2.5 臨床に関する概括評価

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
臨床試験一覧表 6
1 製品開発の根拠 8
1.1 目標適応症及び開発の根拠 8
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 8
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 9
1.2 臨床開発計画 12
1.2.1 臨床開発計画の概略 12
1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性 14
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 15
2 生物薬剤学に関する概括評価 15
3 臨床薬理に関する概括評価 15
3.1 薬物動態試験の概略 15
3.2 再生不良性貧血患者における薬物動態 15
3.3 シクロスポリンとの薬物相互作用 17
4 有効性の概括評価 17
4.1 有効性評価の計画 17
4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 17
4.1.2 試験デザインの概略 17
4.1.3 有効性の評価方法 17
4.2 用法・用量設定の根拠 19
4.2.1 E1201 試験 19
4.2.2 E1202 試験 20
4.3 目標適応症に対する有効性 20
4.3.1 難治性再生不良性貧血患者に対する有効性成績 20
4.3.2 未治療再生不良性貧血患者に対する有効性成績 26
4.4 特別な患者集団での有効性 28
4.4.1 部分集団での検討 28
4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性 29
4.5.1 難治性再生不良性貧血患者に対する成績 29
4.5.2 未治療再生不良性貧血患者に対する成績 29
4.6 有効性と用法・用量の関係 30

4.7 公表論文としての報告状況 30
4.8 有効性の結論 30
4.8.1 難治性再生不良性貧血患者に対する成績 30
4.8.2 未治療再生不良性貧血患者に対する成績 31
5 安全性の概括評価 32
5.1 安全性評価の計画 32
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略 32
5.1.2 安全性の評価方法 32
5.2 曝露状況 32
5.2.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験） 33
5.3 人口統計学的特性及びその他の特性 33
5.4 有害事象 33
5.4.1 比較的よくみられる有害事象 34
5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象 37
5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析 40
5.5 臨床検査及びその他の検査 43
5.5.1 血液学的検査 44
5.5.2 血液生化学的検査 44
5.5.3 その他の検査（骨髄線維化） 44
5.6 バイタルサイン，心電図 44
5.6.1 バイタルサイン 44
5.6.2 心電図 44
5.7 特別な患者集団での安全性 44
5.7.1 部分集団での検討 44
5.8 中止した試験及び実施中の試験 45
5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性 45
5.9.1 市販後の使用経験 45
5.9.2 公表データ 46
5.10 安全性に関するその他の事項 46
5.10.1 過量投与 46
5.10.2 乱用を誘発する可能性 47
5.10.3 離脱症状及び反跳現象 47
5.10.4 妊娠，出産，及び授乳 47
5.10.5 E1202 試験の 52 週解析の成績 47
5.11 安全性の結論 48
6 ベネフィットとリスクに関する結論 49
6.1 ベネフィットの要約 49

6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点 51
6.3 推奨する使用法 51
6.4 総合的なベネフィットとリスク 52
7 参考文献 52

表 一 覧

Table 1-1 臨床データパッケージ（評価資料／参考資料） 13
Table 2-1 臨床試験で用いた製剤 15
Table 4-1 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目 18
Table 4-2 血液学的反応の基準（E1201 試験，154 試験） 18
Table 4-3 効果判定基準（E1202 試験） 19
Table 4-4 投与 13 週，26 週，52 週時点の血液学的反応率（E1201 試験，FAS） 22
Table 4-5 主要評価時点及び最終評価時点の血液学的反応率（154 試験，SP） 23
Table 4-6 輸血依存／非依存の被験者の推移（E1201 試験，FAS） 24
Table 4-7 輸血依存／非依存の被験者の推移（154 試験，SP） 24
Table 4-8 輸血非依存期間の最長期間（154 試験，SP） 25
Table 4-9 治療 14 週及び 26 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS） 27
Table 4-10 輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS） 28
Table 5-1 投与期間中の PT 別の有害事象： All grades で 2 名以上あるいは Grade 3/4 で 1 名以上（E1201 試験，SP） 34
Table 5-2 治療期間中の PT 別の有害事象：All grades で 2 名以上又は Grade 3/4 で 1 名以上（E1202 試験，SP） 35
Table 5-3 投与期間中の PT 別の有害事象： 発現率 10%以上（154 試験，SP） 36
Table 5-4 投与期間中の重篤な有害事象（E1201 試験，SP） 38
Table 5-5 投与期間中の重篤な有害事象（154 試験，SP） 39

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CI	confidence interval	信頼区間
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	complete response	―
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
ECS	European Consensus Scale	―
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NEJM	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE	―
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	国立心肺血液研究所血液部門
NIH	National institute of Health	米国国立衛生研究所
NR	no response	―
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PK	Pharmacokinetics	薬物動態（学）
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PR	partial response	―
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	―

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
RBC	red blood cell	赤血球
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAA	severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
SP	safety population	安全性解析対象集団
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TPO-R	thrombopoietin-receptor	トロンボポエチン受容体
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	本書では，治験実施計画書番号について，以下のとおり省略記載とした。 例） CETB115E1201 試験→E1201 試験

臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量	被験者数 [c)]	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
生物薬剤学試験										
臨床薬物動態 (PK) 試験										
健康被験者における PK 及び安全性	583	外国	エルトロンボパグと CsA 併用時の薬物動態，安全性	単施設，オープンラベル，ランダム化，3 期クロスオーバー	エルトロンボパグ（CsA との併用） 50 mg	39 名	健康成人	単回	評価	[5.3.3.4-1]
有効性及び安全性試験										
非対照試験	E1201	国内	有効性，安全性，薬物動態	多施設，オープンラベル，非ランダム化，単群	エルトロンボパグ [b)] 25 mg/日（調整幅 25～100 mg/日）	21 名	難治性 [a)]の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	6 ヵ月 継続投与可	評価	[5.3.5.2-1]
非対照試験	E1202	国内	有効性，安全性，薬物動態	多施設，オープンラベル，非ランダム化，単群	エルトロンボパグ（ウサギ ATG / CsA との併用） 75 mg/日（調整幅 12.5～75 mg/日）	10 名	未治療の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	6 ヵ月 継続投与可	評価	主要解析 [d)] [5.3.5.2-2] 52 週解析 [e)] [5.3.5.2-8]
非対照試験	154	外国	有効性，安全性	単施設，オープンラベル，非ランダム化，単群	エルトロンボパグ 50 mg（調整幅 50～150 mg）	43 名	治療抵抗性の SAA 患者（12 歳以上）	4 ヵ月 継続投与可	参考	[5.3.5.2-3]

試験の種類	試験番号	国内/外国	試験の目的	試験デザイン/対照の種類	治験薬/投与量	被験者数[c]	対象	投与期間	資料区分	添付資料番号
					人種によって調整					
非対照試験	133	外国	有効性，安全性	単施設，オープンラベル，非ランダム化，単群	エルトロンボパグ 150 mg/日 年齢，人種によって調整	28/60名	治療抵抗性のSAA患者（2歳以上）	6ヵ月 継続投与可	参考	[5.3.5.2-4]
非対照試験	150	外国	有効性，安全性，薬物動態	単施設，オープンラベル，非ランダム化，単群	エルトロンボパグ（ウマATG / CsAとの併用） 150 mg/日（調整幅 25～150 mg） 年齢，人種によって調整	62/93名	未治療のSAA患者（2歳以上）	コホート1：Day 14～6ヵ月 コホート2：Day 14～3ヵ月 コホート3：Day 1～6ヵ月	参考	[5.3.5.2-5]

E1201試験：CETB115E1201（200926）試験，E1202試験：CETB115E1202（201793）試験，154試験：NIH 09-H-0154（ELT112523）試験，133試験：NIH 13-H-0133（ELT116826）試験，150試験：NIH 12-H-0150（ELT116643）試験，583試験：RAD201583試験

AA：再生不良性貧血（aplastic anemia），SAA：重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia），ATG：anti-thymocyte globulin（抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン），CsA：ciclosporin（シクロスポリン）

a) 難治性：ATG治療に抵抗性又は再発，若しくはATG治療が受けられない患者

b) スクリーニング時点で，AA治療薬であるCsA及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

c) E1201試験，E1202試験，154試験，583試験では有効性／安全性評価例数，133試験及び150試験では，登録例数／目標症例数を示す。

d) E1202試験主要解析の最後の被験者のデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の26週時の検査・観察終了日）

e) E1202試験52週解析の最後の被験者のデータカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の52週時の検査・観察終了日）

1 製品開発の根拠

1.1 目標適応症及び開発の根拠

1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

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）を特徴とする骨髄不全症候群の 1 つであり，類似の徴候を示す疾患群から疾患概念がより明確な他の疾患を除外することによって診断される［再生不良性貧血診療の参照ガイド平成 26 年度改訂版（以下，参照ガイド），中尾 2012］。本邦では，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」（以下，特発性造血障害に関する調査研究班）により提案された平成 22 年度（2011 年）改訂の診断基準が使用されており，ヘモグロビン値 10 g/dL 未満，好中球数 1500/μL 未満，血小板数 100000/μL 未満のうち 2 つ以上を満たすことが診断確定の条件とされている。一方，国際的には，ヘモグロビン値 10 g/dL 未満，好中球数 1500/μL 未満，血小板数 50000/μL 未満のうち 2 つ以上を満たし，骨髄が低形成の場合には AA と診断される（Marsh et al. 2009）。国内外の基準は血小板数の閾値が異なるものの，両者の診断基準に大きな違いはない。また，AA は重症度によって予後や治療方針が異なるため，血球減少の程度によって 5 段階（最重症，重症，やや重症，中等症，軽症）に分類される。

AA は成因によって先天性と後天性に分類され，後天性はさらに原因不明の特発性（一次性），さまざまな薬剤やベンゼン等の化学物質及び放射線被曝による二次性，肝炎後や発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）に伴う特殊型に分類されるが，本邦では大部分が特発性である（杉田 2011，参照ガイド）。一部の患者では造血幹細胞自身の異常が示唆されているものの，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）やシクロスポリン（ciclosporin，CsA）などの免疫抑制療法によって奏効すること，CsA が奏効した一部の患者は CsA 減量により再燃し，増量により再寛解する等の所見から，後天性 AA の主たる病態は細胞傷害性 T 細胞による造血幹細胞の傷害と考えられている（中尾 2012，石山 2016）。

AA は難治性疾患克服研究事業の臨床調査研究分野の対象疾患のうち医療費公的助成対象として特定疾患治療研究対象疾患に指定されており，本邦における総患者数は特定疾患医療受給者証所持者数及び特定疾患登録者証所持者数より 14009 人（2013 年時点）と推定されている（島田 2015）。罹患率の性比（女／男）は 1.16 であり，男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代にピークがある。

AA の主な症状は労作時の息切れ，動悸，めまい等の貧血症状，皮下出血斑，歯肉出血，鼻出血等の出血症状である。また，好中球減少が顕著な患者では感染に伴う発熱や血小板減少が顕著な患者では眼底出血を認めることもある（参照ガイド）。

AA では全体の 4～11%にトリソミー8，モノソミー7 又は 13 番染色体長腕欠失，6 番染色体の異常等の染色体異常が認められる。特に 7 番染色体の異常を伴う患者は難治性の急性骨髄性白血

病（acute myeloid leukemia，AML）等の造血器腫瘍に移行するリスクが高い。また，治療抵抗例のみならず免疫抑制療法が奏効した長期生存患者の一部（5～10%）も経過中に骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome，MDS）に，その一部が AML に移行することが知られている（参照ガイド）。

1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景として，1）本邦における AA 患者に対する治療及び治療上の問題点，2）エルトロンボパグの薬理学的特性，3）AA 患者を対象とした外国の臨床試験成績について以下に説明する。

1.1.2.1 再生不良性貧血患者に対する治療及び治療上の問題点

1.1.2.1.1 再生不良性貧血患者に対する治療

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，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。一方，40 歳以上や HLA 適合同胞ドナーが得られない場合は ATG / CsA が第一選択となる。20～40 歳未満であっても移植に伴う治療関連死亡のリスクが高いため ATG / CsA が選択されるケースもある。また，軽症～中等症の非重症例であっても血球減少が進行性の場合や血小板数が 50000/μL 以下の場合には ATG 治療が第一選択となるが，ATG 治療には入院や血小板輸血を要するため患者が ATG 治療を希望しない場合には CsA（この重症度では保険適応外）又は酢酸メテノロンが投与される。特に，慢性的な経過をたどった AA 患者では，輸血依存性となってから免疫抑制療法を行っても反応が得られることはまれであることから，非重症例であっても免疫病態を示唆する所見が見られる場合には早めに CsA を試すことが推奨されている（参照ガイド）。

以下に，難治性及び未治療 AA 患者に対する治療上の問題点について説明する。

1.1.2.1.2 難治性再生不良性貧血患者における治療上の問題点

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（Locasciulli et al. 2007，Nishino et al. 2009，臼杵 2011，参照ガイド）。現在，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，感染症や出血によって致死的な経過をたどる患者や，輸血依存となり生活の質（quality of life，QOL）が著しく低下する患者も少なくない（大橋 2011）。また，輸血には以下の問題があるため，輸血頻度は必要最低限に留める必要がある。

- 頻回の輸血は，血小板輸血に対する不応性（輸血をしても血小板数が増加しない状態）を誘発し，同種造血幹細胞移植時の拒絶リスクを高める可能性がある（参照ガイド）。
- 血小板濃厚液は室温（20～24°C）で震盪しながら保存されるため，細菌感染のリスクがある（長井 2009，上田 2010）。また，血小板製剤の有効期間は採血から 4 日と短いうえ，効果は一過性である（長井 2009）。
- 血小板輸血量の増加は血漿中のトロンボポエチン（thrombopoietin，TPO）を吸着することによって TPO による血小板産生を抑制する可能性がある（Folmann et al. 2001，上田 2010）。
- 輸血関連急性肺障害（重篤な非溶血性輸血副作用），輸血後感染症のリスクがある（厚生労働省 2012a，厚生労働省 2012b）。
- 頻回の赤血球輸血により鉄過剰症を来し，さまざまな臓器障害（肝障害，心不全，糖尿病等）を生じるリスクがある（檀 2011，藤井 2015，参照ガイド）。

以上のことから，難治性患者においては，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。

1.1.2.1.3 未治療再生不良性貧血患者における治療上の問題点

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。米国，ヨーロッパ，日本の小児患者におけるウサギ ATG の治療成績は本邦でも従来使用可能であったウマ ATG に比べて劣るとの報告が相次いでなされる一方（Scheinberg et al. 2011，臼杵 2011），ウマ ATG と遜色ないとの報告もある（山﨑 2016）。しかしながら，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存在しない（Afable et al. 2011, Atta et al. 210, Li et al. 2013, Marsh et al. 2012, Scheinberg et al. 2011, Shin et al. 2013）。さらに，ATG 治療には以下のような治療上の問題点が指摘されている。

- ATG 投与後には血小板数が著減し，血小板輸血の併用が必要となるため（臼杵 2011），輸血のリスクを伴う。
- 高齢者（60 歳以上）に対する ATG 治療の奏効率及び生存率は，若年者に比べて低い（奏効率：50 歳未満 57%，50～59 歳 49%，60 歳以上 37%，5 年生存率：50 歳未満 72%，50～59 歳 57%，60 歳以上 50%）（Kao et al. 2008，臼杵 2011）。

以上のことから，未治療患者においては，ATG 治療による血小板減少の対策のほか，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。

1.1.2.2 申請医薬品の薬理学的特性

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（Erickson-Miller et al. 2010, Sun et al. 2012）。

血漿中に遊離した TPO は TPO-R への結合によって消費されるため，巨核球や血小板が減少している AA では増加する（Emmons et al. 1996）。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（Alexander et al. 1996），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。

- c-mpl（TPO-R）は未分化な造血幹細胞にも発現しており（Methia et al. 1993），*in vitro* においてマウスの造血幹細胞は TPO により増加する（Zeigler et al. 1994）。
- TPO と c-mpl のノックアウトマウスを用いた研究から，TPO は造血幹細胞及び前駆細胞の増殖維持に関与する（Kojima et al. 2002, Qian et al. 2007）。
- c-mpl の遺伝子変異が原因である先天性無巨核球性血小板減少症では，多系統で血球産生の低下が起こる（Geddis 2011）。

以上のことから，エルトロンボパグは TPO-R を介して未分化な造血幹細胞に作用し造血を促進させる作用があることが示唆された。

1.1.2.3 再生不良性貧血患者を対象とした外国での臨床試験成績

エルトロンボパグは，従来の免疫抑制療法のような AA の免疫病態に即した治療とは異なり，未分化な造血幹細胞に作用し造血を促進させる新しい治療薬である。米国国立衛生研究所（National Institute of Health，NIH）のグループは，この新しい機序による造血回復を期待して，免疫抑制療法に不応の重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia，SAA）にエルトロンボパグを投与する試験［NIH 09-H-0154（ELT112523）試験，以下 154 試験］を実施し，約 40%に 1 系統以上の造血回復が得られること，造血回復が持続した一部の患者では投与中止後も骨髄細胞密度の正常化が維持することを明らかにした。本研究成果に基づき，GlaxoSmithKline（GSK）社及び Novartis 社は製造販売承認申請を行い，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」の適応で承認されている。また，同グループでは，ウマ ATG / CsA の complete response 率（CR 率）の改善を目的として，移植非適応の未治療 SAA 患者にウマ ATG / CsA とエルトロンボパグを併用投与する試験［NIH 12-H-0150（ELT116643）試験，以下 150 試験］を実施中である。2[redacted]年[redacted]月時点の中間成績では，エルトロンボパグの併用によりウマ ATG / CsA のヒストリカルデータ（CR 率～10～15%，奏効率 60～70%）に比べ高い治療成績（CR 率 22～29%，奏効率 78～84%）が得られている（Scheinberg et al. 2006, Scheinberg et al. 2009, Scheinberg et al. 2011, Tichelli et al. 2011）。

1.2 臨床開発計画

1.2.1 臨床開発計画の概略

外国の開発状況

SAA 患者を対象としたエルトロンボパグの医師主導試験が NIH のグループにより実施された。154 試験は 2009 年 6 月，150 試験は 2012 年 6 月，NIH 13-H-0133（ELT116826）試験（133 試験）は 2013 年 6 月より開始され，いずれもエルトロンボパグの開発会社であった GSK 社によって支援された。

154 試験は 12 歳以上の治療抵抗性の SAA 患者を対象とした第 II 相試験であり，投与 12 週～16 週時点で約 40%に 1 系統以上の造血改善をもたらすことが明らかとなった（Olnes et al. 2012）。本研究成果に基づき，GSK 社は治療抵抗性の SAA に対する効能・効果追加申請について FDA と協議し，米国では 154 試験の成績（20[redacted]年[redacted]月のデータカットオフ）を主たる成績として 2014 年 2 月に製造販売承認申請を行い，同年 8 月に「免疫抑制療法抵抗性の重症再生不良性貧血」の適応で承認を取得した。製造販売承認申請にあたっては，2 歳以上の未治療の SAA 患者を対象とした第 I/II 相試験（150 試験）の利用可能な情報（short study summary，20[redacted]年[redacted]月のデータカットオフ）も supportive data として提出した。一方，欧州では，Novartis 社が 154 試験の成績（20[redacted]年[redacted]月のデータカットオフ）に基づき，2014 年 11 月に米国と同様の効能・効果追加申請を行い，2015 年 9 月に製造販売承認を取得した（133 試験及び 150 試験の short study summary のデータカットオフは 20[redacted]年[redacted]月）。現在，エルトロンボパグは治療抵抗性の SAA 患者の治療薬として 30 ヵ国以上で承認されている。なお，エルトロンボパグは 2015 年 3 月に GSK 社より Novartis 社に移管された。

さらに，未治療 SAA 患者を対象に 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を検討する 150 試験の良好な中間成績が得られており，現在 Novartis 社では未治療 SAA に対する効能・効果追加申請を計画中である。

国内の開発状況

国内では，154 試験の良好な中間成績が NIH の Olnes らのグループから発表されたことを受け（Olnes et al. 2012），グラクソ・スミスクライン社は免疫抑制療法抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療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）］を計画した。[redacted]にあたっては，医薬品医療機器総合機構（以下，機構）と[redacted]等についての対面助言［[redacted]相談：実施日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（受付番号[redacted]号）］を行い，[redacted]との見解が得られ，2014 年 7 月より試験を開始した。また，同対面助言並びに 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（受付番号[redacted]号）では，[redacted]

[redacted]等についての相談を行い，[redacted]を得，2015 年 5 月より試験を開始した。なお，2015 年 11 月，エルトロンボパグの製造販売承認はグラクソ・スミスクライン社よりノバルティスファーマ社 に承継された。

以上を踏まえ，国内で実施中の 2 試験（E1201 試験，E1202 試験）の成績を評価資料，外国で実施された医師主導試験 3 試験（154 試験，133 試験，150 試験）の成績を参考資料として臨床データパッケージを構成し（Table 1-1），「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。

なお，エルトロンボパグは再生不良性貧血の治療薬として希少疾病用医薬品の指定を受けている。

Table 1-1　　臨床データパッケージ（評価資料／参考資料）

地域	試験番号	相 治療群	対象患者 被験者数 a)	治療レジメン	初回投与量（調整幅） 投与期間	評価項目	資料区分
国内	E1201	第 II/III 相 単群	難治性 b)の中等症以上の AA 患者（18 歳以上） 21 名	エルトロンボパグ c)	25 mg（25～100 mg） 6 ヵ月（継続投与可）	有効性 安全性 薬物動態	評価
	E1202	第 II/III 相 単群	未治療の中等症以上の AA 患者（18 歳以上） 10 名	エルトロンボパグ＋ウサギ ATG / CsA	75 mg（12.5～75 mg） 6 ヵ月（継続投与可）	有効性 安全性 薬物動態	評価
外国	154	第 II 相 単群	治療抵抗性の SAA 患者（12 歳以上） 43 名	エルトロンボパグ	50 mg（50～150 mg, 投与量は人種によって調整） 4 ヵ月（継続投与可）	有効性 安全性	参考
	133	第 II 相 単群	治療抵抗性の SAA 患者（2 歳以上） 28 / 60 名	エルトロンボパグ	150 mg（調整なし，投与量は年齢，人種によって調整） 6 ヵ月（継続投与可）	有効性 安全性	参考
	150	第 I/II 相 単群	未治療の SAA 患者（2 歳以上） 62 / 93 名	エルトロンボパグ＋ウマ ATG / CsA	150 mg（25～150 mg 投与量は年齢，人種によって調整） 6 ヵ月（コホート 1 及び 3）又は 3 ヵ月（コホート 2）	有効性 安全性 薬物動態	参考
	583 薬物相互作用試験	第 I 相 オープンラベル ランダム化 3 期クロスオーバー	健康成人 39 名	エルトロンボパグ＋CsA	エルトロンボパグ単剤（50 mg）及び CsA（200 mg, 600 mg）との単回併用投与	薬物動態 安全性	評価

外国の 3 試験（154 試験，133 試験及び 150 試験）は NHLBI / NIH（National Heart, Lung and Blood Institute / National Institutes of Health）により実施された医師主導試験であり，GSK（GlaxoSmithKline）社が支援した。

データカットオフ：E1201 試験（各被験者の投与 52 週時点），E1202 試験［各被験者の投与 26 週時点（26 週解析），各被験者の投与 52 週時点（52 週解析）］，154 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），133 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），150 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

外国で実施された健常成人を対象とする薬物相互作用試験［RAD201583 試験（583 試験）］は，薬物動態の評価に用い，安全性評価においては参考とした。

AA：再生不良性貧血（aplastic anemia），SAA：重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia），ATG：抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin），CsA：シクロスポリン（ciclosporin）

a) E1201 試験，E1202 試験及び 154 試験では有効性／安全性評価例数を示す。133 試験及び 150 試験では，登録例数／目標症例数を示す。

b) 難治性：ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない患者

c) スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

1.2.2 治験デザイン，実施，及び解析方法の妥当性

以下に，評価資料である国内 E1201 試験及び E1202 試験の対象患者及び主要評価項目の妥当性を示す。

対象患者

E1201 試験では，以下の根拠に基づき，ATG 治療抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない，血小板数 30000/μL 未満の中等症以上の AA 患者を対象とした。

- 血小板数 30000/μL 以下の治療抵抗性の SAA 患者を対象とした 154 試験において，複数系統の造血回復が認められている。
- 出血リスクは血小板数が 30000/μL 未満であれば重症度にかかわらず同様である。

E1202 試験では，以下の根拠に基づき，ATG / CsA が必要とされる未治療の中等症以上の AA 患者を対象とした。

- SAA 患者を対象とした 150 試験において，ウマ ATG / CsA との併用により複数系統の造血回復が早期に認められている。
- 参照ガイドでは，「やや重症」以上の AA 患者に対し ATG / CsA が推奨されている。また，実臨床では，非重症の患者であっても血小板減少が著しい場合には ATG / CsA を施行する場合がある。

主要評価項目

E1201 試験では，3 系統の造血回復や輸血解除のエビデンスが得られている 154 試験における主要評価項目に基づき，投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率（3 血球系統のいずれかの改善，若しくは輸血量が減少した被験者の割合）を主要評価項目として設定した。

E1202 試験では，ATG / CsA に対する上乗せ効果を検討する試験であるため，ATG 治療における治療効果判定基準に基づき，治療 6 ヵ月（26 週）時点の奏効率を主要評価項目として設定した。

1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

評価資料とした 3 つの臨床試験（Table 1-1）で使用した製剤を Table 2-1 に示す。国内第 II/III 相試験では，国内で市販されているレボレード錠 12.5 mg 及びレボレード錠 25 mg と生物学的に同等な 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠を使用した（市販製剤との違いは刻印の有無のみ）。CsA との相互作用試験は海外市販 50 mg 錠（PROMACTA 50 mg 錠）を使用した（2.7.1-1.1 項）。

Table 2-1 臨床試験で用いた製剤

製剤	含量*	臨床試験
錠剤 1)	12.5 mg	国内試験：E1202
錠剤 1)	25 mg	国内試験：E1201，E1202
錠剤 2)	50 mg	外国試験：583

*：エルトロンボパグ遊離酸としての含量

1) 国内市販 12.5 mg 錠（レボレード錠 12.5 mg）及び 25 mg 錠（レボレード錠 25 mg）と生物学的に同等な錠剤

2) 海外市販 50 mg 錠（PROMACTA 50 mg 錠）

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物動態試験の概略

ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の AA 患者を対象とした E1201 試験，並びに未治療の中等症以上の AA 患者を対象にウサギ ATG / CsA にエルトロンボパグを併用した E1202 試験において，日本人 AA 患者におけるエルトロンボパグの薬物動態パラメータ及びトラフ濃度を評価した。また，外国の未治療 SAA 患者を対象にウマ ATG / CsA とエルトロンボパグを併用する医師主導試験（150 試験）が実施中であるが，同試験では薬物動態パラメータの評価も行っており，データカットオフ時点までの成績の要約（short study summary）を入手し，参考資料として参照した。

外国人健康被験者を対象に実施した CsA との薬物相互作用試験（583 試験）では，エルトロンボパグ単独投与と CsA 併用時のエルトロンボパグの薬物動態パラメータを比較し，相互作用を評価した。

3.2 再生不良性貧血患者における薬物動態

E1201 試験では，初回投与量を 25 mg/日とし，血小板数に応じて最大 100 mg/日まで，2 週間ごとに 25 mg ずつ増量した。一部の医療機関では，エルトロンボパグ 25 mg 反復投与 14 日目に頻回採血を行い，定常状態での血漿中エルトロンボパグの Cmax，Tmax，AUClast 及び AUCtau

（=AUC0-24h）を算出した。また，すべての被験者でエルトロンボパグ 25 mg 反復投与 15 日目，並びに 50 mg，75 mg，及び 100 mg に増量後 15 日目の投与前にトラフ濃度を測定した。25 mg 投与での Tmax の中央値は 2 時間，Cmax, AUClast 及び AUCtau の平均値は，それぞれ 6410 ng/mL，123000 ng· h/mL 及び 99200 ng· h/mL であった（n=5，AUCtau は n=3）。25 mg，50 mg，75 mg 及び 100 mg 投与時のトラフ濃度の平均値は，それぞれ 3730 ng/mL，8530 ng/mL，15200 ng/mL 及び 19300 ng/mL（n=21，20，20 及び 19）であり，投与量の増加に伴いトラフ濃度は上昇した（2.7.2-2.2.1.1 項）。

E1202 試験では，初回投与量を 75 mg/日とし，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量した。エルトロンボパグ 75 mg 反復投与 15 日目，並びに 50 mg 及び 25 mg に減量後 15 日目の投与前にトラフ濃度を測定した。また，75 mg 反復投与 15 日目の投与後 4 時間に血漿中濃度を測定した。25，50 及び 75 mg 投与時のトラフ濃度の平均値は，25 及び 50 mg 投与時の例数が限られているものの，それぞれ 6070 ng/mL，20800 ng/mL 及び 21800 ng/mL（n=1，2 及び 10）で，トラフ濃度は投与量に依存して増加する傾向にあった。75 mg 投与時の 4 時間値は 28400 ng/mL（n=10）であった（2.7.2-2.2.2.1 項）。

150 試験では，データカットオフの 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で，23 名の被験者における 150 mg/日での薬物動態パラメータが報告され，定常状態における Cmax（幾何平均値）は 35000 ng/mL，AUCtau は 694000 ng·h/mL であった。この結果は，外国人健康成人における Cmax（19000 ng/mL）及び AUCtau（204000 ng·h/mL）や特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP）における Cmax（19100 ng/mL）及び AUCtau（252000 ng·h/mL）に比べて高いと考察されている（2.7.2-2.2.2.2 項）。

難治性 AA 患者を対象とした E1201 試験で得られた 25 mg 投与時の薬物動態パラメータを，日本人 ITP 患者のパラメータ（同適応症の製造販売承認申請時に提出した国内 TRA108109 試験）と比較した結果，Cmax（平均値）はそれぞれ 6410 ng/mL 及び 6776 ng/mL，AUCtau は 99200 ng·h/mL 及び 92528 ng·h/mL，トラフ濃度は 3730 ng/mL 及び 3043 ng/mL と大きな違いはなく，難治性 AA 患者と ITP 患者で薬物動態に明らかな違いはないと考えられた。

一方，E1201 試験と E1202 試験で 75 mg 投与時のトラフ濃度を比較した結果，トラフ濃度の個別値の範囲（最小値～最大値）は，E1201 試験では 1020～37300 ng/mL，E1202 試験では 8100～34900 ng/mL であり，E1202 試験の値は E1201 試験の範囲内であったが，平均値は 15200 ng/mL 及び 21800 ng/mL と，E1202 試験で約 43%高い傾向がみられた。相互作用試験（3.3 項，CsA の投与量 200 mg 及び 600 mg）の結果からは CsA 併用によりエルトロンボパグの曝露量が若干減少する可能性が考えられたが，試験治療としてウサギ ATG / CsA（CsA の平均投与量 170 mg/日）と併用した E1202 試験では，ITP 患者や E1201 試験に比べエルトロンボパグの曝露量が高くなる傾向がみられた。また，ウマ ATG / CsA と併用した 150 試験でも，外国人 ITP 患者に比べエルトロンボパグの曝露量が高くなることが示唆された（2.7.2-3.1 項）。

3.3 シクロスポリンとの薬物相互作用

In vitro 試験の結果，エルトロンボパグは排出トランスポーターBCRP の基質であると考えられることから，BCRP 阻害剤である CsA 併用の影響を検討するため，外国人健康成人 39 名を対象に CsA との薬物相互作用を検討する 583 試験を実施した。

本試験では，エルトロンボパグ 50 mg 単独単回投与，エルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg の単回併用投与，並びにエルトロンボパグ 50 mg と CsA 600 mg 単回併用投与を 3 期クロスオーバー法で実施した。その結果，エルトロンボパグの Cmax，AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は，単独投与に比べ，CsA 200 mg 併用でそれぞれ約 25%，20%及び 18%低下し，CsA 600 mg 併用でそれぞれ約 39%，22%及び 24%低下した。機序に関しては，CsA による BCRP 阻害からは説明できず，明らかではない（2.7.2-2.1.1 項）。なお，現行の添付文書において，CsA とエルトロンボパグの相互作用について注意喚起している。

4 有効性の概括評価

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

AA 患者に対するエルトロンボパグの有効性は，国内 2 試験（E1201 試験及び E1202 試験）の成績に基づき評価した。また，外国で実施された医師主導試験（154 試験，150 試験及び 133 試験）の成績を参考とした。

本項では，評価資料である E1201 試験及び E1202 試験の成績を主として要約し，外国 154 試験の結果も提示した。E1202 試験については，主要解析である 26 週解析での安全性成績を主として要約し，本承認申請後に得られた E1202 試験の 52 週解析の成績を 4.5.2.2 項に要約した。なお，外国 133 試験及び 150 試験の成績は 2.7.3 臨床的有効性に要約した。また，その他の情報源として，本承認申請後に The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE（NEJM）に公表された 150 試験の成績を 4.7 項に要約した。

4.1.2 試験デザインの概略

評価資料である国内第 II/III 相試験（E1201 試験及び E1202 試験）及び参考資料である外国第 II 相試験（154 試験）の試験デザインは，2.7.3-1.1.1 項に要約した。

4.1.3 有効性の評価方法

4.1.3.1 主要評価項目及び主な副次評価項目

評価資料である国内 2 試験（E1201 試験及び E1202 試験）及び参考資料である外国 154 試験の評価項目（主要評価項目及び主な副次評価項目）を Table 4-1 に示す。各試験の有効性の評価方法の詳細は，2.7.3-1.2 項に要約した。

Table 4-1　有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目

試験	評価項目区分	評価項目
難治性 AA 患者を対象とした試験		
E1201 試験	主要評価項目	投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率
（評価）	主な副次評価項目	投与 13 週及び 52 週時点の血液学的反応率
		最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率
		効果持続期間
		輸血非依存となった被験者の割合
		輸血非依存期間の最長期間
154 試験	主要評価項目	投与 12 週又は 16 週時点（主要評価時点）における血液学的反応率
（参考）	主な副次評価項目	最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率
		効果持続期間
		輸血非依存となった被験者の割合
		輸血非依存期間の最長期間
		投与中止後の効果の持続
		造血系の再構築
		健康関連 QOL
未治療 AA 患者を対象とした試験		
E1202 試験	主要評価項目	治療 6 ヵ月（26 週）時点の奏効率
（評価）	主な副次評価項目	治療 3 ヵ月（14 週）時点の奏効率
		効果発現までの期間
		効果持続期間
		輸血非依存となった被験者の割合

4.1.3.2　有効性判定基準

E1201 試験，E1202 試験及び 154 試験における効果判定基準を以下に示す。

E1201 試験，154 試験における血液学的反応

難治性 AA 患者を対象とした E1201 試験及び外国 154 試験における血液学的反応率は，Table 4-2 の効果判定基準のうち 1 項目以上の基準に合致した被験者の割合と定義した。また，系統別及び個々の基準別に血液学的反応が得られた被験者の割合を算出した。

Table 4-2　血液学的反応の基準（E1201 試験，154 試験）

	判定項目	効果判定基準
E1201 試験	血小板	ベースラインから 20000/μL 以上の増加，又は 8 週間血小板輸血が不要
	ヘモグロビン	（ベースラインでヘモグロビン値が 9 g/dL 未満で赤血球輸血を実施していない場合）1.5 g/dL 以上の増加 （ベースラインで赤血球輸血を実施している場合）投与前 8 週間に比べ投与後 8 週間に赤血球輸血量が 4 単位（1 単位 = 血液 200 mL に由来）以上減少

	判定項目	効果判定基準
	好中球	ベースラインから 500/μL 以上の増加，又は（好中球数が 500/μL 未満なら）100%以上の増加
154 試験	血小板	ベースラインから 20000/μL 以上の増加，又は輸血非依存下で血小板数が安定した状態で 8 週間以上持続
	ヘモグロビン	1.5 g/dL 以上の増加（ベースラインでヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の場合），又は投与前 8 週間に比べ輸血量が 4 単位以上減少した状態が 8 週間以上持続
	好中球	ベースラインから 100%以上の増加（好中球数が 500/μL 未満の場合），又は 500/μL を超えて増加

E1202 試験における治療効果判定

未治療 AA 患者を対象とした E1202 試験における治療効果判定基準を Table 4-3 に示す。奏効率とは，CR 又は partial response（PR）となった被験者の割合と定義した。

Table 4-3　効果判定基準（E1202 試験）

	重症／最重症	中等症／やや重症
NR (No response)	悪化又は重症／最重症のまま	悪化／以下の基準を満たさない
PR (Partial response)	輸血（血小板及び赤血球）非依存，かつ重症の基準ではない	輸血非依存［ベースライン時に輸血（血小板，赤血球）依存の場合］ 又は少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化 又はベースライン値に比べて ヘモグロビン値 > 3 g/dL 上昇（ベースライン値 < 6 g/dL の場合），又は 好中球数 > 500/μL 上昇（ベースライン値 < 500/μL の場合），又は 血小板数 > 20000/μL 上昇（ベースライン値 < 20000/μL の場合）
CR (Complete response)	ヘモグロビン値 ≥ 12 g/dL（女性）／13 g/dL（男性），かつ 好中球数 ≥ 1500/μL，かつ 血小板数 ≥ 150000/μL	

4.2　用法・用量設定の根拠

本項では，評価資料である国内 2 試験（E1201 試験及び E1202 試験）における用量設定の根拠を要約する。詳細は 2.7.3-4.1 項に示す。

4.2.1　E1201 試験

外国 154 試験における東アジア人の用法・用量（薬物動態の人種差を考慮し，非東アジア人の半量）に基づき，エルトロンボパグを 25 mg/日より開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg/日ずつ，最大 100 mg まで漸増する投与法を採用した。なお，154 試験における東アジア人の最大投与量は 75 mg/日であったが，以下の理由から治療効果のさらなる向上を期待して，日本人患者における 1 日最大投与量を 100 mg/日と設定した。

- 154 試験では，ほとんどすべての被験者において 1 日最大投与量の 150 mg まで増量が行われており，当該投与量における有効性及び忍容性が確認されている。本試験成績より，造血刺激作用を介して AA 等の骨髄不全症の造血を改善させるためには高用量，かつ長期間の治療が必要となると考えられた。
- 日本人健康成人男性において，エルトロンボパグ 100 mg の単回投与時の忍容性が確認されている。

4.2.2 E1202 試験

外国 150 試験における東アジア人の用法・用量（2.7.3-1.1.1 項）に基づき，エルトロンボパグを 75 mg/日より開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg/日ずつ漸減する投与法を採用した。

4.3 目標適応症に対する有効性

4.3.1 難治性再生不良性貧血患者に対する有効性成績

本項では，評価資料である ATG 治療抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の AA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（E1201 試験）の成績を提示する。また，免疫抑制療法抵抗性の SAA 患者を対象とした外国第 II 相試験（154 試験）の成績についても提示した。詳細は，2.7.3-3.1.2.1.1 項，2.7.3-3.1.3.1.1 項，2.7.3-3.2.1.1 項（以上，E1201 試験），及び 2.7.3-3.1.2.1.2 項，2.7.3-3.1.3.1.2 項，2.7.3-3.2.1.2 項（以上，154 試験）に示す。

4.3.1.1 被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

4.3.1.1.1 E1201 試験

本試験では，計 21 名が組み入れられ，全例にエルトロンボパグが投与された。21 名中 16 名（76.2%）が投与 26 週時の評価を完了し，うち 10 名（47.6%）が Extension パートに移行した。10 名中 8 名（38.1%）がデータカットオフ時点で継続中，2 名が効果不十分又は同意撤回により投与が中止された。投与 52 週時までの中止理由では，効果不十分（8 名，38.1%）による中止が最も多く，有害事象により投与を中止した被験者は 1 名であった。

年齢の中央値（範囲）は 53（19～79）歳であり，18～64 歳の被験者が多数を占めた（16 名，76.2%）。3 名（14.3%）が 65～74 歳，2 名（9.5%）が 75 歳以上であった。男性は 9 名（42.9%），女性は 12 名（57.1%）であった。

診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間の中央値（範囲）は 75.4（1～297）ヵ月であった。やや重症（13 名，61.9%）又は重症（6 名，28.6%）の被験者が多かった。ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値はそれぞれ 11500/μL，7 g/dL，648/μL 及び 31059/μL であった。ベースライン時点で 6 名（28.6%）が血小板輸血依存，19 名（90.5%）が赤血球輸血依存であった。

21 名中 18 名（85.7%）は免疫抑制療法の治療歴があった。本試験では，スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。このため，ベースライン時点で AA 治療薬（CsA，蛋白同化ステロイド又はデフェラシロクス）の併用例は 15 名，うち CsA 併用例は 8 名（38.1%）であった。

4.3.1.1.2 154 試験

本試験では，計 44 名が組み入れられ，うち 43 名にエルトロンボパグが投与された。1 名はエルトロンボパグ投与前に低形成 MDS に診断名が変更されたため，エルトロンボパグは投与されなかった。主要評価時点（投与 12～16 週時点）で血液学的反応が認められた被験者はエルトロンボパグの継続投与が許容され，非反応例では投与を中止された。反応例は Extension パートに移行し，3 系統の造血改善（輸血非依存下で血小板数 > 50000/μL，輸血非依存下でヘモグロビン値 > 10 g/dL，かつ好中球数 > 1000/μL）が 8 週間を超えて持続した場合は漸減中止を可とした。血液学的反応が認められなかった 26 名のうち，22 名は治験実施計画書に従い投与が中止された。残りの 4 名は，追跡不能（1 名），同意撤回（1 名），有害事象（2 名）のため，主要評価時点若しくはそれ以前に投与が中止された。また，血液学的反応が認められた 17 名中 3 名は，有害事象（2 名）又は担当医師の判断（1 名）により Extension パートに移行しなかった。残りの 14 名が Extension パートに移行し，データカットオフ時点で 4 名が投与継続中，5 名が 3 系統の造血改善により漸減中止，5 名が Extension パート期間中に投与が中止された。

年齢の中央値（範囲）は 45（17～77）歳であり，18～64 歳の被験者が多数を占めた（27 名，63%）。男性 24 名（56%），女性は 19 名（44%）であった。白人の割合が高く（47%），次いで黒人（30%），ヒスパニック系（21%）であった。

ベースラインの疾患特性は治療歴を有する予後不良な SAA 患者の特性と一致していた。診断からの期間の中央値（範囲）は 30.9（10～190）ヵ月であった。ベースライン時点で被験者の 7%に染色体異常が認められた。すべての被験者は SAA の基準を満たし，血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数のベースライン値（中央値）は SAA 患者における汎血球減少を呈していた（それぞれ 20000/μL，8.4 g/dL，580/μL，24300/μL）。また，ベースライン時点で 91%が血小板輸血依存，86%が赤血球輸血依存であった。

すべての被験者は免疫抑制療法の治療歴があり，ウマ ATG 及びウサギ ATG 治療の割合（それぞれ 95%，58%）が高かった。その他，アレムツズマブが 35%及びシクロホスファミドが 14%の被験者で使用されていた。免疫抑制療法の治療歴が 2 回以上ある被験者は全体の 84%，3 回以上は 33%であった。また，93%の被験者でアンドロゲン（37%）を含む SAA の他の治療薬の治療歴があった。

4.3.1.2 血液学的反応

4.3.1.2.1 E1201 試験

投与 26 週時点の血液学的反応率［95%信頼区間（confidence interval，CI）］は，47.6%（25.7～70.2）であった。系統別では，赤血球系が改善した被験者が多く（10 名），血小板系及び好中球系が改善した被験者は 4 名及び 3 名であった。

投与 26 週時点の反応例（10 名）のうち 6 名に複数系統の血球の改善が認められ，すべての反応例が Extension パートに移行した。Extension パートでは，エルトロンボパグの継続投与により複数系統（特に，3 系統）の血球が改善した被験者数が増加した。投与 52 週時点では，Extension パートに移行した 10 名中 4 名に 3 系統の改善を認めた。

全体として，反応例の 9 名は効果が持続したが，1 系統の改善が認められていた 1 名が効果判定基準には合致していたものの投与 52 週時の評価で治験担当医師により効果不十分と判定された。データカットオフ時点で，反応例の効果持続期間の中央値（範囲）は 9.12（6.2～10.2）ヵ月であった。

Table 4-4 投与 13 週，26 週，52 週時点の血液学的反応率（E1201 試験，FAS）

		Week 13 Eltrombopag N = 21	Week 26 Eltrombopag N = 21	Week 52 Eltrombopag N = 21
Hematological response, n (%)				
Meet the response criteria		13 (61.9)	10 (47.6)	9 (42.9)
(95%CI) [a)]		(38.4, 81.9)	(25.7, 70.2)	(21.8, 66.0)
Response Criteria: Response Due To, n (%)				
Uni-lineage	Platelets	0	0	0
	Red Cells	6 (28.6)	4 (19.0)	3 (14.3)
	Neutrophils	5 (23.8)	0	0
Bi-lineage	Platelets / Red Cells	0	3 (14.3)	2 (9.5)
	Platelets / Neutrophils	0	0	0
	Red Cells / Neutrophils	1 (4.8)	2 (9.5)	0
Tri-lineage	Platelets / Red Cells / Neutrophils	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (19.0)
Response Criteria Details, n (%)				
Platelet Count		1 (4.8)	3 (14.3)	5 (23.8)
Platelet Transfusion		0	2 (9.5)	2 (9.5)
Hemoglobin Level		1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)
RBC Transfusion		7 (33.3)	9 (42.9)	8 (38.1)
ANC		7 (33.3)	3 (14.3)	4 (19.0)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-1, Table 6-3, Table 6-4, Table 6-5, Table 6-6

a) 正確な両側 95%CI

ANC: absolute neutrophil count（好中球絶対数），RBC：red blood cell（赤血球）

4.3.1.2.2 154 試験

主要評価時点（投与 12～16 週時点）の血液学的反応率（95%CI）は，40%（25～56）であった。系統別では，血小板系が改善した被験者が多く（65%），好中球系及び赤血球系の改善はそれぞれ 47%，18%であった。反応例（17 名）の 24%（4 名）に複数系統の血球の改善が認められ，反応例の 82%（14 名）が Extension パートに移行した。Extension パートでは，エルトロンボパグの継続投与により複数系統の血球が改善した被験者の割合が増加した。反応例の 53%（9 名）に複数系統の改善が認められ，データカットオフ及び治験中止時まで効果が持続した。

全体として，反応例の 82%（17 名中 14 名）で効果が持続したが，1 系統の改善が認められていた 3 名が Extension パートの 3 ヵ月時点で再発した。反応例の 17 名のうち，効果持続期間の評価が可能であった 15 名の効果持続期間の中央値（範囲）は 12（3.0～54.8）ヵ月であった。8 名が 1 年間以上，うち 6 名が 2 年間以上再発することなく経過観察された。

Table 4-5 主要評価時点及び最終評価時点の血液学的反応率（154 試験，SP）

	Eltrombopag N = 17	
	Primary Response Assessment	Response at Last Assessment
Response Criteria: Response Due To, n (%)		
Uni-lineage	13 (76)	5 (29)
Platelets	7 (41)	3 (18)
Red Cells	2 (12)	0
Neutrophils	4 (24)	2 (12)
Multi-lineage	4 (24)	9 (53)
Bi-lineage	3 (18)	4 (24)
Platelets / Red Cells	0	1 (6)
Platelets / Neutrophils	3 (18)	3 (18)
Red Cells / Neutrophils	0	0
Tri-lineage (Platelets / Red Cells / Neutrophil)	1 (6)	5 (29)
Response By Lineages, n (%)		
Platelet	11 (65)	12 (71)
Platelet Count	3 (18)	7 (41)
Platelet Transfusion	8 (47)	9 (53)
Hemoglobin	3 (18)	6 (35)
Hemoglobin Level	1 (6)	5 (29)
RBC Transfusion	2 (12)	4 (24)
Neutrophils	8 (47)	10 (59)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 14, Table 2.0010, Table 2.0030

RBC：red blood cell（赤血球）

4.3.1.3 輸血に対する効果

4.3.1.3.1 E1201 試験

ベースライン時点で 6 名（28.6%）が血小板輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回以上実施），19 名（90.5%）が赤血球輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 8 週間以内に赤血球輸血を 1 回以上実施）であった。エルトロンボパグの投与開始後，6 名中 5 名（83.3%）で血小板輸血量が減少し，うち 4 名が輸血非依存となった。また，19 名中 14 名（73.7%）で赤血球輸血量が減少し，うち 9 名が輸血非依存となった。

データカットオフ時点で，血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は，それぞれ 68（7～327）日，41（7～368）日であった。

Table 4-6 輸血依存／非依存の被験者の推移（E1201 試験，FAS）

		Eltrombopag N = 21		
		Baseline	Post-baseline transfusion independence	
			Achieved	Not-achieved
Platelet	Transfusion dependence, n	6	4	2
	Transfusion independence, n	15	15	0
RBC	Transfusion dependence, n	19	9	10
	Transfusion independence, n	2	2	0

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-12, Table 6-13

血小板輸血非依存：少なくとも 28 日間（4 週間），血小板輸血が不要

赤血球輸血非依存：少なくとも 56 日間（8 週間），赤血球輸血が不要

4.3.1.3.2 154 試験

ベースライン時点で 39 名（91%）が血小板輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回以上実施），37 名（86%）が赤血球輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 4 週間以内に赤血球輸血を 1 回以上実施）であった。エルトロンボパグの投与開始後，39 名中 23 名が血小板輸血非依存，37 名中 10 名が赤血球輸血非依存となった。

Table 4-7 輸血依存／非依存の被験者の推移（154 試験，SP）

		Eltrombopag N = 43		
		Baseline	Post-baseline transfusion independence	
			Achieved	Not-achieved
Platelet	Transfusion dependence, n (%)	39 (91)	23 (53)	16 (37)
	Transfusion independence, n (%)	4 (9)	4 (9)	0
RBC	Transfusion dependence, n (%)	37 (86)	10 (23)	27 (63)
	Transfusion independence, n (%)	6 (14)	6 (14)	0

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0150, Table 2.0160

血小板輸血非依存：少なくとも 28 日間（4 週間），血小板輸血が不要

赤血球輸血非依存：少なくとも 56 日間（8 週間），赤血球輸血が不要

反応例における血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は，それぞれ 287（8～1190）日，266（15～1190）日であった。

Table 4-8　　輸血非依存期間の最長期間（154 試験，SP）

Transfusion Free Duration (Days)	Responder N = 17	Non-responder N = 26	Total N =43
Platelet			
Median (Min～Max)	287 (8～1190)	27 (7～84)	33 (7～1190)
RBC			
Median (Min～Max)	266 (15～1190)	28.5 (8～115)	32 (8～1190)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0130, Table 2.0140

輸血非依存期間には，エルトロンボパグ投与中の輸血から次の輸血までの期間のほか，エルトロンボパグ投与開始から最初の輸血までの期間，最後の輸血からエルトロンボパグの最終投与日まで（又は最後の来院日まで）の期間も含めた。被験者ごとの輸血非依存期間の最長期間を求め，要約統計量を算出した。

SD：standard deviation（標準偏差）

4.3.1.4　その他の有効性の評価

154 試験では，投与中止後の効果の持続，造血の再構築及び健康関連 QOL についても評価した。

4.3.1.4.1 投与中止後の効果の持続

データカットオフ時点で 5 名に治験実施計画書に規定した 3 系統の造血改善（8 週間以上持続）を認め，エルトロンボパグを漸減中止した。いずれも追加治療を要することなく，エルトロンボパグ中止後も効果が持続した［観察期間の中央値（範囲）：20.6（5.7～22.5）ヵ月］。5 名中 4 名は輸血依存例であったが，これらの被験者では投与期間中に輸血非依存状態が 42 ヵ月以上持続し，エルトロンボパグ中止後も 17 ヵ月超が経過していた。その他，複数系統に改善を認めた 2 名が有害事象又は染色体異常出現によりエルトロンボパグの投与を中止したが，データカットオフ時点で効果は持続していた。

4.3.1.4.2 造血系の再構築

ベースライン時点で，反応例の多く（17 名中 15 名，88%）は骨髄低形成であった。Extension パート期間中に 6 名がエルトロンボパグ投与開始の約 2 年後［中央値で 548.5（274～812）日］に正形成髄となり，他の 6 名でも骨髄細胞密度のベースラインからの改善が認められた。5 名では骨髄細胞密度に変化は認められなかった。エルトロンボパグの漸減中止後，正形成髄への改善を認めた 2 名が徐々に低形成となったが，いずれも 3 系統の造血改善は持続していた。反応例の多く（9 名）は，ベースライン時点では 3 系統とも低形成又は造血能がほとんどない状態であった。ベースライン時の骨髄検査報告書に，1 名で骨髄細胞及び巨核球の低形成，1 名で 3 系統の造血のエビデンス，2 名で赤芽球系の過形成及び巨核球の著減の所見が記載されていたが，残り

の 4 名はベースラインの造血に関する記載がなかった。エルトロンボパグの投与開始から中央値（範囲）で 635（85～824）日後の骨髄検査で，7 名に 3 系統の造血回復が認められ，骨髄系，赤血球系及び巨核球系細胞の産生が示されたが，その後の骨髄検査において 1 名で複数系統の造血能の低下が報告された。

4.3.1.4.3 健康関連 QOL

健康関連 QOL は，SF-36 v2 の各ドメイン及びサマリースコアを用いて評価した。

ベースラインの身体的側面の QOL 及び精神的側面の QOL サマリースコアは米国の一般集団より低かった。身体的及び精神的側面の QOL サマリースコア同様，ベースライン時点では健康関連 QOL のすべてのドメインにおいて軽度から中等度の低下が認められた。

投与 12 週又は 16 週時点では健康関連 QOL のベースラインからの変化は認められなかったが，反応例においては健康関連 QOL の 10 項目中 9 項目がポジティブな変化を示しており，非反応例（健康関連 QOL の 10 項目中 5 項目）と比較して一貫した変化が認められた。一般的健康状態の尺度の結果から健康関連 QOL の改善や悪化は認められなかったが，投与 12 週又は 16 週時（又は中止時）の評価では，反応例において赤血球輸血及び血小板輸血非依存の日数の増加，輸血頻度の低下，感染に伴う入院リスクの低下が認められた。

また，担当医師からの被験者の事例報告では，仕事や家事への復帰，帰郷，運動能力など，エルトロンボパグ投与後に顕著な改善が認められた。

4.3.2 未治療再生不良性貧血患者に対する有効性成績

本項では，評価資料である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ウサギ ATG / CsA を併用投与した国内第 II/III 相試験（E1202 試験）の成績のみ提示する。詳細は，2.7.3-3.1.2.2.1 項，2.7.3-3.1.3.2.1 項，2.7.3-3.2.2.1 項に示す。また，未治療 SAA 患者を対象とした外国第 I/II 相試験（150 試験）の成績は 2.7.3-3.2.2.2 項に要約した。

4.3.2.1 被験者の内訳，人口統計学的特性及びその他の特性

本試験では，計 11 名が組入れられ，10 名にエルトロンボパグ及びウサギ ATG / CsA が投与された。1 名は ATG / CsA 投与後に治験実施計画書の中止基準に合致することが判明し，エルトロンボパグ投与前に治験中止となった。エルトロンボパグ及び ATG / CsA が投与された 10 名中 9 名（90.0%）が治療 26 週時の評価を完了し，全例が Extension パートに移行した。1 名は治験実施計画書に規定した中止基準（心電図 QT 延長）に合致し，Day 149 にエルトロンボパグの投与を中止した。データカットオフ時点で 9 名が試験治療を継続中である。

年齢の中央値（範囲）は 55.5（39～67）歳であり，ほとんどが 18～64 歳未満の被験者であった（10 名中 9 名）。女性の割合が高く（7 名），男性は 3 名であった。診断から ATG 投与開始までの期間の中央値（範囲）は 0.59（0.1～3.4）ヵ月であり，非重症例が 3 名（中等症 2 名，やや重症 1 名），重症例が 7 名（重症 3 名，最重症 4 名）であった。ベースラインの血小板数，ヘ

モグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値はそれぞれ 14250/μL，7.75 g/dL，262.4/μL 及び 10000/μL であった。ベースライン時点で 8 名（80.0%）が血小板輸血依存，6 名（60.0%）が赤血球輸血依存であった。また，6 名（60.0%）が PNH 型血球陽性であった。

4.3.2.2 奏効率

治療 26 週時点では 10 名中 7 名が奏効し，奏効率（95%CI）は 70.0%（34.8～93.3）であった。効果はいずれの被験者も PR であった。

治療 14 週時点では 10 名中 2 名が奏効し，奏効率（95%CI）は 20.0%（2.5～55.6）であった。効果はいずれも PR であり，治療 26 週時点でも PR を維持していた。治療 26 週時点で奏効した 7 名中 5 名は治療 14 週時点には効果判定基準に合致しなかったものの，治療 14 週までに好中球数及び網赤血球数に明らかな改善傾向を認め，造血の回復傾向が示された。

ATG 投与後，奏効が得られるまでの期間の中央値（範囲）は 3.75（2.5～4.8）ヵ月であった。また，奏効した被験者において，治療 26 週時までに再発は認められなかった。

Table 4-9 治療 14 週及び 26 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS）

	Week14 Eltrombopag + ATG / CsA N=10	Week 26 Eltrombopag + ATG / CsA N=10
Overall Response, n (%)		
CR + PR	2 (20.0)	7 (70.0)
(95%CI) [a)]	(2.5～55.6)	(34.8～93.3)
Response, n (%)		
CR	0	0
(95% CI) [a)]	(0.0～30.8)	(0.0～30.8)
PR	2 (20.0)	7 (70.0)
(95% CI) [a)]	(2.5～55.6)	(34.8～93.3)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-1, Table 6-2

a) 正確な両側 95%CI

4.3.2.3 血球数の推移

集計に用いた検査値には輸血等の支持療法の影響を否定できない検査値も一部含まれるものの，血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値はいずれも治療 14 週時までに改善傾向を示した（それぞれ 53500/μL，9.30 g/dL，1272/μL 及び 61350/μL）。

4.3.2.4 輸血に対する効果

ベースライン時点で 8 名（80.0%）が血小板輸血依存，6 名（60.0%）が赤血球輸血依存であった。ATG / CsA 及びエルトロンボパグ投与により，8 名中 6 名（75.0%）で血小板輸血量が減少し，うち 5 名（62.5%）が輸血非依存となった。また，6 名中 4 名（66.7%）で赤血球輸血量が減少し，全例（66.7%）が輸血非依存となった。

Table 4-10　輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS）

		Eltrombopag + ATG / CsA N = 10		
		Baseline	Post-baseline transfusion independence	
			Achieved	Not-achieved
Platelet	Transfusion dependence, n (%)	8 (80.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
	Transfusion independence, n (%)	2 (20.0)	2 (100)	0
RBC	Transfusion dependence, n (%)	6 (60.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
	Transfusion independence, n (%)	4 (40.0)	4 (100)	0

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-7, Table 6-8
血小板輸血非依存：少なくとも 28 日間（4 週間），血小板輸血が不要
赤血球輸血非依存：少なくとも 56 日間（8 週間），赤血球輸血が不要

4.4　特別な患者集団での有効性

4.4.1　部分集団での検討

国内 2 試験（E1201 試験，E1202 試験）では，主要評価項目について，背景因子別の部分集団解析を実施した。また，E1201 試験では，スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容していたことから，併用 AA 治療薬，特に CsA 併用例における血液学的反応についても検討した。詳細は，2.7.3-3.3 項に示す。

- E1201 試験
  - 投与 26 週時点の血液学的反応率のベースラインの背景因子（性別，年齢，ベースラインの血小板数，重症度，ATG 治療歴の有無，AA 治療薬の有無）別の部分集団解析の結果，ATG 治療歴のない被験者及び併用 AA 治療薬のある被験者では血液学的反応率が高くなる傾向が認められた。また，本試験は血球数に改善傾向を認めない場合に限り CsA の併用を許容する試験デザインであったが，投与 26 週時に血液学的反応が得られた被験者の 10 名中 6 名は CsA 併用例であり，投与 52 週時に 3 系統の血球改善を認めた被験者の 4 名中 3 名が CsA 併用例であった。
- E1202 試験
  - 治療 26 週時点の奏効率のベースラインの背景因子（性別，年齢，重症度，PNH 型血球の有無）別の部分集団解析の結果，性別及び PNH 型血球の有無にかかわらず治療効果が示された。65 歳以上の被験者が 1 名であったため，年齢別の奏効率の検討には至らなかった。重症度別の解析の結果では，重症の 3 名中 2 名，最重症の 4 名中 2 名が奏効し，重症例全体としての奏効率は 57.1%であったが，非重症例（中等症 2 名及びやや重症 1 名）ではすべての被験者に奏効が認められた。

4.5 長期投与時の有効性及び耐薬性

4.5.1 難治性再生不良性貧血患者に対する成績

E1201 試験では，エルトロンボパグによる血液学的反応に持続性が認められており，効果持続期間の中央値は 9.12 ヵ月であった。また，投与 52 週時までに明らかな再発を認めた被験者はなく，2 系統以上の血球改善を認めた被験者では再発は認められていない。

154 試験では，エルトロンボパグによる血液学的反応に持続性が認められており，効果持続期間の中央値は 12 ヵ月であった。再発した被験者はほとんどなく，2 系統以上の血球改善を認めた被験者では再発は認められていない。また，投与 6 ヵ月以降にも再発は認められていない。さらに，3 系統の造血改善を認めた被験者では，エルトロンボパグの漸減中止後も効果は持続し，フォローアップ期間の中央値は 20.6 ヵ月であった。

4.5.2 未治療再生不良性貧血患者に対する成績

4.5.2.1 主要解析（26 週解析）の成績

E1202 試験では，奏効例（7 名）における効果持続期間の中央値はデータカットオフ時点で 2.33 ヵ月であった。治療 26 週時までに再発した被験者はなく，血小板数の増加によりエルトロンボパグの投与を中止した 1 名において，中止後も効果の持続が認められた。

4.5.2.2 52 週解析の成績

E1202 試験における 52 週解析の有効性成績を以下に要約し，詳細を 2.7.3-5.1.2.1.2 項に提示した。

- 治療 52 週時点の奏効率（95%CI）は 60.0%（26.2～87.8）であった。治療 26 週時点で PR が得られた 7 名中 6 名は，Extension パート移行後に血小板の増加又は 3 血球系統の持続的な改善により治験実施計画書の用量調節基準に従いエルトロンボパグを休薬したが（治療 52 週時点でも休薬中），PR が持続した。他の 1 名は治療 26 週までに血小板の増加によりエルトロンボパグを休薬中であったが，Extension パート移行後に血小板の減少を認め投与を再開（増量）するも最終的に治療 52 週以前に試験治療を中止した。
- 52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回 PR 又は CR の基準を満たした被験者（7 名）における効果持続期間の中央値（範囲）は 8.31（6.0～9.5）ヵ月であった（ただし，52 週解析のデータカットオフ時点までの成績）。また，治療 52 週までに再発が認められた被験者は 1 名のみであった。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 5 名（62.5%）が治療 52 週までに少なくとも 1 回輸血非依存となり，うち 4 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。
- ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）が治療 52 週までに少なくとも 1 回輸血非依存となり，うち 3 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。

4.6 有効性と用法・用量の関係

本邦における推奨用法・用量に関する臨床情報の詳細は 2.7.3-4 項に示す。

E1201 試験では，エルトロンボパグを 25 mg/日より開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg/日ずつ，最大 100 mg まで漸増する投与法を採用し，難治性 AA 患者に対する有効性を検討した。その結果，外国 154 試験と同様，エルトロンボパグ投与により難治性 AA 患者の 47.6%に 1 系統以上の血球改善が認められたことに加え，輸血依存状態を解消する明らかなエビデンスが示されたことから，日本人の難治性 AA 患者に対するエルトロンボパグの推奨用法・用量を「初回投与量を 25 mg/日とし，血小板数に応じて最大 100 mg/日まで漸増する投与法」とすることは妥当であると判断した。

また，E1202 試験では，エルトロンボパグを 75 mg/日より開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg/日ずつ漸減する投与法を採用し，未治療 AA 患者に対するウサギ ATG / CsA との併用時の有効性を検討した。その結果，エルトロンボパグの併用により 7 割の被験者に奏効が得られ，かつ約 7 割の被験者で輸血依存状態の解除が可能であったことから，日本人の未治療 AA 患者に対するエルトロンボパグの推奨用法・用量を「初回投与量を 75 mg/日とし，血小板数に応じて漸減する投与法」とすることは妥当であると判断した。

4.7 公表論文としての報告状況

本承認申請後に NEJM に公表された 150 試験の成績の要約を以下に示す。有効性及び安全性成績の詳細はそれぞれ 2.7.3-3.4 項及び 2.7.4-6.1 項に提示した。

ウマ ATG / CsA とエルトロンボパグの併用により，有効性の主要評価項目である治療 6 ヵ月時点の CR 率はコホート 1（エルトロンボパグを Day 14 から治療 6 ヵ月目まで併用）で 33%（95% CI: 15～31），コホート 2（エルトロンボパグを Day 14 から治療 3 ヵ月目まで併用）で 26%（95% CI: 9～42），コホート 3（エルトロンボパグを Day 1 から治療 6 ヵ月目まで併用）で 58%（95% CI: 40～76）であり，各コホートの奏効率はそれぞれ 80%（95% CI: 65～95），87%（95% CI: 75～100），94%（95% CI: 84～103）であった。中央値で 2 年間のフォローアップ時点で生存率は 97%であり，1 名は治療中に腫瘍随伴性辺縁系脳炎のため死亡した。治療後に細胞密度，CD34+細胞数及び造血前駆細胞の頻度が顕著に増加した。再発及びクローン進化の頻度はヒストリカルデータと同程度であった。重篤な皮膚発疹が 2 名に発現し，エルトロンボパグの投与を中止した（Townsley et al. 2017）。

4.8 有効性の結論

4.8.1 難治性再生不良性貧血患者に対する成績

国内第 II/III 相試験（E1201 試験，評価資料）の結果から，エルトロンボパグは ATG 治療抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の AA 患者に対して優れた有効性を示した。また，免疫抑制療法抵抗性の SAA 患者を対象とした外国第 II 相試験（154 試験，参考

資料）においても同様の成績が得られており，E1201 試験の優れた有効性を支持するものであった。

- エルトロンボパグ投与により，他に治療選択肢がない難治性 AA 患者の 47.6%に 1 系統以上の血球改善効果を示した。
- エルトロンボパグの投与継続により血球改善効果はさらに向上し，投与 52 週時点では反応例の 10 名中 4 名に 3 系統の血球改善を認めた。
- エルトロンボパグによる血液学的反応には持続性が認められ，反応例における効果持続期間の中央値は 9.12 ヵ月であった。また，投与 52 週までに明らかな再発は認められていない。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 6 名中 5 名（83.3%）で輸血量が減少し，うち 4 名が輸血非依存となった。また，赤血球輸血依存であった 19 名中 14 名（73.7%）で輸血量が減少し，うち 9 名が輸血非依存となった。

4.8.2 未治療再生不良性貧血患者に対する成績

国内第 II/III 相試験（E1202 試験，評価資料）の結果から，ウサギ ATG / CsA とエルトロンボパグの併用投与は中等症以上の未治療 AA 患者に対して優れた有効性を示した。

- エルトロンボパグの併用により 7 割の被験者に奏効が得られた。この結果は，ウサギ ATG / CsA の公表論文に基づく奏効率（概ね 50%）と比べて高い結果であった。また，部分集団解析の結果，PNH 型血球の有無にかかわらず治療効果が示された。
- 治療 26 週までに奏効を認めた被験者については，少なくとも治療 14 週までに好中球数又は網赤血球数が増加し，造血の回復傾向が示された。
- 治療 26 週までに奏効を認めた被験者における効果持続期間の中央値は 2.33 ヵ月であった（ただし，データカットオフ時点までの成績）。また，治療 26 週までに再発は認められていない。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 6 名（75.0%）で輸血量が減少し，うち 5 名（62.5%）が輸血非依存となった。また，赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）が輸血非依存となった。
- 主要解析（26 週解析）に加えて実施した 52 週解析の結果から，中等症以上の未治療 AA 患者に対するウサギ ATG / CsA とエルトロンボパグの併用投与の治療効果の持続性が確認された。
  - 治療 26 週時点で奏効を認めた 7 名中 6 名が治療 52 週時点でも奏効が維持された。
  - 治療 52 週までに奏効を認めた被験者における効果持続期間の中央値は 8.31 ヵ月であった（52 週解析のデータカットオフ時点までの成績）。また，治療 52 週までに再発が認められた被験者は 1 名のみであった。
  - ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 5 名（62.5%）が治療 52 週までに少なくとも 1 回輸血非依存となり，うち 4 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。また，ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）が治療 52

週までに少なくとも 1 回輸血非依存となり，うち 3 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略

AA 患者に対するエルトロンボパグの安全性は，国内 2 試験（E1201 試験及び E1202 試験）の成績に基づき評価した。また，外国で実施された医師主導試験（154 試験，150 試験及び 133 試験）及び臨床薬理試験（583 試験）の成績を参考とした。

本項では，評価資料である E1201 試験及び E1202 試験の成績を主として要約し，外国の医師主導 3 試験 の結果も一部提示した。E1202 試験については，主要解析である 26 週解析での安全性成績を主として要約し，本承認申請後に得られた E1202 試験の 52 週解析の成績を 5.10.5 項に要約した。

5.1.2 安全性の評価方法

各試験の安全性の評価方法の詳細は 2.7.4-1.1.2 項に示す。

本項では，評価資料である E1201 試験，E1202 試験及び 154 試験の安全性の評価方法の概略を示す。

安全性解析対象集団（safety population，SP）は，「エルトロンボパグを少なくとも 1 回投与された被験者」と定義した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて標準化し，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した MedDRA 日本語版（MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（PT）を記載した。E1201 試験及び E1202 試験では，有害事象の重症度は National Cancer Institute 有害事象共通用語規準（CTCAE）を用いて評価した。154 試験では，NIH の原資料に重症度の記載がないものもあり，重症度別集計は実施できなかった。

有害事象は治験薬投与開始から投与終了後 30 日目（継続投与例ではデータカットオフ）までに発現した事象を「投与期間中の有害事象」，投与終了後 31 日目から投与終了後 26 週までに発現した事象を「追跡期間中の有害事象」として，発現例数及び発現率を算出した。

なお，E1202 試験では，「ATG 投与開始からエルトロンボパグ投与終了後 30 日目（継続投与例ではデータカットオフ）」までに発現した事象を「治療期間中の有害事象」，エルトロンボパグ投与終了後 31 日目から投与終了後 26 週 までに発現した有害事象を「追跡期間中の有害事象」として，発現例数及び発現率を算出した。

5.2 曝露状況

各試験の曝露状況の詳細は 2.7.4-1.2.2 項に示し，以下に概略を示す。

5.2.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験

エルトロンボパグが投与された 21 名中 20 名が最高用量の 100 mg/日まで増量された。1 名は肝機能検査値に関する中止基準に合致したため，Day 37 にエルトロンボパグの投与を中止した（最大投与量は 75 mg/日）。

エルトロンボパグの平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 88.6（45～95）mg，投与期間の中央値（範囲）は 189（36～371）日であった。約半数（10 名）の被験者でエルトロンボパグが 6 ヵ月を超えて投与された。2 名（9.5%）は投与期間が 12 ヵ月を超え，データカットオフ時点で最長投与期間は 371 日であった。

E1202 試験

エルトロンボパグの平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 75.0（33～75）mg であった。本試験では，エルトロンボパグを Day 15（治験担当医師の判断にて最大 2 週間の延期を許容）より開始したため，投与期間の中央値（範囲）は 168.5（125～172）日であった。

CsA の平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 141.1（105～310）mg であり，ベースラインの体重で除した際の投与開始時の体重あたりの平均 1 日投与量は概ね 5～6 mg/kg であった。また，CsA の投与期間の中央値（範囲）は 183.0（178～189）日であった。

ATG の 1 日投与量は 150～275 mg であり，投与期間はいずれの被験者も 5 日間であった。

5.2.1.1 外国試験（154 試験）

エルトロンボパグが投与された 43 名中 40 名（93%）が最高用量の 150 mg/日まで増量された。投与 12 週時に血液学的反応が認められなかった場合は投与を中止する試験デザインであったため，エルトロンボパグの投与期間の中央値（範囲）は 3.6（2～39）ヵ月であった。約 3/4 の被験者（33 名）がエルトロンボパグを 3 ヵ月以上投与された。12 名は投与期間が 6 ヵ月を超え，9 名は投与期間が 12 ヵ月を超えた。最長投与期間は 39 ヵ月であった。

5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

人口統計学的特性及びその他の特性は 4.3 項に示す。

5.4 有害事象

各試験の有害事象の詳細は 2.7.4-2 項に示し，以下に概略を示す。

5.4.1 比較的よくみられる有害事象

5.4.1.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験

投与期間中に比較的よくみられた有害事象は，エルトロンボパグの既知の安全性プロファイル及び AA 患者の経過中にみられる事象と概ね一致していた。鼻咽頭炎（8 名，38.1%），肝機能異常及び蕁麻疹（各 3 名，14.3%）の発現率が高く，全体の 10%以上に発現した（Table 5-1）。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く， 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は蕁麻疹のみであった。

また，投与期間中に副作用が 12 名（57.1%）に発現した。2 名以上に発現した副作用は，血中 ALP 増加，血中ビリルビン増加，肝機能異常，高ビリルビン血症及び発疹（各 2 名，9.5%）であった 。

Table 5-1 投与期間中の PT 別の有害事象： All grades で 2 名以上あるいは Grade 3/4 で 1 名以上（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	21 (100.0)	8 (38.1)
鼻咽頭炎	8 (38.1)	0
肝機能異常	3 (14.3)	1 (4.8)
蕁麻疹	3 (14.3)	2 (9.5)
上腹部痛	2 (9.5)	0
背部痛	2 (9.5)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (9.5)	0
血中ビリルビン増加	2 (9.5)	0
血中クレアチニン増加	2 (9.5)	0
食欲減退	2 (9.5)	0
下痢	2 (9.5)	0
消化不良	2 (9.5)	0
腸炎	2 (9.5)	0
胃腸炎	2 (9.5)	0
高ビリルビン血症	2 (9.5)	0
過敏症	2 (9.5)	0
紫斑	2 (9.5)	0
発熱	2 (9.5)	0
発疹	2 (9.5)	0
高脂血症	1 (4.8)	1 (4.8)
高血圧	1 (4.8)	1 (4.8)
低リン酸血症	1 (4.8)	1 (4.8)

PT	Eltrombopag N=21 All grades n (%)	Eltrombopag N=21 Grade 3/4 n (%)
鉄過剰	1 (4.8)	1 (4.8)
片頭痛	1 (4.8)	1 (4.8)
疼痛	1 (4.8)	1 (4.8)
網膜剥離	1 (4.8)	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1- E1201 試験 Table 7-5-b, Table 7-5-1-b, 5.3.5.2-10- E1201 試験 Table 7-5-b, Table 7-5-1-b

E1202 試験

治療期間中に比較的よくみられた有害事象は，エルトロンボパグの既知の安全性プロファイル及び AA 患者の ATG 治療中にみられる事象と概ね一致していた。悪心（6 名，60.0%）の発現率が最も高く，次いで浮腫及び発熱（各 4 名，40.0%）の順であった（Table 5-2）。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く，2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった。Grade 3 のサイトメガロウイルス検査陽性（1 名），肺炎及び麻痺（1 名），鉄過剰（1 名）を除き，Grade 3 以上の有害事象はいずれもエルトロンボパグ投与前に発現した事象であった。

また，治療期間中に副作用が 5 名（50.0%）に発現した。2 名以上に発現した副作用は，筋肉痛（3 名，30.0%），血中ビリルビン増加及び悪心（各 2 名，20.0%）であった 。

Table 5-2 治療期間中の PT 別の有害事象：All grades で 2 名以上又は Grade 3/4 で 1 名以上（E1202 試験，SP）

PT	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%) All grades n (%)	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%) Grade 3/4 n (%)
合計	10 (100.0)	7 (70.0)
悪心	6 (60.0)	0
浮腫	4 (40.0)	0
発熱	4 (40.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	0
血中ビリルビン増加	3 (30.0)	0
便秘	3 (30.0)	0
頭痛	3 (30.0)	0
高血糖	3 (30.0)	0
筋肉痛	3 (30.0)	0
腎機能障害	3 (30.0)	0
骨痛	2 (20.0)	0
慢性胃炎	2 (20.0)	0
消化不良	2 (20.0)	0
不眠症	2 (20.0)	0

PT	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%) All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
発疹	2 (20.0)	0
口内炎	2 (20.0)	0
嘔吐	2 (20.0)	0
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (10.0)	1 (10.0)
発熱性好中球減少症	1 (10.0)	1 (10.0)
高カリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)
低ナトリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)
鉄過剰	1 (10.0)	1 (10.0)
口腔感染	1 (10.0)	1 (10.0)
麻痺	1 (10.0)	1 (10.0)
血小板数減少	1 (10.0)	1 (10.0)
肺炎	1 (10.0)	1 (10.0)
白血球数減少	1 (10.0)	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 7-5, Table 7-5-1

5.4.1.2 外国試験（154 試験）

投与期間中に比較的よくみられた有害事象は，エルトロンボパグの既知の安全性プロファイル及び SAA 患者の経過中にみられる事象と概ね一致していた。悪心（14 名，33%），疲労（13 名，30%），咳嗽（10 名，23%），下痢及び頭痛（各 9 名，21%）の発現率が高く，全体の 20%以上に発現した（Table 5-3）。

また，投与期間中に副作用が 30 名（70%）に発現した。悪心，頭痛及び下痢の発現率が最も高く，全体の 20%以上に発現した。

Table 5-3 投与期間中の PT 別の有害事象： 発現率 10%以上（154 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=43 n (%)
合計	40 (93)
悪心	14 (33)
疲労	13 (30)
咳嗽	10 (23)
下痢	9 (21)
頭痛	9 (21)
四肢痛	8 (19)
呼吸困難	6 (14)
発熱	6 (14)
浮動性めまい	6 (14)

PT	Eltrombopag N=43 n (%)
口腔咽頭痛	6 (14)
発熱性好中球減少症	6 (14)
腹痛	5 (12)
斑状出血	5 (12)
筋痙縮	5 (12)
トランスアミナーゼ上昇	5 (12)
関節痛	5 (12)
鼻漏	5 (12)
悪寒	5 (12)
不眠症	5 (12)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験 Table 3.0120

5.4.2 死亡，その他の重篤あるいは重要な有害事象

5.4.2.1 死亡

E1201 試験及び E1202 試験で死亡の報告はなかった。

154 試験では，6 名（14%）の死亡が報告され，いずれも死亡に至った有害事象とエルトロンボパグは関連なしと判断された。エルトロンボパグ投与中の死亡例はなく，2 名は投与終了後 30 日以内に敗血症／感染症のため，残りの 4 名は投与終了後 110 日が経過した後に死亡した［敗血症／感染症（2 名），MDS / AML（1 名），死因不明（1 名）］。

133 試験では，2 名の死亡が報告された。1 名は投与終了から約 30 日が経過した後に導入化学療法後の敗血症のため，他の 1 名は投与終了から約 140 日が経過した時点で敗血症性ショック及び憩室穿孔のため死亡した。いずれも死亡に至った有害事象とエルトロンボパグは関連なしと判断された。

150 試験では，3 名の死亡が報告された。1 名はエルトロンボパグ投与中に脳症及び呼吸不全のため死亡したが，エルトロンボパグとの関連はなしと判断された。また，投与終了から約 11 ヵ月以降に 2 名が死亡した。いずれも骨髄移植後の死亡であり，死因は移植片対宿主病（graft versus host disease，GVHD），B 群連鎖球菌による赤血球及び血小板減少及び脳出血（1 名），骨髄移植後の AML の再発（1 名）であった。

5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

5.4.2.2.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験

投与期間中に重篤な有害事象が 4 名（19.0%）に発現した（Table 5-4）。2 名以上に発現した事象はなく，いずれの事象もエルトロンボパグの減量又は中止は行われなかった。腸炎及び食欲減退は投与期間中に回復し，網膜剥離及び疼痛はデータカットオフ時点で未回復であった。

各被験者のデータカットオフから最終登録被験者のデータカットオフまでに，重篤な有害事象が 3 名に 7 件（細胞遺伝学的異常，肺炎，菌血症，細菌性髄膜炎，栄養障害，くも膜下出血，脳出血）報告された。いずれも追跡期間中に発現した事象であったが，細胞遺伝学的異常の 1 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。

Table 5-4 投与期間中の重篤な有害事象（E1201 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=21 n (%)
合計	4 (19.0)
網膜剥離	1 (4.8)
腸炎	1 (4.8)
疼痛	1 (4.8)
食欲減退	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1- E1201 試験 Table 7-16-b

E1202 試験

治療期間中に重篤な有害事象の報告はなかった。

心電図 QT 延長のためエルトロンボパグが投与中止となった 1 名において，投与中止後 86 日目に Grade 3 の発熱性好中球減少症が重篤な有害事象として報告された。本事象とエルトロンボパグとの関連はなしと判断された。

5.4.2.2.2 外国試験（154 試験，133 試験，150 試験）

154 試験では，投与期間中に重篤な有害事象が 14 名（33%）に発現した（Table 5-5）。発熱性好中球減少症（6 名，14%）の発現率が最も高く，次いで敗血症及びウイルス感染（各 2 名，5%）の順であった。

Table 5-5 投与期間中の重篤な有害事象（154 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=43 n (%)
合計	14 (33)
発熱性好中球減少症	6 (14)
敗血症	2 (5)
ウイルス感染	2 (5)
腹部不快感	1 (2)
下腹部痛	1 (2)
貧血	1 (2)
再生不良性貧血	1 (2)
胆道仙痛	1 (2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2)
肺炎	1 (2)
敗血症性ショック	1 (2)
ブドウ球菌性敗血症	1 (2)
尿路感染	1 (2)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 3.0140

133 試験では，28 名中 8 名（29%）に 25 件の重篤な有害事象が発現したが，いずれもエルトロンボパグとの関連はなしと判断された。

150 試験では，62 名中 26 名（42%）に 53 件の重篤な有害事象が発現した。扁平上皮癌の 1 件は ATG / CsA 及びエルトロンボパグと関連ありと判断され，発疹の 1 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。

5.4.2.3 その他の重要な有害事象

本項では，その他の重要な有害事象として，投与中止に至った有害事象の概略を示す。投与中止に至った有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.5 項に示す。

5.4.2.3.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験では，Grade 3 の肝機能異常（ALT 上昇及び AST 上昇）が 1 名（4.8%）に発現し，治験実施計画書の肝機能検査値に関する投与中止基準に合致したことによりエルトロンボパグの投与を中止した。本事象はエルトロンボパグと関連ありと判断された。

E1202 試験では，Grade 2 の心電図 QT 延長が 1 名（10.0%）に発現し，治験実施計画書の投与中止基準に合致したことによりエルトロンボパグの投与を中止した。本事象はエルトロンボパグと関連なしと判断された。

5.4.2.3.2 外国試験（154 試験，133 試験，150 試験）

154 試験では，白内障（疑い），腹部不快感，ウイルス感染，急性 B 型肝炎，敗血症のため 5 名（12%）がエルトロンボパグの投与を中止した。2 名以上に発現した事象はなかった。

133 試験及び 150 試験では，short study summary に投与中止に至った有害事象に関する記載がなかった。

5.4.3 器官別又は症候群別有害事象の解析

臨床的に注目すべき有害事象として，2.7.4-1.1.2.2.1 項に示す事象を包括的に評価した。

すべての臨床的に注目すべき有害事象の詳細は 2.7.4-2.1.7 項に示し，本項では，肝胆道系事象，血栓塞栓事象，染色体異常及び血液悪性腫瘍について要約した。

5.4.3.1 肝胆道系事象

トランスアミナーゼの上昇及び間接ビリルビンの上昇は，エルトロンボパグの既知の有害事象として知られている。

5.4.3.1.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験

投与期間中に，肝胆道系の有害事象が 10 名（47.6%）に 15 件発現した。2 名以上に発現した事象は，肝機能異常（3 名，14.3%），高ビリルビン血症，血中 ALP 増加及び血中ビリルビン増加（各 2 名，9.5%）であった。Grade 3 の肝機能異常（1 名）が治験実施計画書の肝機能検査値に関する投与中止基準に合致し，エルトロンボパグの投与を中止した。15 件中 12 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。Grade 2 の高ビリルビン血症（1 件），Grade 2 の血中ビリルビン増加（1 件）及び Grade 1 の血中 ALP 増加（1 件）を除き，他の事象は データカットオフまでに回復した。また，Grade 1 の肝機能異常及び Grade 2 の高ビリルビン血症により投与を中断した 2 名，Grade 3 の肝機能異常により投与を中止した 1 名（上述の被験者）を除き，エルトロンボパグの投与量の調整を要した被験者はいなかった。

総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）を伴う ALT 又は AST の上昇（ULN の 3 倍超），総ビリルビン増加（ULN の 1.5 倍超）を認めた被験者はいなかった。

E1202 試験

治療期間中に，肝胆道系の有害事象が 7 名（70.0%）に 10 件発現した。2 名以上に発現した事象は，ALT 増加及び血中ビリルビン増加（各 3 名，30.0%）であった。いずれも Grade 1 又は 2 の事象であり，4 件がエルトロンボパグ投与前，6 件が投与後に発現した。投与後に発現した 6 件中 5 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。血中 ALP 増加の 1 件を除き，他の事象はデータカットオフまでに回復した。治験実施計画書の肝機能検査値に関する投与中止基準に合致した被験者はいなかった。

総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）を伴う ALT 又は AST の上昇（ULN の 3 倍超），及び総ビリルビン増加（ULN の 1.5 倍超）を認めた被験者はいなかった。

5.4.3.1.2 外国試験（154 試験，133 試験，150 試験）

154 試験

肝胆道系の有害事象が 16 名に発現した。13 名ではエルトロンボパグの投与量の調整は行われなかったが，2 名が肝機能検査値異常又は胆道仙痛のため休薬，1 名が急性 B 型肝炎のため投与が中止された。

トランスアミナーゼ上昇の多くは，肝機能検査値異常の既往又はベースライン時にトランスアミナーゼ上昇を認めた被験者において認められた。

総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）を伴う ALT 又は AST の上昇（ULN の 3 倍超）が 2 名に認められた。いずれも間接ビリルビンの上昇によるものであった。ALT 上昇（ULN の 5 倍超），あるいは ALT 及び AST の上昇（ULN の 5 倍超）が 4 名に認められた。いずれの被験者も組入れ時に ALT 及び／又は AST 上昇を認め，うち 1 名は試験期間中に急性 B 型肝炎と診断された。ALT 又は AST の上昇（ULN の 3 倍超）が 9 名に認められた。ULN の 1.5 倍超への総ビリルビン上昇は，いずれも間接ビリルビンの上昇によるものであった（直接ビリルビン分画 25%以下）。

133 試験，150 試験

データカットオフまでに肝胆道系の重篤な有害事象の報告はなかった。

5.4.3.2 血栓塞栓事象

5.4.3.2.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験では，データカットオフまでに血栓塞栓事象の報告はなかった。

E1202 試験では，治療期間中に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名に発現し，血栓塞栓事象として分類されたが，血栓症を示唆する他の所見の報告はなく，エルトロンボパグの投与量の調整を要することなく回復した。事象発現近傍の血小板数は 1000/μL であった。

5.4.3.2.2 外国試験（154 試験，133 試験，150 試験）

154 試験，133 試験及び 150 試験では，投与期間中に血栓塞栓事象の報告はなかった。

154 試験の 1 名において，エルトロンボパグ投与終了から 14 ヵ月後に深部静脈血栓症が重篤な有害事象として報告されたが，エルトロンボパグと関連なしと判断された。

150 試験の 1 名において，エルトロンボパグの投与前に急性心筋梗塞が重篤な有害事象として報告され，ATG と関連ありと判断された。

5.4.3.3 染色体異常

典型的な AA であっても全体の 4～11%に染色体異常が認められ，頻度の高い染色体異常としてはトリソミー8，モノソミー7，13 番染色体長腕欠失，6 番染色体の異常などが挙げられる。特に，モノソミー7 は MDS や AML 移行のリスクファクターであり予後は極めて不良である（参照ガイド）。このため，AA を対象とした国内外の試験では定期的に染色体検査を実施した。

5.4.3.3.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験では，エルトロンボパグの投与開始後，新たに 3 名に染色体異常が検出された。予後不良である 7 番染色体異常は検出されなかった。1 名は投与 13 週時点で血液学的反応が認められず投与中止となった非反応例であり，最終投与から 6 ヵ月後の染色体検査においてトリソミー8 が検出された。本事象は最終報告時点では正常核型に回復した。残りの 2 名では，投与 13 週時点で染色体異常（Y 染色体の部分欠失，46XY, inv(10)(p13q24)）が検出されたが，いずれも有害事象とは判断されなかった。Y 染色体異常を認めた 1 名は反応例であったが，治験担当医師の判断により最終的にエルトロンボパグの投与が中止された。他の 1 名は，染色体異常（46XY, inv(10)(p13q24)）発現後も投与が継続されたが，その後の検査において同様の異常は認められていない。

E1202 試験では，データカットオフまでに染色体異常の報告はなかった。

5.4.3.3.2 外国試験（154 試験，133 試験，150 試験）

154 試験

SAA 患者における染色体異常の発現率と一致して，ベースライン時点で 3 名（7%）に染色体異常が検出された。エルトロンボパグの投与開始後，新たに 8 名（19%）に染色体異常が検出された。 染色体異常を認めた被験者の多くは，主要評価時点（投与 12～16 週）で血液学的反応が得られず投与中止となった非反応例であった。8 名中 5 名に 7 番染色体の構造異常又は数的異常が検出されたが，いずれの被験者も主要評価時点には効果が認められず，同時点の染色体検査において異常が確認された。また，他の非反応例（1 名）において，主要評価時点でトリソミー8 が検出された。反応例（2 名）においても投与開始 9 ヵ月が経過した後に 13 番染色体欠失が検出された。染色体異常が検出された 8 名中 3 名は MDS と考えられた（詳細は 5.4.3.4 項参照）。

133 試験

ベースライン時点で 2 名（7%）に染色体異常が検出された。エルトロンボパグの投与開始 3 ヵ月後，新たに 4 名（14%）に染色体異常が検出された。4 名中 3 名は染色体異常（7 番，6 番，13 番染色体異常）のためエルトロンボパグの投与を中止した。Y 染色体異常を認めた他の 1 名はエルトロンボパグの投与は継続された。データカットオフ時点で，投与 6 ヵ月時の評価及び Extension パートにおいて新たな染色体異常は認められていない。

150 試験

4 名（6%）に染色体異常が検出された。2 名は治療 3 ヵ月時の評価において 7 番又は 13 番染色体異常が検出され，残りの 2 名はエルトロンボパグの最終投与から 3 ヵ月後又は 2 年後に染色体異常が検出された。

5.4.3.4 血液悪性腫瘍

AA の一部の患者は経過観察中に MDS や AML に移行することが知られている（参照ガイド）。

5.4.3.4.1 国内試験（E1201 試験，E1202 試験）

E1201 試験及び E1202 試験では，MDS を含む血液悪性腫瘍への移行は認められなかった。

E1201 試験の 2 名において，治験担当医師によりいったん MDS と判定されたが，骨髄標本の再評価が行われた結果，最終的には MDS と診断すべき明らかな形態学的な変化ではないと結論された。

5.4.3.4.2 外国試験（154 試験，133 試験，150 試験）

154 試験

AA 患者におけるクローン進化のリスクを反映して，1 名がエルトロンボパグの投与前に低形成 MDS に診断名が変更された。エルトロンボパグの投与開始後，3 名が MDS と診断された。ベースライン時点で異形成を認めた 1 名は主要評価時点（投与 12～16 週時点）でモノソミー7 が検出され，エルトロンボパグの投与終了 6 ヵ月が経過した後に MDS / AML のため死亡した。また，1 名は主要評価時点で異形成や末梢血の血球数の悪化を認めなかったものの，モノソミー7 が検出されたことにより MDS と診断された。本被験者には骨髄移植が施行された。その他，血液学的反応を 13 ヵ月間認めた 1 名では 5%未満の環状鉄芽球を伴う 13 番染色体欠失が検出され，骨髄移植が施行された。

133 試験

エルトロンボパグ投与開始後， 1 名が白血病に移行した。本被験者のベースライン時の染色体分析は増殖不良であった。本被験者は，エルトロンボパグの最終投与から約 1 ヵ月後に導入化学療法後の敗血症のため死亡した。

150 試験

モノソミー7，異形成及び芽球増加を認め MDS と診断された 1 名が，エルトロンボパグの最終投与から約 2 年後に施行された骨髄移植後の AML の再発のため死亡した。

5.5 臨床検査及びその他の検査

臨床検査及び骨髄線維化の検査の詳細は 2.7.4-3 項に示し，以下に概略を示す。

5.5.1 血液学的検査

E1201 試験及び E1202 試験において，検討したパラメータの Grade の変化は AA 患者の経過中あるいは ATG / CsA 治療時によくみられる変化であった。また，外国 154 試験においても E1201 試験と同様の結果であった。

5.5.2 血液生化学的検査

E1201 試験及び E1202 試験において，検討したパラメータの Grade の変化のほとんどが Grade 1 又は 2 への変化であった。肝機能検査値の上昇が一部の被験者に認められたが，肝機能検査値に関する中止基準に合致し治験中止となった E1201 試験の 1 名を除き，臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，外国 154 試験においてもほとんどが Grade 1 又は 2 への Grade の変化であり，Grade 4 への悪化は認められていない。

5.5.3 その他の検査（骨髄線維化）

エルトロンボパグを含むトロンボポエチン受容体作動薬には，骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性がある。国内 2 試験では，European Consensus Scale（ECS）及び Bauermeister Scale を用いて骨髄線維化を評価した。

E1201 試験及び E1202 試験では，線維化グレードの悪化がそれぞれ 3 名及び 2 名に認められたが，いずれも治験担当医師により有害事象とは判断されなかった。

5.6 バイタルサイン，心電図

バイタルサイン及び心電図の詳細は 2.7.4-4 項に示し，以下に概略を示す。

5.6.1 バイタルサイン

E1201 試験及び E1202 試験で臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

5.6.2 心電図

E1201 試験では，臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった。

E1202 試験では，1 名に心電図 QT 延長が認められ，治験実施計画書の中止基準（QTcF のベースラインからの変化量 > 60 msec）に合致したため，Day 149 にエルトロンボパグの投与を中止した。本事象はエルトロンボパグと関連なしと判断され，発現から 19 日後に回復した。

5.7 特別な患者集団での安全性

5.7.1 部分集団での検討

国内 2 試験（E1201 試験，E1202 試験）では，全有害事象発現率について，背景因子別の部分集団解析を実施した。部分集団での検討の詳細は 2.7.4-5.1 項に示す。

いずれの試験も被験者数が少なく十分な検討には至らなかったが，部分集団間の結果において特記すべき明らかな差は認められなかった。また，外国 154 試験においても部分集団間の全有害事象発現率は安全性評価対象の結果と類似していた。

- E1201 試験
  - 年齢別，性別，CsA の併用の有無別の全有害事象発現率はいずれも 100%であり，部分集団間で差は認められなかった。65 歳以上で 2 名以上に発現した有害事象はなく，65 歳未満で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎，蕁麻疹，上腹部痛，腸炎，発熱，肝機能異常，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加，食欲減退，紫斑であった。また，男性で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎，発熱，血中 ALP 増加，血中クレアチニン増加であり，女性では鼻咽頭炎，上腹部痛，肝機能異常，高ビリルビン血症，食欲減退であった。CsA 併用例で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎であり，CsA 非併用例で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎，肝機能異常，蕁麻疹，消化不良，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加，食欲減退，紫斑であった。
- E1202 試験
  - 65 歳以上の被験者が 1 名のため十分な検討には至らなかったものの，年齢別，性別，重症度別の全有害事象発現率はいずれも 100%であり，部分集団間で明らかな差は認められなかった。男性で 2 名以上に発現した有害事象は頭痛，筋肉痛であり，女性では悪心，発熱，浮腫，便秘，消化不良，口内炎，嘔吐，ALT 増加，血中ビリルビン増加，高血糖，骨痛，不眠症，発疹であった。また，非重症例で 2 名以上に発現した有害事象は浮腫及び便秘，高血糖，発疹であり，重症例では悪心，発熱，血中ビリルビン増加，頭痛，ALT 増加，筋肉痛，腎機能障害，慢性胃炎，消化不良であった。

5.8 中止した試験及び実施中の試験

評価資料及び参考資料とした試験において，安全性の懸念事項のため中止となった試験はない。本承認申請時点で，E1201 試験，E1202 試験，154 試験，133 試験，150 試験が継続中である。

5.9 市販後の使用経験及び公表データに基づく安全性

5.9.1 市販後の使用経験

エルトロンボパグは，慢性 ITP の治療薬として 2008 年 11 月 20 日に米国で初めて承認された。2016 年 9 月 30 日現在，慢性 ITP，C 型肝炎ウイルス感染に伴う血小板減少症，重症再生不良性貧血に対する治療薬として，世界 70 ヵ国以上で承認されている。また，米国では，小児（1 歳以上）の慢性 ITP でも承認されている。一方，国内においては，2010 年 10 月に，慢性 ITP を効能又は効果として承認されている。

市販後の経験として，2010 年 3 月 11 日から 2016 年 9 月 30 日までに収集された安全性情報が定期的安全性最新報告（PSUR）1～7，定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）/ EU PSUR，PSUR 01Oct2015 to 30Sep2016 で評価されている。

推定患者数

各用量の販売量から推定すると，2016 年 9 月 30 日までに，約 76568 人・年に使用されたものと考える。

外国での医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）の概要

2008 年 11 月 20 日から 2015 年 9 月 30 日までの市販後の使用経験を踏まえ， ノバルティスファーマ社が策定した最新の Risk Management Plan（RMP） Version 4 では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク：肝毒性，肝代償不全，血栓塞栓症，治療後の血小板減少症の再発，白内障，C 型肝炎ウイルス関連血小板減少症における網膜出血
- 重要な潜在的リスク：急性腎不全を伴う血栓性微小血管症，重症再生不良性貧血における細胞遺伝学的異常，血液悪性腫瘍，C 型肝炎ウイルス関連血小板減少症における QT/QTc 間隔延長，腎尿細管毒性，血液学的変化，骨内膜過骨症

PSUR の要約

2015 年 10 月 1 日から 2016 年 9 月 30 日までの期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可に至ったものはなかった。PSUR での検討の結果，新たな安全性の懸念は特定されておらず，本剤のリスク/ベネフィットの評価に変更はなかった。

5.9.2 公表データ

本承認申請後に NEJM に公表された 150 試験の成績を 4.7 項に要約した。

5.10 安全性に関するその他の事項

5.10.1 過量投与

評価資料及び参考資料とした試験では，過量投与に関する報告はなかった。

化学療法により誘発される血小板減少症に対する臨床試験では，エルトロンボパグ 5000 mg の過量投与された 1 名が報告されている。有害事象として，軽度の発疹，一過性の徐脈，疲労，AST 上昇（ULN の 1.6 倍），ALT 上昇（ULN の 3.9 倍），総ビリルビン増加（ULN の 2.4 倍）が認められ，血小板数は 929000/μL まで増加した。すべての事象は後遺症もなく処置後に回復した。

5.10.2 乱用を誘発する可能性

エルトロンボパグの薬物乱用の可能性を示唆する所見はみられていない。また，薬物乱用に関する試験は実施していない。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象

投与終了後の血小板減少症及び再発は報告されておらず，離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

5.10.4 妊娠，出産，及び授乳

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。妊婦に対するエルトロンボパグの影響は不明であることから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみエルトロンボパグを投与することを現行の添付文書で注意喚起している。

また，授乳時の使用に関する報告は得られてない。

エルトロンボパグのヒト乳汁への移行は不明であることから，授乳中の婦人は投与を避けることが望ましく，やむを得ず投与する場合には，授乳を避けさせることを現行の添付文書で注意喚起している。

5.10.5 E1202 試験の 52 週解析の成績

主要解析（26 週解析）に加えて実施した 52 週解析の安全性成績を以下に要約し，詳細を 2.7.4-5.9 項に提示した。

52 週解析の安全性成績は 26 週解析の結果と同様であり，長期投与による新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。

- 治療期間中に比較的よくみられた有害事象の種類や重症度は，26 週解析の結果と大きな違いはなかった。また，治療時期別の有害事象の発現率では，長期投与により発現率が高くなる傾向は認められなかった。
- 全体としてエルトロンボパグの副作用により投与を中止した被験者はなく，エルトロンボパグの忍容性は良好であった。
- 52 週解析の最終被験者のデータカットオフまでに死亡例の報告はなく，重篤な有害事象が 4 名に 7 件発現した。うち 2 名での 2 件が治療 26 週以降の治療期間中に発現したが，いずれの事象もエルトロンボパグと関連なしと判断された。
- 治療 26 週以降に新たに肝胆道系の有害事象及び DILI の基準に合致する臨床検査値異常は認められなかった。
- 26 週解析と同様，血栓塞栓事象，白内障，MDS 又は AML への移行，投与終了後の血小板減少症も認められなかった。
- 治療 26 週までに報告はなかったが，治療 26 週以降に染色体異常が 1 名に報告された。当該染色体異常は治験担当医師により有害事象とは判断されなかった。

5.11 安全性の結論

国内第 II/III 相試験（E1201 試験及び E1202 試験，評価資料）の結果から，エルトロンボパグは難治性 AA 患者に対する投与，未治療 AA 患者におけるウサギ ATG /CsA との併用投与において忍容性は良好であり，新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。

- 日本人 AA 患者に対するエルトロンボパグの忍容性は良好であった。
  - 難治性 AA 患者に対するエルトロンボパグ 100 mg / 日までの忍容性は良好であった。副作用により投与を中止した被験者は Grade 3 の肝機能異常を認めた 1 名のみであり，他のすべての被験者は 1 日最大投与量の 100 mg まで増量された。
  - 未治療 AA 患者に対するエルトロンボパグ 75 mg / 日までの忍容性は良好であり，エルトロンボパグの副作用により投与を中止した被験者はいなかった。
- 日本人 AA 患者で比較的よくみられた有害事象は，エルトロンボパグの既存の安全性プロファイル，AA 患者の経過中あるいは治療中によくみられる所見と同様であった。
  - 難治性 AA 患者に対する投与において，比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（8 名，38.1%），肝機能異常，蕁麻疹（各 3 名，14.3%）であった。Grade 1 又は 2 の事象が多く，2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は蕁麻疹のみであった。
  - 未治療 AA 患者に対する ATG / CsA との併用投与において，比較的よくみられた有害事象は悪心（6 名，60.0%），浮腫，発熱（各 4 名，40.0%）であった。Grade 1 又は 2 の事象が多く，2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった。
- 細胞遺伝学的異常の 1 名を除き，エルトロンボパグと関連ありと判断された重篤な有害事象の発現はなかった。
  - 難治性 AA 患者に対する投与において，投与期間中に重篤な有害事象が 4 名（19.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，いずれもエルトロンボパグと関連なしと判断された。データカットオフ以降（いずれも追跡期間中）に重篤な有害事象が 3 名に 7 件報告された。そのうち細胞遺伝学的異常（1 名）がエルトロンボパグと関連ありと判断された。
  - 未治療 AA 患者に対する ATG / CsA との併用投与において，投与期間中に重篤な有害事象は認められなかった。
- エルトロンボパグの特定されたリスクである肝胆道系事象が認められたが，ほとんどの事象は投与中あるいは減量又は休薬により回復しており，十分管理可能であった。
  - 難治性 AA 患者に対する投与において，肝胆道系事象が 10 名（47.6 %）に 15 件認められたが，Grade 2 の高ビリルビン血症（1 件），Grade 2 の血中ビリルビン増加（1 件）及び Grade 1 の血中 ALP 増加（1 件）を除き，他の事象はデータカットオフまでに回復した。1 名が肝機能検査値に関する中止基準に合致したため投与中止となったが，投与中止後には事象は回復した。

- 未治療 AA 患者に対する ATG / CsA との併用投与において，肝胆道系事象が 7 名（70.0%）に 10 件認められたが，いずれも Grade 1 又は 2 の事象であり，血中 ALP 増加の 1 件を除き，他の事象はデータカットオフまでに回復した。

- いずれの試験でもデータカットオフまでに死亡の報告はなく，血栓塞栓事象，白内障，MDS 又は AML への移行，投与終了後の血小板減少症も認められていない。
- 染色体異常が計 3 名に認められたが，AA 患者における染色体異常の出現リスクを増加させる明らかなエビデンスは認められなかった。
  - 難治性 AA 患者に対する投与において，染色体異常が計 3 名に出現した。トリソミー8 を認めた 1 名が有害事象として報告されたが，投与中止後には正常核型に回復した。
  - 未治療 AA 患者に対する ATG / CsA との併用投与において，染色体異常は認められていない。
- E1202 試験の 52 週解析の結果，エルトロンボパグの日本人未治療 AA 患者に対するウサギ ATG / CsA との併用において，安全性プロファイルは主要解析（26 週解析）の結果と同様であり，長期投与による新たな安全性の懸念となる事象は認められなかった。重篤な有害事象が 4 名に 7 件（治療期間中の事象は 2 件）発現したが，いずれの事象もエルトロンボパグとの関連はなしと判断された。また，染色体異常が 1 名に認められたが，治験担当医師は有害事象とは判断しなかった。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 ベネフィットの要約

国内第 II/III 相試験（E1201 試験，E1202 試験）及び外国 154 試験の成績により，エルトロンボパグの AA 患者に対する以下のベネフィットが示された。

エルトロンボパグは難治性再生不良性貧血の日本人患者の汎血球減少を改善する

E1201 試験では，エルトロンボパグを投与することにより，他に治療選択肢がない難治性 AA 患者の 47.6%（21 名中 10 名）に 1 系統以上の血球改善効果を示した。また，投与継続により血球改善効果のさらなる向上を認め，投与 52 週時点では反応例の 10 名中 4 名に 3 系統の血球改善を認めた。この結果は，外国 154 試験において，免疫抑制療法に抵抗性の SAA 患者を対象とした試験の結果と同様であった。

エルトロンボパグはウサギ ATG /CsA との併用において，未治療再生不良性貧血の日本人患者の奏効率を向上させる

E1202 試験では，ウサギ ATG / CsA とエルトロンボパグの併用により 7 割の被験者に奏効が得られた。この結果は，ウサギ ATG / CsA の公表論文に基づく奏効率（概ね 50%）比べて高い結果であった。微少 PNH 血球が検出される例では，免疫抑制療法が奏効しやすいことが知られてい

るが（参照ガイド），部分集団解析の結果では微少 PNH 型血球の有無にかかわらず治療効果が示された。治療開始 3 ヵ月（14 週）時点の奏効率は 20%と低かったが，治療 6 ヵ月までに奏効を認めた被験者については，少なくとも治療 14 週までに好中球数，網赤血球数が増加し，造血の回復傾向が示された。

エルトロンボパグは再生不良性貧血患者の輸血依存状態を解消する

E1201 試験では，エルトロンボパグを投与することにより輸血依存性の患者の 7 割以上 で輸血量の減少が可能であった。また，血小板輸血依存であった 6 名中 4 名が非依存（輸血非依存状態が 28 日間以上持続）となり，赤血球輸血依存であった 19 名中 9 名が非依存（輸血非依存状態が 56 日間以上持続）となった。この結果は，外国 154 試験において，免疫抑制療法に不応の SAA 患者を対象とした試験の結果と同様であった。

E1202 試験では，ウサギ ATG / CsA とエルトロンボパグの併用により輸血依存性の患者の 7 割以上 で輸血量の減少が可能であった。また，血小板輸血依存であった 8 名中 5 名が非依存（輸血非依存状態が 28 日間以上持続）となり，赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名が非依存（輸血非依存状態が 56 日間以上持続）となった。

エルトロンボパグによる造血改善効果は長期間にわたり持続する

E1201 試験では，エルトロンボパグによる血液学的反応に持続性が認められ，反応例における効果持続期間の中央値は 9.12 ヵ月であった。また，投与 52 週までに明らかな再発は認められていない。データカットオフ時点で 8 名が Extension パートにて観察を継続中であり，効果持続期間はさらに延長する可能性が高い。この結果は，外国 154 試験において，免疫抑制療法に抵抗性の SAA 患者を対象とした試験の結果と概ね類似していた。さらに，外国 154 試験では 3 系統の造血改善を認めた被験者（5 名）において，エルトロンボパグの漸減中止後も効果の持続が認められている（フォローアップ期間の中央値は 20.6 ヵ月）。

E1202 試験では，治療 26 週までに奏効を認めた被験者における効果持続期間の中央値は 2.33 ヵ月であり，治療 26 週までに再発も認められていない。奏効例はすべて Extension パートに移行した。治療 26 週までに奏効を認めた 7 名中 6 名は治療 52 週時点でも治療効果が持続しており，52 週解析のデータカットオフ時点での効果持続期間の中央値は 8.31 ヵ月であった。

エルトロンボパグは再生不良性貧血患者の骨髄細胞密度を正常化させる

154 試験では，ベースライン時点で反応例の多く（88%）は骨髄低形成であった。Extension パート期間中に 6 名がエルトロンボパグ投与開始の約 2 年後［中央値で 548.5（274～812）日］に正形成髄となり，他の 6 名でも骨髄細胞密度のベースラインからの改善が認められた。5 名では骨髄細胞密度に変化は認められなかった。エルトロンボパグの漸減中止後，正形成髄への改善を認めた 2 名が徐々に低形成になったが，いずれも 3 系統の造血改善は持続していた。

エルトロンボパグは経口剤であり，外来診療において利便性の高い薬剤である

造血刺激による AA の治療は，骨髄微小環境の造血前駆細胞や造血幹細胞を刺激する必要があるため治療には長期を要する。このため，経口投与可能なエルトロンボパグは AA の治療に対して利便性の高い薬剤である。

6.2 リスクの要約，並びにリスクに関する未解決の問題点

国内第 II/III 相試験（E1201 試験及び E1202 試験）の結果から，日本人 AA 患者に対するエルトロンボパグの忍容性は良好であり，比較的よくみられた有害事象はエルトロンボパグの既存の安全性プロファイル，若しくは AA 患者の経過中あるいは治療中によくみられる所見と同様であった。また，有害事象の多くは Grade 1 又は 2 の事象であり，各試験において複数例に発現した Grade 3 以上の有害事象は E1201 試験でみられた蕁麻疹のみであった。

エルトロンボパグの特定されたリスクである肝胆道系事象が国内 2 試験において認められたが，ほとんどの事象は投与中あるいは休薬又は減量により回復していることから，現行の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の記載のとおり，定期的に肝機能検査を実施することにより十分管理可能と考えられた。

細胞形態に異常を認めない典型的な AA であっても全体の 4～11%に染色体異常が認められる。また，頻度の高い染色体異常としてはトリソミー8，モノソミー7，13 番染色体長腕欠失，6 番染色体の異常などが挙げられる（参照ガイド）。特に 7 番染色体異常は難治性の AML に移行するリスクが高いため，異常クローンの割合が少ない早期に同種造血幹細胞移植を行う必要がある。

国内 2 試験のうち，E1201 試験において計 3 名に染色体異常（トリソミー8，Y 染色体部分欠失，46XY, inv(10)(p13q24)）が出現したが，非反応例で出現したトリソミー8 のみが有害事象として報告された。また，E1202 試験において 1 名（再発した被験者の投与中止時）に染色体異常（46, XX, del(6) (q?) [2]/ 46, XX [18]）が出現したが，有害事象とは判断されなかった。いずれの試験でも 7 番染色体異常は認められていない。また，外国 3 試験においても 6～19%の被験者に新たな染色体異常が検出されたが，公表論文における SAA 患者での染色体異常の発現頻度（約 10～20%）と同程度であった（Maciejewski et al. 2002, Scheinberg et al. 2011, Scheinberg and Young 2012）。

国内外の試験の結果から，エルトロンボパグが染色体異常の出現や MDS 又は AML への進展を誘発するエビデンスはないが，染色体異常出現例においてエルトロンボパグを継続使用した経験が少ないことから，添付文書に「新たな染色体異常が認められた場合には本剤の投与中止を考慮する」旨を記載し，注意喚起を行う予定である。

6.3 推奨する使用法

日本人 AA 患者におけるエルトロンボパグの推奨用法・用量（案）は，E1201 試験及び E1202 試験の成績に基づき以下のとおり設定した。また，用法及び用量（案）の設定根拠の詳細は（1.8.2）に示す。

既存治療が効果不十分又は不適当な場合	通常，成人には，エルトロンボパグとして初回投与量 25 mg を 1 日 1 回，食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお，血小板数に応じて適宜増減する。また，1 日最大投与量は 100 mg とする。
抗胸腺細胞グロブリンと併用する場合	通常，成人には，エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回，食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお，血小板数に応じて適宜減量する。

6.4 総合的なベネフィットとリスク

移植非適応の難治性（治療抵抗性，再発，ATG 療法を受けられない患者を含む）の AA 患者に対する治療は輸血療法が中心となるが，輸血には一定のリスクを伴うため代替治療の確立が実地医療の場で求められている。一方，移植非適応の未治療 AA 患者に対する標準治療は ATG / CsA であるが，ATG 治療による血小板低下のコントロールに加え，現在使用可能なウサギ ATG / CsA の治療効果を向上し得る薬剤の開発が求められている。

国内 2 試験の結果から，エルトロンボパグは日本人 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，輸血依存状態を解消する明らかなエビデンスが示されており，特に他の治療選択肢のない難治性 AA 患者の QOL を著しく改善し得る薬剤であると言える。日本人 AA 患者に対する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。既存の特定されたリスクである肝胆道系事象についても，現行の添付文書に記載されている定期的な肝機能検査を実施することにより十分管理可能であった。

以上のことから，エルトロンボパグは従来の免疫抑制療法のような AA の免疫病態に即した治療とは異なり，未分化な造血幹細胞に作用し造血を促進させるという新しい作用機序をもつ薬剤であり，日本人 AA 患者において，エルトロンボパグのベネフィットはリスクを確実に上回ると考える。

7 参考文献

[Afable MG 2nd, Shaik M, Sugimoto Y, et al. (2011)] Efficacy of Rabbit Anti-Thymocyte Globulin In Severe Aplastic Anemia. Haematologica; 96(9):1269-75.

[Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, et al. (1996)] Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietic receptor c-Mpl. Blood; 87:2162-70.

[Atta EH, Dias DS, Marra VL, et al. (2010)] Comparison between horse and rabbit antithymocyte globulin as first-line treatment for patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. Ann Hematol; 89:851-9.

[Emmons RV, Reid DM, Cohen RL, et al. (1996)] Human Thrombopoietin Levels are High When Thrombocytopenia Is Due to Megakaryocyte Deficiency and Low When Due to Increased Platelet Destruction. Blood; 87:4068-71.

[Erickson-Miller CL, Kirchner J, Aivado M, et al. (2010)] Reduced proliferation of non-megakaryocytic acute myelogenous leukemia and other leukemia and lymphoma cell lines in response to eltrombopag. Leuk Res; 34:1224-31.

[Folman CC, de Jong SM, de Haas M, et al. (2001)] Analysis of the kinetics of TPO uptake during platelet transfusion. Transfusion; 41:517-21.

[Geddis AE (2011)] Congenital Amegakaryocytic Thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer; 57:199-203.

[Kao SY, Xu W, Brandwein JM, et al. (2008)] Outcomes of older patients (≥60 years) with acquired aplastic anaemia treated with immunosuppressive therapy. Br J Haematol; 143:738-43.

[Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. (2002)] Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immnosuppressive therapy in children. Blood; 100:786-90.

[Li X, Shi J, Ge M, et al. (2013)] Outcomes of Optimized over Standard Protocol of Rabbit Antithymocyte Globulin for Severe Aplastic Anemia: A Single-Center Experience. PLoS One; 8(3):e56648.

[Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. (2007)] Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Haematologica; 92(1):11-8.

[Maciejewski JP, Risitano A, Sloand EM, et al. (2002)] Distinct clinical outcomes for cytogenetic abnormalities evolving from aplastic anemia. Blood; 99(9):3129-35.

[Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. (2009)] Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol; 147:43-70.

[Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. (2012)] Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood; 119:5391-6.

[Methia N, Louache F, Vainchenker W, et al. (1993)] Oligodeoxynucleotides Antisense to the Proto-oncogene c-*mpl* Specifically Inhibit In Vitro Megakaryocytopoiesis. Blood; 82:1395-401.

[Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, et al. (2009)] Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. Int J Hematol; 89:409-13.

[Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. (2012)] Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med; 367:11-9.

[Qian H, Buza-Vidas N, Hyland CD, et al. (2007)] Critical Role of Thrombopoietin in Maintaining Adult Quiescent Hematopoietic Stem Cells. Cell Stem Cell; 1:671-84.

[Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. (2006)] Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. Br J Haematol ; 133:606-11.

[Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. (2009)] Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. Haematologica; 94:348-54.

[Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. (2011)] Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. N Engl J Med; 365:430-8.

[Scheinberg P and Young NS (2012)] How I treat acquired aplastic anemia. Blood; 120(6):1185-96.

[Shin SH, Yoon JH, Yahng SA, et al. (2013)] The efficacy of rabbit antithymocyte globulin with cyclosporine in comparison to horse antithymocyte globulin as a first-line treatment in adult patients with severe aplastic anemia: a single-center retrospective study. Ann Hematol; 92(6):817-24.

[Sun H, Tsai Y, Nowak I, et al. (2012)] Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, enhances human umbilical cord blood hematopoietic stem/primitive progenitor cell expansion and promotes multi-lineage hematopoiesis. Stem Cell Res; 9:77-86.

[Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al. (2011)] A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood; 117:4434-41.

[Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. (2017)] Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med; 376:1540-50.

[Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, et al. (1994)] In Vitro Megakaryocytopoietic and Thrombopoietic Activity of c-mpl Ligand (TPO) on Purified Murine Hematopoietic Stem Cells. Blood; 84:4045-52.

[石山謙 (2016)] 特発性再生不良性貧血における免疫学的病態. 臨床血液; 57(5):525-30.

[上田恭典 (2010)] 第 72 回日本血液学会学術集会 教育講演 基本シリーズ S-9 出血性疾患の病態と管理 血液疾患における血小板輸血療法:適応およびトリガーポイント. 臨床血液; 51(10):203-10.

臼杵憲祐 (2011) 第 5 章 管理・治療 免疫抑制療法. In: 小澤敬也, editor. 新しい診断と治療の ABC 72 血液 8 再生不良性貧血. 東京:最新医学社; 108-19. (available upon request)

大橋春彦 (2011) 第 5 章 管理・治療 経過・予後. In: 小澤敬也, editor. 新しい診断と治療の ABC 72 血液 8 再生不良性貧血. 東京:最新医学社; 184-9. (available upon request)

[厚生労働省 (2012a)]「血液製剤の使用指針」(改定版) 平成 17 年 9 月(平成 26 年 11 月一部改正). 厚生労働省医薬食品局血液対策課.

[厚生労働省 (2012b)]「輸血療法の実施に関する指針」(改定版) 平成 17 年 9 月(平成 26 年 11 月一部改正). 厚生労働省医薬食品局血液対策課.

[再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ (2014)] 再生不良性貧血診療の参照ガイド, 平成 26 年度改訂版.

[島田直樹 (2015)] 重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因. In: 黒川峰夫, editor. 平成 26 年度 総括・分担研究報告書: 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究; 130-4.

杉田稔 (2011) 第 1 章 概念・定義と疫学 疫学. In: 小澤敬也, editor. 新しい診断と治療の ABC 72 血液 8 再生不良性貧血. 東京:最新医学社; 23-30. (available upon request)

檀和夫 (2011) 第 5 章 管理・治療 治療方針と患者管理. In: 小澤敬也, editor. 新しい診断と治療の ABC 72 血液 8 再生不良性貧血. 東京:最新医学社; 101-7. (available upon request)

[中尾眞二 (2012)] 特集 骨髄不全症候群(特発性造血障害):診療と治療の進歩; I.骨髄不全の病因と病態; 1.再生不良性貧血. 日内会誌; 101:1882-90.

[長井一浩, 上平憲, 大戸斉 (2009)] 特集 出血性疾患:診断と治療の進歩; IV.後天性疾患の診断と治療; 5.適切な血小板輸血・FFP 輸注療法. 日内会誌; 98:1655-61.

藤井康彦 (2015) 第 VI 章 輸血 4 .輸血の合併症:感染症，TRALI，鉄過剰症など. In: 日本血液学会, editor. 血液専門医テキスト 改訂第 2 版. 東京:南江堂; 124-7. (available upon request)

[山﨑宏人 (2016)] 特集 臨床血液学 最新情報と今後の展望 2016（赤血球系疾患）:再生不良性貧血. 臨床血液; 57(2):91-7.