づけられているが，未治療重症例に対するウサギ ATG / CsA の奏効率が 50%を上回る報告はほとんどなく，ATG 治療による血小板減少の対策へのほか，ATG 治療の治療効果を向上し得る薬剤の開発が強く求められている。

エルトロンボパグ　オラミンは，エルトロンボパグの二モノエタノールアミン塩（以下，エルトロンボパグ）であり，経口投与可能なトロンボポエチン受容体（thrombopoietin-receptor，TPO-R）の低分子アゴニストである。エルトロンボパグは，巨核球，骨髄幹細胞及び前駆細胞に存在する TPO-R の膜貫通ドメインとの相互作用を介して骨髄幹細胞から巨核球に至る過程における細胞の分化を促進させる。一方，TPO-R は，血小板・巨核球系細胞のみならず造血幹細胞や他の系統の前駆細胞にも発現しており，TPO の造血刺激作用を示唆する非臨床データが報告されている。

外国では，重症 AA 患者を対象としたエルトロンボパグの第 II 相試験［NIH 09-H-0154（ELT112523）試験（154 試験）］の成績を主たる成績として，米国では 2014 年 8 月，欧州では 2015 年 9 月に「免疫抑制療法抵抗性の重症再生不良性貧血」の適応で製造販売承認を取得した。さらに，ATG / CsA の治療効果（CR 率）に対するエルトロンボパグの上乗せ効果の検討を目的とした NIH 12-H-0150（ELT116643）試験（150 試験）の良好な中間成績が 2015 年の米国血液学会で発表され，現在 Novartis 社では未治療の SAA 患者に対する ATG / CsA との併用での効能追加申請を計画中である。

一方，国内では，ATG 療法に抵抗性又は再発，若しくは ATG 療法を受けられない中等症以上の AA 患者を対象とした第 II/III 相試験［CETB115E1201 試験（E1201 試験）］，及び中等症以上の未治療 AA 患者を対象にエルトロンボパグと ATG / CsA を併用する第 II/III 相試験［CETB115E1202 試験（E1202 試験）］において，日本人 AA 患者の汎血球減少を改善するとともに，ウサギ ATG / CsA との併用において既存治療の治療効果を上回る結果が示された。また，日本人 AA 患者に対してエルトロンボパグは良好な安全性プロファイルを示し，新たなリスクは特定されなかった。

以上のことから，「再生不良性貧血」を予定効能又は効果として製造販売承認事項の一部変更承認申請を実施することとした。