

審議結果報告書

平成 29 年 8 月 10 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] レボレード錠12.5 mg、同錠25 mg
[一般名] エルトロンボパグ オラミン
[申請者名] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日

[審議結果]

平成 29 年 8 月 1 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[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。

審査報告書

平成 29 年 7 月 20 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名] エルトロンボパグ オラミン
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日
[剤形・含量] 1 錠中にエルトロンボパグ オラミンをエルトロンボパグとして 12.5 mg 及び 25 mg 含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (28 薬) 第 391 号、平成 28 年 11 月 24 日付け薬生審査発 1124 第 6 号)
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の再生不良性貧血に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
2. 再生不良性貧血

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合

通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5 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、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50 mg とする。

2. 再生不良性貧血の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、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、患者の状態に応じて適宜減量する。

既存治療で効果不十分な場合

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、患者の状態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。

(下線部追加)

[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。

審査報告(1)

平成29年6月16日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一般名] エルトロンボパグ オラミン
[申請者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成28年11月30日
[剤形・含量] 1錠中にエルトロンボパグ オラミンをエルトロンボパグとして12.5 mg及び25 mg含有する錠剤

[申請時の効能又は効果]

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
2. 再生不良性貧血

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量]

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合

通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量12.5 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、症状に応じて適宜増減する。また、1日最大投与量は50 mgとする。

2. 再生不良性貧血の場合

既存治療が効果不十分又は不適當な場合

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。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AA	Aplastic anemia	再生不良性貧血
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
AML	Acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
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
ATG/CsA	Anti-thymocyte globulin/ ciclosporin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンとシクロスポリンの併用
AUC _{0-inf}	Area under concentration-time curve up to infinity	0 から無限大までの濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-τ}	Area under concentration-time curve during dose interval	定常状態に達した後の一投与間隔内の濃度-時間曲線下面積
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CR	Complete response	—
CsA	Ciclosporin	シクロスポリン
E1201 試験	—	国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 CETB115E1201)
E1202 試験	—	国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 CETB115E1202)
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
γ-GTP	γ-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
NR	No response	—
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1	有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症

PR	Partial response	—
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 法で補正した QT 間隔
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
UGT1A1	UDP(uridine diphosphate)-glucuronosyltransferase 1A1	UDP グルクロン酸転移酵素 1A1
ULN	Upper limit normal	基準値上限
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016	—	再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016 改訂 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班)
本薬	—	エルトロンボパグ オラミン

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

再生不良性貧血（以下、「AA」）は、末梢血における汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする骨髄不全症候群の1つであり、主な症状は労作時の息切れ、動悸及びめまい等の貧血症状並びに皮下出血斑、歯肉出血及び鼻出血等の出血症状である。

AA の治療は年齢、重症度、ドナーの有無及び免疫抑制療法に対する反応性等により決定される。40歳未満でヒト白血球抗原（以下、「HLA」）一致同胞ドナーを有するやや重症以上の AA 患者では骨髄移植が第一選択の治療とされているが、40歳以上やドナーが得られない場合等には移植非適応となる（再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016）。移植非適応でやや重症以上の AA 患者に対しては抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（以下、「ATG」）とシクロスポリン（以下、「CsA」）の併用（以下、「ATG/CsA」）療法が標準療法として用いられているが、より治療効果の高い治療法が医療現場で要望されている。また、ATG/CsA 治療で効果不十分又は不適当な AA 患者に対する治療は輸血療法が中心であるが、輸血には感染症や血小板輸血に対する不応性等を招くリスクが伴うため、代替治療が必要とされている。

エルトロンボパグ オラミン（以下、「本薬」）はトロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体作動薬であり、巨核球及び骨髄前駆細胞に存在する TPO 受容体との相互作用を介して巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる（Stem Cell Res 9: 77-86, 2012）。本薬は本邦では 2010 年 10 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果で承認されている。TPO 受容体は血小板・巨核球系細胞だけでなく造血幹細胞や他の系統の前駆細胞にも発現していること（Blood 87: 2162-2170, 1996）等から、米国国立衛生研究所（NIH）は ATG/CsA 治療抵抗性の重症 AA 患者を対象とした臨床試験（NIH 09-H-0154 試験）を実施し、本薬が造血促進作用を有することを報告している（N Engl J Med 367: 11-19, 2012）。

今般、申請者は、既存治療で効果不十分な AA 患者及び ATG 未治療 AA 患者を対象とした 2 つの国内第 II/III 相試験（CETB115E1201 試験及び CETB115E1202 試験）において、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、本薬の免疫抑制療法抵抗性の重症 AA の適応は米国で 2014 年 8 月に、欧州で 2015 年 9 月に承認され、2017 年 6 月現在、30 カ国以上で承認されている。また、本薬は「再生不良性貧血」を予定される効能・効果として、平成 28 年 11 月 24 日付けで希少疾病用医薬品に指定（指定番号（28 薬）第 391 号）されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、本薬はヒト及びチンパンジー TPO 受容体のみの特異性を示すこと¹⁾、チンパンジーの AA モデルは報告されておらず確立していないこと等から、新たな試験成績は提出されていない。なお、TPO 受容体は骨髄造血幹細胞や前駆細胞に発現が認められていること（Blood 87: 2162-2170, 1996）、TPO の造血刺激作用を示唆する報告があること（Blood 84: 4045-4052, 1994、Blood 100: 786-790, 2002 等）から、本薬は TPO 受容体を介して骨髄造血幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進し多系統の血球を増加させると考えられる。

¹⁾ 「レボレード錠 12.5 mg 他」審査報告書（平成 22 年 8 月 17 日）

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「非臨床毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内第 II/III 相試験 (CETB115E1201 試験 (以下、「E1201 試験」)) 及び CETB115E1202 試験 (以下、「E1202 試験」)) では申請製剤と同一処方錠剤が用いられ、海外第 I 相試験 (RAD201583 試験) では海外で市販されている本薬の錠剤が用いられた。血漿中の本薬未変化体濃度については液体クロマトグラフィータンデム質量分析法で測定され、定量下限値は 100 ng/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 CETB115E1201 <2014 年 7 月～20 年 月 (承認日まで継続中 (予定)) >)

試験の概略は 7.1.1 の項参照。

18 歳以上 80 歳未満の ATG 治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない、血小板数 30,000/μL 未満の中等症以上の日本人 AA 患者 (目標症例数 20 例) を対象に、本薬の薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 25 mg から開始し 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こととされた。血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg 増量し、最大 1 日 100 mg まで増量可能とされた。

本試験に組み入れられた 21 例全例に本薬が投与され、薬物動態解析対象集団とされた。

5 例において本薬 25 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 14 日目の薬物動態パラメータが検討され、 C_{max} は $6.4 \pm 4.2 \mu\text{g/mL}$ 、 AUC_{last} は $123.0 \pm 92.9 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、 t_{max} の中央値は 2.0 時間であった。

また、本薬 25、50、75 又は 100 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 15 日目における血漿中本薬濃度 (トラフ値) は表 1 のとおりであった。

表 1 既存治療で効果不十分な AA 患者における血漿中本薬濃度 (トラフ値)

本薬投与量	例数	血漿中本薬濃度 (μg/mL)
25 mg ^{a)}	21	3.7± 2.4
50 mg ^{b)}	20	8.5± 6.4
75 mg ^{b)}	20	15.2±12.0
100 mg ^{b)}	19	19.3±15.0

平均値±標準偏差

a) 投与開始後 15 日目のトラフ値

b) 投与量変更後 15 日目のトラフ値

6.2.2 ATG 未治療 AA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 CETB115E1202 <2015 年 5 月～20 年 月 (承認日まで継続中 (予定)) >)

試験の概略は 7.1.2 の項参照。

18 歳以上 70 歳以下で、ATG 未治療の中等症以上の日本人 AA 患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本薬の薬物動態が検討された。

用法・用量は、本薬 75 mg から開始し 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こととされた。血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg 減量することとされた。

本試験に組み入れられた 11 例のうち 10 例に本薬が投与され、薬物動態解析対象集団とされた。

10 例において本薬 75 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 15 日目における投与 4 時間後の血漿中本薬濃度が測定され、 $28.4 \pm 9.0 \mu\text{g/mL}$ であった。

また、本薬 25、50 又は 75 mg を 1 日 1 回投与したときの投与 15 日目における血漿中本薬濃度（トラフ値）は表 2 のとおりであった。

表 2 ATG 未治療 AA 患者における血漿中本薬濃度（トラフ値）

本薬投与量	例数	血漿中本薬濃度 ($\mu\text{g/mL}$)
25 mg ^{a)}	1	6.1
50 mg ^{a)}	2	20.8 ± 7.9
75 mg ^{b)}	10	21.8 ± 7.4

平均値 \pm 標準偏差

a) 投与量変更後 15 日目のトラフ値

b) 投与開始後 15 日目のトラフ値

6.2.3 海外第 I 相試験（CsA との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-1：試験番号 RAD201583 <2014 年 11 月～2014 年 12 月>）

18 歳以上 64 歳以下の外国人健康成人男女（目標症例数 39 例）を対象に、CsA が本薬の薬物動態に及ぼす影響並びに本薬及び CsA 併用時の安全性を検討する目的で、無作為化非盲検 3 群 3 期クロスオーバー試験が米国 1 施設で実施された。

用法・用量は、第 1 期から第 3 期において、本薬 50 mg 単回経口投与（CsA 非併用）、本薬 50 mg と CsA 200 mg を単回併用経口投与又は本薬 50 mg と CsA 600 mg を単回併用経口投与することとされた。各期の休薬期間は 3～10 日間とされた。

ランダムに割り付けられた 39 例全例に本薬が投与され、薬物動態及び安全性の解析対象集団とされた。本薬の薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

表 3 CsA 併用有無別の本薬の薬物動態パラメータ

	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	比 [90%信頼区間] ^{c)}	$\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	比 [90%信頼区間] ^{d)}
CsA 非併用時	5.7 (23.6)	—	72.6 (31.7) ^{a)}	—
CsA 200 mg 併用時	4.1 (47.0)	74.6 [65.2, 85.3]	55.9 (50.4) ^{a)}	81.7 [72.5, 92.1]
CsA 600 mg 併用時	3.6 (56.0) ^{a)}	60.8 [53.1, 69.6]	58.1 (56.5) ^{b)}	76.5 [67.6, 86.5]

n=39、幾何平均値（%幾何変動係数）

a) n=37、b) n=33

c) 混合線形モデルで算出した最小二乗幾何平均値の比：CsA 併用時 C_{max} /CsA 非併用時 C_{max}

d) 混合線形モデルで算出した最小二乗幾何平均値の比：CsA 併用時 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ /CsA 非併用時 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$

安全性について、有害事象は CsA 非併用時に 15.4%（6/39 例）、本薬 50 mg と CsA 200 mg の併用時に 30.8%（12/39 例）、本薬 50 mg と CsA 600 mg の併用時に 69.2%（27/39 例）に認められ、副作用は CsA 非併用時に 2.6%（1/39 例）、本薬 50 mg と CsA 200 mg の併用時に 20.5%（8/39 例）、本薬 50 mg と CsA 600 mg の併用時に 69.2%（27/39 例）に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであり、このうち CsA 非併用時の「頭痛」2 例並びに本薬 50 mg と CsA 200 mg の併用時の「上気道感染」2 例以外は副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表4 いずれかの投与群に2例以上認められた有害事象

	CsA 非併用時 (39例)	CsA 200 mg 併用時 (39例)	CsA 600 mg 併用時 (39例)
全体	15.4 (6)	30.8 (12)	69.2 (27)
熱感	0 (0)	7.7 (3)	61.5 (24)
頭痛	7.7 (3)	10.3 (4)	25.6 (10)
悪心	0 (0)	5.1 (2)	12.8 (5)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	5.1 (2)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	5.1 (2)
上気道感染	0 (0)	5.1 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.17.1 発現割合% (発現例数)

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の薬物動態に CsA が及ぼす影響について、以下のように説明している。

外国人健康成人を対象とした CsA との薬物相互作用試験 (RAD201583 試験) では、本薬 50 mg の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} は、CsA 200 mg 併用時に約 25% 及び 18% 低下、CsA 600 mg 併用時に約 39% 及び 24% 低下したことから、本薬の現行の添付文書の「併用注意」の項において本薬と CsA の併用により本薬の C_{max} 及び AUC が低下する旨が注意喚起されている。一方、既存治療で効果不十分な日本人 AA 患者を対象とした E1201 試験の本薬のトラフ値を CsA 併用の有無で解析した結果、本薬 50 mg 投与時の本薬のトラフ値の平均値 [最小値, 最大値] は CsA 非併用患者 (12 例) 6.6 $\mu\text{g/mL}$ [0.7, 24.2]、CsA 併用患者 (8 例) 11.4 $\mu\text{g/mL}$ [4.0, 18.5] であった。CsA 併用患者²⁾ の本薬のトラフ値は、CsA 非併用患者のトラフ値の範囲内であったが、CsA 非併用患者と比較してトラフ値の平均値で約 73% 高値を示した。E1201 試験において、薬物相互作用試験 (RAD201583 試験) と異なり、CsA 非併用患者に比べて CsA 併用患者で本薬のトラフ値の平均値が約 73% 高値を示した理由は明らかになっていないが、CsA 併用患者のトラフ値は CsA 非併用患者のトラフ値の範囲内にあり、有害事象及び副作用の発現割合について CsA 併用の有無により大きな差異は認められなかったことから、AA 患者で認められた CsA 併用による血漿中本薬濃度の変化は臨床上大きな影響を及ぼさないと考える。以上より、現時点では E1201 試験において本薬と CsA の併用により血漿中本薬濃度 (トラフ値の平均値) が高値を示したことについて、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

CsA 併用患者のトラフ値は CsA 非併用患者のトラフ値の範囲内にあり、有害事象及び副作用の発現割合について CsA 併用の有無により大きな差異は認められなかったこと、本薬の用量は患者の状態をみながら用量調整されることを考慮すると、現時点で本薬と CsA の併用について大きな問題となる可能性は低いと考える。しかしながら、E1201 試験において本薬と CsA の併用により血漿中本薬濃度 (トラフ値の平均値) が高値を示したことについては、添付文書で情報提供する必要がある。また、E1201 試験における症例数は限られていることから、製造販売後調査等で引き続き CsA 併用時の本薬の安全性及び有効性について情報収集する必要がある。

²⁾ CsA 併用例における CsA の処方量は 1 回あたり 25 mg~250 mg であった (1 日 2 回投与)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、国内第 II/III 相試験 2 試験（CETB115E1201 試験〈以下、「E1201 試験」〉）及び CETB115E1202 試験〈以下、「E1202 試験」〉）が提出された。なお、これら 2 試験では、AA の重症度は「再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016」の重症度分類（表 5）に基づいて判定された。また、特に言及しない限り ATG は抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリンを指す。

表 5 AA の重症度分類

軽症	下記以外
中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 60,000/ μ L 未満、好中球 1,000/ μ L 未満、血小板 50,000/ μ L 未満
やや重症	以下の 2 項目を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球 60,000/ μ L 未満、好中球 1,000/ μ L 未満、血小板 50,000/ μ L 未満
重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満、好中球 500/ μ L 未満、血小板 20,000/ μ L 未満
最重症	好中球 200/ μ L 未満に加え、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20,000/ μ L 未満、血小板 20,000/ μ L 未満

7.1 第 II/III 相試験

7.1.1 第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 CETB115E1201 <2014 年 7 月～20 年 月（承認日まで継続中〈予定〉）>）

既存治療で効果不十分又は不適當な中等症以上の AA 患者（表 6）（目標症例数 20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 12 施設で実施された。

表 6 主な選択・除外基準

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 18 歳以上 80 歳未満 ・ 中等症（表 5）以上かつ血小板数 30,000/μL 未満 ・ ATG 治療を受けたが治療抵抗性若しくは再発又は ATG 治療が受けられない患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HLA 一致同胞ドナーがいる患者（ただし、造血幹細胞移植後に再発した患者、造血幹細胞移植の適応とならない患者又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可） ・ 過去 12 カ月以内に ATG 治療を受けた患者 ・ 先天性 AA 患者（ファンコニー貧血、先天性角化不全症等） ・ PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者（フローサイトメトリー法） ・ 染色体異常のある患者

用法・用量は、本薬 25 mg から開始し 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こととされた。血小板数に応じて 2 週間ごとに本薬を 25 mg 増量し、最大 1 日 100 mg まで増量可能とされた（表 7 の 26 週まで）。投与 3 カ月（13 週）時点で血液学的反応（表 8）が認められた場合又は血球数に改善傾向が認められた場合には投与を継続し、投与 6 カ月（26 週）時点で血液学的反応が認められた場合は Extension パートに移行し、中止基準に合致するまで用量調節（表 7 の Extension パート）しながら投与することとされた。

表7 本薬の用量調節基準

26 週まで	
血小板数	本薬の投与量
2 週間投与した時点で 50,000/ μ L 未満又は血小板輸血量が減少しない	2 週間ごとに 25 mg ずつ 100 mg/日まで増量
2 週間投与した時点で 50,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 以下	変更なし
血小板輸血をせず 100,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 以下に維持される用量まで、2 週間ごとに 25 mg ずつ減量
血小板輸血をせず 200,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L 未満になるまで休薬し、25 mg 減量した用量で投与再開（休薬時の投与量が 25 mg/日であれば 25 mg/日で再開）
Extension パート	
血球系の基準	本薬の投与量
8 週間以上、以下の値を維持 血小板数：血小板輸血をせず 50,000/ μ L 超 ヘモグロビン値：輸血を実施せず 10 g/dL 超 好中球数：1,000/ μ L 超	50%減量（最小 12.5 mg/日） 減量前 100 mg→50 mg 減量前 75 mg→37.5 mg 減量前 50 mg→25 mg 減量前 25 mg→12.5 mg
50%減量してもさらに 8 週間上記の値を維持	休薬
50%減量後、以下のいずれかの値に低下 血小板数：30,000/ μ L 未満 ヘモグロビン値：9 g/dL 未満 好中球数：500/ μ L 未満	増量可能 50%減量後の増量時 50 mg→75 mg 50%減量後の増量時 37.5 mg→50 mg 又は 62.5 mg 50%減量後の増量時 25 mg→37.5 mg 50%減量後の増量時 12.5 mg→25 mg 患者の状態に応じて最大 100 mg/日まで増量可能だが増量幅は原則 12.5 mg（治験担当医の判断で 25 mg も可）
休薬した後に上記の値に低下した場合	休薬前の用量で投与再開可能

本試験に組み入れられた 21 例全例に本薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与 26 週時までに 5 例（「中止基準に該当」2 例、「担当医の判断」、「効果不十分」及び「プロトコル逸脱」各 1 例）が中止された。16 例が投与 26 週時の評価を完了し、そのうち血液学的反応が認められた 10 例が Extension パートに移行した。投与 52 週時までに 10 例のうち 2 例（「効果不十分」及び「同意撤回」各 1 例）が中止され、8 例が 52 週以降も投与を継続中であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 26 週時の血液学的反応率（表 8 の効果判定基準に合致した患者割合）」[95%信頼区間]は、47.6% [25.7, 70.2]（10/21 例）であり、95%信頼区間の下限値が予め設定された有効性判定のための閾値である 15%を上回った。

血液学的反応例の内訳（重複あり）は、「赤血球系（ヘモグロビン）の反応あり」10 例、「血小板の反応あり」4 例及び「好中球の反応あり」3 例であった。また、「血球 3 系統の反応あり」1 例、「2 系統の反応あり」5 例及び「1 系統の反応あり」4 例であった。

表8 効果判定基準

以下のいずれかの項目が合致した場合、血液学的反応ありと判断	
血小板	ベースラインから 20,000/ μ L 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）以上減少
好中球	ベースラインから 500/ μ L 以上の増加、又はベースラインの好中球数が 500/ μ L 未満の場合は 100%以上の増加

安全性（52 週時まで）について、有害事象は 100%（21/21 例）に、副作用は 57.1%（12/21 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 9 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は「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 9.5%（2/21 例）であった。

表9 2例以上に認められた有害事象 (52週まで)

事象	発現割合 (例数)	事象	発現割合 (例数)
全有害事象	100 (21)	下痢	9.5 (2)
鼻咽頭炎	38.1 (8)	消化不良	9.5 (2)
肝機能異常	14.3 (3)	腸炎	9.5 (2)
蕁麻疹	14.3 (3)	胃腸炎	9.5 (2)
上腹部痛	9.5 (2)	高ビリルビン血症	9.5 (2)
背部痛	9.5 (2)	過敏症	9.5 (2)
血中ALP増加	9.5 (2)	紫斑	9.5 (2)
血中クレアチニン増加	9.5 (2)	発熱	9.5 (2)
血中ビリルビン増加	9.5 (2)	発疹	9.5 (2)
食欲減退	9.5 (2)		

MedDRA/J ver.18.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は19.0% (4例:「網膜剥離」、「腸炎」、「疼痛」及び「食欲減退」各1例)に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は4.8% (1例:「肝機能異常」)に認められ、本薬との因果関係は否定されなかったが、本薬の投与中止後に回復した。

7.1.2 第II/III相試験 (CTD 5.3.5.2-2: 試験番号 CETB115E1202 <2015年5月~20■■年■■月 (承認日まで継続中 (予定)) >)

中等症以上の未治療AA患者 (表10) (目標症例数10例)を対象に、本薬とATG/CsA療法併用時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内11施設で実施された。

表10 主な選択・除外基準

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・18歳以上70歳以下 ・中等症 (表5) 以上のAA ・ATG/CsA療法による治療が必要と判断された患者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・先天性AA患者 (ファンコニー貧血、先天性角化不全症等) ・HLA一致同胞ドナーがいる患者、又は過去に造血幹細胞移植を受けた患者 (ただし、造血幹細胞移植の適応とならない患者、又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可) ・過去にウサギATG、ウマATG治療を受けた患者及び抗リンパ球グロブリンをベースとした治療を受けた患者、又はAA治療を目的に副腎皮質ステロイドの大量投与を受けた患者 ・ATG治療開始6カ月以内にCsAの投与を受けた患者 ・PNH顆粒球クローンサイズが50%以上の患者 (フローサイトメトリー法) ・染色体異常のある患者

ATG/CsA療法による治療³⁾開始を1日目とし、15日目から本薬を75mgから開始し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こととされた。血小板数に応じて2週間ごとに本薬を25mg/日ずつ減量し (最低用量は12.5mg/日)、26週間投与することとされた (表11の26週まで)。26週時でNR (表12)に該当せず、治験担当医が本薬による治療が必要と判断した場合は、Extensionパートに移行可能とされ、用量調節 (表11のExtensionパート)しながら投与することとされた。

3) 各薬剤の用法・用量は承認用法・用量に準じるとされた。

ATG (サイモグロブリン) : 5日間点滴静注するが、用量は担当医師の判断とされた。

CsA : ATGとの併用で初日から6mg/kgを1日2回に分けて経口投与し、CsAの血中トラフ値が150から250ng/mLになるように用量調節された。少なくとも26週まで投与し (休薬は可能)、治験担当医が必要と判断した場合は、26週以降の投与継続も可能とされた。

表 11 本薬の用量調節基準

26 週まで	
血小板数	本薬の投与量
200,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L から 200,000/ μ L で維持される用量まで、2 週間ごとに 25 mg ずつ減量（最小 12.5 mg/日。12.5 mg/日でも維持される場合は投与中止）
400,000/ μ L 超	血小板数が 200,000/ μ L 未満になるまで休薬し、25 mg 減量した用量で投与再開（休薬時の投与量が 25 mg/日であれば 12.5 mg/日で再開）
Extension パート	
血小板数	本薬の投与量
50,000/ μ L 未満又は血小板輸血量が減少しない	2 週間ごとに 25 mg ずつ増量（最大 75 mg/日まで）
50,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 以下	変更なし
100,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L 以上 100,000/ μ L 以下に維持される用量まで、2 週間ごとに 25 mg ずつ減量 以下の場合は、減量せず投与量を維持 ・ 26 週時に CR ・ Extension パートで CR に達すると期待できる場合 ・ Extension パートで CR に達した場合
200,000/ μ L 超	血小板数が 50,000/ μ L 未満になるまで休薬し、25 mg 減量した用量で投与再開（休薬時の投与量が 25 mg/日であれば 12.5 mg/日で再開）
血球系の基準	
	本薬の投与量
8 週間以上、以下の値を維持 血小板数：50,000/ μ L 超 ヘモグロビン値：10 g/dL 超 好中球数：1,000/ μ L 超	50%減量（最低 12.5 mg/日）
50%減量してもさらに 8 週間上記の値を維持	休薬
50%減量後、以下のいずれかの値に低下 血小板数：30,000/ μ L 未満 ヘモグロビン値：9 g/dL 未満 好中球数：500/ μ L 未満	2 週間ごとに 12.5 mg ずつ増量（最大 75 mg/日まで）
休薬した後に上記の値に低下した場合	休薬前の用量で投与再開可能

表 12 効果判定基準

	ベースラインが重症/最重症の場合	ベースラインが中等症/やや重症の場合
NR (No response)	悪化又は重症/最重症のまま	悪化又は CR 及び PR 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	以下のいずれかに該当 ・ ベースライン時に血小板又は赤血球輸血依存の場合、輸血非依存 ・ 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 ・ ベースラインのヘモグロビン値 < 6 g/dL の場合、ベースライン値に比べ > 3 g/dL 上昇 ・ ベースラインの好中球数 < 500/ μ L の場合、ベースライン値に比べ > 500/ μ L 上昇 ・ ベースラインの血小板数 < 20,000/ μ L の場合、ベースラインに比べ > 20,000/ μ L 上昇
CR (Complete response)	以下のいずれにも該当 ・ ヘモグロビン値 \geq 12 g/dL（女性）、13 g/dL（男性） ・ 好中球数 \geq 1,500/ μ L ・ 血小板数 \geq 150,000/ μ L	

本試験に組み入れられた 11 例のうち 10 例に本薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。投与 26 週時までに 1 例が中止基準（QTcF のベースラインからの変化量 > 60 msec）に該当し中止された。9 例が Extension パートに移行し、52 週時点までに「効果不十分」の 3 例が中止された。

有効性について、主要評価項目である「治療 26 週時の奏効率（表 12 の CR 又は PR に合致した患者割合）」[95%信頼区間]は、70.0% [34.8, 93.3]（7/10 例）であった。いずれの患者も PR であり、CR に該当した患者は認められなかった。

安全性（52 週時まで）について、有害事象は 100%（10/10 例）に、副作用は 50.0%（5/10 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、表 13 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用は「筋肉痛」30.0%（3/10 例）、「血中ビリルビン増加」及び「悪心」各 20.0%（2/10 例）であった。

表 13 2 例以上に認められた有害事象（52 週まで）

事象	発現割合（例数）	事象	発現割合（例数）
全有害事象	100（10）	高血圧	30.0（3）
悪心	60.0（6）	筋肉痛	30.0（3）
頭痛	50.0（5）	口内炎	30.0（3）
便秘	40.0（4）	背部痛	20.0（2）
浮腫	40.0（4）	骨痛	20.0（2）
発熱	40.0（4）	慢性胃炎	20.0（2）
腎機能障害	40.0（4）	眼乾燥	20.0（2）
嘔吐	40.0（4）	消化不良	20.0（2）
ALT 増加	30.0（3）	不眠症	20.0（2）
血中ビリルビン増加	30.0（3）	発疹	20.0（2）
高血糖	30.0（3）	上気道感染	20.0（2）

MedDRA/J ver.19.1 発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 20.0%（2/10 例：「発熱性好中球減少症」及び「腎結石症」各 1 例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、10.0%（1/10 例：「心電図 QT 延長」）に認められたが、本薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1～7.R.1.3 の検討から、既存治療で効果不十分な AA 及び ATG 未治療 AA における本薬の有効性は期待できると考える。ただし、E1201 試験及び E1202 試験における症例数は限られていることから、本薬の有効性については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 非盲検非対照試験とした背景について

E1201 試験と E1202 試験を非盲検非対照試験として実施した理由について、申請者は以下のように説明している。

AA は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 14,009 人（2013 年時点）と推定されている（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）。

本薬は、海外では、米国国立衛生研究所が実施した ATG/CsA 治療に不応の AA 患者を対象とした非盲検非対照の NIH09-H-0154 試験（以下、「海外 154 試験」）⁴⁾（N Engl J Med 367: 11-19, 2012）の成績に基づき、2014 年 8 月に米国で、2015 年 9 月に欧州で「免疫抑制療法抵抗性の重症再生不良性貧血」を

⁴⁾ 12 歳以上で、ATG/CsA 治療に抵抗性かつ血小板数が 30,000/μL 以下の重症 AA 患者を対象に本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした単施設非盲検非対照試験。本薬の用法・用量は開始用量を 50 mg（東アジア人は 25 mg）、最大投与量を 150 mg（東アジア人は 75 mg）として 1 日 1 回経口投与された。なお、用量調節については E1201 試験と同様に血小板数に応じて適宜増減することとされた。

適応症として承認された。また、米国国立衛生研究所により ATG 未治療 AA 患者を対象に ATG/CsA 治療に対する本薬の上乗せ効果を検討する非盲検非対照の NIH12-H-0150 試験（以下、「海外 150 試験」）⁵⁾ が現在実施中であり、良好な中間成績が得られたことから、欧米で ATG 未治療 AA に対する追加申請を予定している。

本邦においては、海外 154 試験を参考に、ATG を含む免疫抑制療法に抵抗性若しくは再発又は免疫抑制療法が受けられない中等症以上の日本人 AA 患者を対象とする E1201 試験を計画した。また、海外 150 試験を参考に、ATG/CsA 治療の適応となる中等症以上の ATG 未治療の日本人 AA 患者を対象とする E1202 試験を計画した。いずれの試験も対象となる日本人 AA 患者は限られているため、海外試験と同様に非盲検非対照として実施した。

機構は、本薬の投与対象となる日本人 AA 患者は限られていること等から、海外試験（154 試験及び 150 試験）と同様に、E1201 試験及び E1202 試験を非盲検非対照試験として実施したことはやむを得なかったと考える。

7.R.1.2 既存治療で効果不十分な AA 患者における有効性について

7.R.1.2.1 対象患者と主要評価項目について

申請者は、E1201 試験の対象患者と主要評価項目について、以下のように説明している。

E1201 試験の対象は、海外 154 試験の対象患者を参考に、ATG/CsA 治療に抵抗性若しくは治療後再発又は ATG/CsA 治療が受けられない中等症以上（表 5）の AA 患者（表 6）とした。対象とする患者の血小板数については、出血リスクにつながり、輸血が必要となる可能性がある状態として 30,000/μL 未満とした。

主要評価項目は、海外 154 試験と同様に、3 血球システムのいずれかの改善又は輸血量が減少した状態である「血液学的反応」（表 8）を達成した患者割合とした。AA では血小板数、ヘモグロビン値及び好中球数等の血液学的な改善や輸血の必要性を指標に治療効果判定が行われており、海外 154 試験の効果判定基準は免疫抑制療法の治療効果判定の国際基準（Br J Haematol 147: 43-70, 2009）を参考に設定された。

「3 血球システムのいずれかの改善」は、血小板数、ヘモグロビン値及び好中球数という臨床検査値に基づくものであり客観的な評価が可能であること、いずれか 1 システムでも改善することで、臨床上的ベネフィット（輸血量の減少、出血リスクの低下、貧血症状の改善あるいは感染リスクの低下等）をもたらすことから、臨床的意義があると考えられる。また、頻回の輸血は血小板輸血に対する不応性、輸血後感染症リスク、輸血後鉄過剰症等の問題があることから、輸血量を減少させることは臨床的に意義がある。以上より、E1201 試験において海外 154 試験と同様の主要評価項目を設定し、同程度の血液学的反応率が認められれば本薬の有効性が示されたと判断できると考えた。なお、主要評価項目の評価時期は、海外 154 試験は投与 12 週又は 16 週時点であったが、米国食品医薬品局（FDA）より AA は再発リスクを伴うことや慢性的な経過をたどることから、臨床的には少なくとも 6 カ月時点の血液学的反応を確認する必要があると指摘されたこと、免疫抑制療法（ATG）の効果判定期間も 6 カ月間であること（「サイモグロ

⁵⁾ 2 歳以上で、骨髄細胞密度が 30% 未満（リンパ球を除く）かつ少なくとも 500/μL 未満の好中球数、20,000/μL 未満の血小板数及び 60,000/μL の網赤血球数の 2 つを満たす、ATG 未治療の重症 AA 患者を対象に本薬の有効性及び安全性の検討を目的とした単施設非盲検非対照試験。本薬の用法・用量は開始用量を 150 mg として 1 日 1 回経口投与された。なお、用量調節については E1202 試験と同様に血小板数に応じて適宜減量することとされた。

ブリン点滴静注用 25 mg 審査報告書」〈平成 20 年 5 月 15 日〉参照) を踏まえ、E1201 試験では投与 26 週時とした。

有効性判定基準の設定根拠は、次のとおりである。海外 154 試験の投与 6 カ月後の血液学的反応率が 32.6% (14/43 例) であることから、E1201 試験において期待される血液学的反応率を 35% と仮定した。ATG の国内臨床試験の有効率⁶⁾ が 17.9% (5/28 例)⁷⁾ であったこと (「サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 審査報告書」〈平成 20 年 5 月 15 日〉参照)、ATG 無効例に対する ATG 再投与の有効率が 2 割前後という報告 (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, 2011: 3-32) 及び医学専門家の意見等を参考に、有効性判定基準を 95% 信頼区間の下限値が 15% を上回ることと規定した。E1201 試験の対象となる国内症例数は限られており、実施可能性の観点から症例数は 20 例程度と考えられたが、血液学的反応率が 35% であれば、20 例でも 95% 信頼区間の下限値は 15% を上回ると考えられた。

E1201 試験の主要評価項目である「投与 26 週時の血液学的反応率」[95% 信頼区間] は、47.6% [25.7, 70.2] (10/21 例) であり、95% 信頼区間の下限値が事前に規定した有効性判定基準である 15% を上回ったことから、既存治療で効果不十分な AA 患者に対する本薬の有効性は確認できたと考える。

機構は、以下のように考える。

E1201 試験の対象患者及び主要評価項目について海外 154 試験を参考に設定したことは理解できる。また、結果的に E1201 試験において、投与 26 週時の血液学的反応率は 47.6% [25.7, 70.2] (10/21 例) であり、95% 信頼区間の下限値が事前に規定した有効性判定基準である 15% を上回ったことから、既存治療で効果不十分な AA に対する本薬の有効性は示唆された。

7.R.1.2.2 副次評価項目について

時期別の有効性は、表 14 のとおりであった。投与 26 週時に血液学的反応が認められた 10 例で、投与 52 週時までには再発した患者は認められなかった。また、最終評価時点での血液学的反応率 [95% 信頼区間] は 57.1% [34.0, 78.2] (12/21 例) であり、投与 26 週時に比べ投与 52 週時では「3 系統反応あり」が増加していた。本薬の投与を継続した症例で、効果が大きく低下する傾向は認められなかった。

⁶⁾ 有効以上の症例の割合 (著効: 重症から軽症への変化、又は、重症から中等症あるいは中等症から軽症に加えて無輸血でヘモグロビンが 2 g/dL 増加、有効: 重症又は中等症の症状不変で無輸血でヘモグロビンが 2 g/dL 増加、やや有効: 重症から中等症あるいは中等症から軽症に加えて無輸血でヘモグロビンが 2 g/dL 以上増加せず、無効: 著効・有効・やや有効以外)

⁷⁾ ATG 2.5 mg/kg 群の有効率 13.3% (2/15 例) と ATG 3.75 mg/kg 群の有効率 23.1% (3/13 例) の合計

表 14 時期別の有効性 (E1201 試験)

	投与 13 週時	投与 26 週時	投与 52 週時	最終評価時
血液学的反応率 (例数) [95%信頼区間]	61.9% (13/21) [38.4, 81.9]	47.6% (10/21) [25.7, 70.2]	42.9% (9/21) [21.8, 66.0]	57.1% (12/21) [34.0, 78.2]
反応内訳				
1 系統反応あり				
血小板	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
赤血球系	28.6% (6)	19.0% (4)	14.3% (3)	19.0% (4)
好中球	23.8% (5)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
2 系統反応あり				
血小板/赤血球系	0% (0)	14.3% (3)	9.5% (2)	9.5% (2)
血小板/好中球	0% (0)	0% (0)	0% (0)	4.8% (1)
赤血球系/好中球	4.8% (1)	9.5% (2)	0% (0)	4.8% (1)
3 系統反応あり				
	4.8% (1)	4.8% (1)	19.0% (4)	19.0% (4)
反応詳細 ^{a)}				
血小板数	4.8% (1)	14.3% (3)	23.8% (5)	23.8% (5)
血小板輸血	0% (0)	9.5% (2)	9.5% (2)	14.3% (3)
ヘモグロビン値	4.8% (1)	4.8% (1)	4.8% (1)	4.8% (1)
赤血球輸血	33.3% (7)	42.9% (9)	38.1% (8)	47.6% (10)
好中球数	33.3% (7)	14.3% (3)	19.0% (4)	28.6% (6)

a) 1 例で 2 つ以上の基準に合致している場合、それぞれの基準にカウントした。1 例が血小板系の 2 つの基準に合致したため、血小板系の血液学的反応が認められた例数とは一致しない

投与 26 週時までに 85.7% (18/21 例) が血液学的反応の基準に合致し、Kaplan-Meier 法による効果発現までの期間の中央値 [95%信頼区間] は 1.84 カ月 [1.12, 2.10] であった。

血小板輸血は、ベースライン時点で 6 例が輸血依存 (本薬投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回以上実施) であったが、本薬の投与開始後 4 例が輸血非依存となった。ベースライン時に輸血非依存であった 15 例では治療 52 週のデータカットオフ時点では輸血非依存状態が持続していた。

赤血球輸血は、ベースライン時点で 19 例が輸血依存 (本薬投与開始前 8 週間以内に赤血球輸血を 1 回以上実施) であったが、本薬の投与開始後 9 例が輸血非依存となった。ベースライン時に輸血非依存であった 2 例では治療 52 週のデータカットオフ時点では、輸血非依存状態が持続していた。

機構は、E1201 試験の副次評価項目の結果について主要評価項目と矛盾する傾向はないことを確認した。

7.R.1.2.3 患者背景別の有効性について

主要評価項目である「投与 26 週時の血液学的反応率」について、患者背景別の結果は表 15 のとおりであった。血液学的反応率は患者背景により異なる傾向があるものの、各部分集団における症例数が極めて限られており、十分な検討は困難であった。

表 15 患者背景別の投与 26 週時の血液学的反応率 (E1201 試験)

性別	男性	44.4% (4/9 例)	重症度	非重症	53.3% (8/15 例)
	女性	50.0% (6/12 例)		重症	33.3% (2/6 例)
年齢	65 歳未満	37.5% (6/16 例)	ATG 治療歴	あり	25.0% (3/12 例)
	65 歳以上	80.0% (4/5 例)		なし	77.8% (7/9 例)
ベースラインの 血小板数	15,000/μL 未満	43.8% (7/16 例)	AA 治療薬の 併用	あり	60.0% (9/15 例)
	15,000/μL 以上	60.0% (3/5 例)		CsA 併用	75.0% (6/8 例)
				なし	16.7% (1/6 例)

機構は、患者背景別の有効性については、製造販売後調査等で引き続き情報収集し、本薬の有効性に影響を及ぼす要因について検討する必要があると考える。

7.R.1.3 ATG 未治療 AA 患者における有効性について

7.R.1.3.1 対象患者と主要評価項目について

申請者は、E1202 試験の対象患者と主要評価項目について、以下のように説明している。

E1202 試験の対象は、ATG 未治療の AA 患者における ATG/CsA 治療に対する本薬の上乗せ効果を検討することを目的とした海外 150 試験を参考に、ATG/CsA 治療が必要とされる中等症以上 (表 5) の AA 患者 (表 10) とした。

主要評価項目は、免疫抑制療法の治療効果判定の国際基準 (Br J Haematol 147: 43-70, 2009) に基づく奏効率 (表 12 の CR 又は PR に合致した患者割合) とし、E1201 試験と同様に投与 26 週時で評価することとした。有効性の判断基準について、ATG 未治療重症例に対する ATG/CsA 治療に関する文献調査を実施した結果、治療 6 カ月時点の奏効率は 34~45% であり、50% を上回る報告はなかったこと (Blood 119: 5391-5396, 2012、Ann Hematol 92: 817-824, 2013 等)、ATG 未治療非重症例に対する ATG/CsA 治療の前向き研究は報告されていないこと及び専門家の意見を踏まえ、本薬及び ATG/CsA 併用時の期待有効率を 60% と設定し、60% 以上の奏効率が得られれば本薬の ATG/CsA 療法への上乗せ効果が説明できると考えた。

E1202 試験の主要評価項目である「投与 26 週時の奏効率」[95% 信頼区間] は 70.0% [34.8, 93.3] (7/10 例) であり、期待有効率 60% を上回ったことから、ATG 未治療 AA 患者に対する有効性は示唆されたと考える。

機構は、以下のように考える。

E1202 試験の対象患者及び主要評価項目に関する申請者の説明は理解できる。また、公表文献に加え、ATG の国内試験成績が 17.9% (5/28 例) であったこと (「サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 審査報告書」〈平成 20 年 5 月 15 日〉参照) も踏まえると、ATG 未治療 AA に対し ATG/CsA と併用した時の本薬の効果は期待できる。

7.R.1.3.2 副次評価項目について

時期別の有効性は、表 16 のとおりであった。投与 26 週時に奏効となった 7 例のうち 1 例は用量調節方法 (表 11) に従い本薬を休薬中に血小板減少が再発したため本薬を再開したが、効果が認められず投与中止となった。また、最終評価時点での奏効率は 60.0% (6/10 例) で、本薬の投与が継続された患者で、効果が低下する傾向は認められなかった。

表 16 時期別の有効性 (E1202 試験)

	投与 14 週	投与 26 週	投与 52 週	最終評価時
奏効率 (例数) [95% 信頼区間]	20.0% (2/10 例) [2.5, 55.6]	70.0% (7/10 例) [34.8, 93.3]	60.0% (6/10 例) [26.2, 87.8]	60.0% (6/10 例) [26.2, 87.8]
反応内訳				
CR 率 (例数)	0% (0)	0% (0)	0% (0)	0% (0)
PR 率 (例数)	20.0% (2)	70.0% (7)	60.0% (6)	60.0% (6)
PR の該当項目				
重症 輸血 (血小板及び赤血球) 非依存、かつ重症の基準ではない	0% (0)	40.0% (4)	30.0% (3)	30.0% (3)
非重症 ベースライン時に血小板又は赤血球輸血依存から輸血非依存	20.0% (2)	20.0% (2)	20.0% (2)	20.0% (2)
重症 ベースライン時に輸血非依存で少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化 (かつ評価時点で血小板又は赤血球輸血がない)	0% (0)	10.0% (1)	10.0% (1)	10.0% (1)

投与 26 週時までに奏効に達した 7 例における効果発現までの期間の中央値 [最小値, 最大値] は 3.75 カ月 [2.5, 4.8] であった。

血小板輸血は、ベースライン時点で輸血依存であった 8 例のうち 4 例が、治療 52 週のデータカットオフ時点で輸血非依存状態であった。ベースライン時に血小板輸血非依存であった 2 例は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。

赤血球輸血は、ベースライン時点で赤血球輸血依存であった 6 例のうち 3 例は治療 52 週のデータカットオフ時点で輸血非依存状態であった。ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 4 例中 3 例は治療 52 週のデータカットオフ時点でも輸血非依存状態が持続していた。

機構は、E1202 試験の副次評価項目の結果に問題となる傾向はないことを確認した。

7.R.1.3.3 患者背景別の有効性について

主要評価項目である、26 週時の奏効率について、患者背景別の結果は表 17 のとおりであった。症例数が限られていることから、検討には限界があるものの、患者背景別の因子により有効性に問題となる傾向は認められなかった。なお、年齢が 65 歳以上の集団は 1 例のみであり、十分な検討はできなかった。

表 17 26 週時の奏効率 (E1202 試験)

性別		年齢		重症度		PNH 型血球	
男性	女性	65 歳未満	65 歳以上	非重症	重症	陰性	陽性
66.7% (2/3 例)	71.4% (5/7 例)	77.8% (7/9 例)	0.0% (0/1 例)	100.0% (3/3 例)	57.1% (4/7 例)	75.0% (3/4 例)	66.7% (4/6 例)

機構は、検討例数が極めて限られていることから、患者背景別の有効性について、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.4 の検討から、既存治療で効果不十分な AA 及び ATG 未治療の AA における本薬の安全性は許容可能と考える。本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 既存治療で効果不十分な AA 患者における安全性について

E1201 試験の投与 52 週時までの有害事象の発現状況は表 9 のとおりであり、比較的よく認められた有害事象は「鼻咽頭炎」38.1 % (8/21 例)、「蕁麻疹」及び「肝機能異常」各 14.3 % (3/21 例)であったが、ほとんどが軽度又は中等度であった。死亡及び重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は「肝機能異常」が 1 例認められたが、本薬の投与中止後に回復した。

E1201 試験における投与時期別の有害事象の発現状況は表 18 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 18 有害事象の時期別発現状況 (E1201 試験)

	～30日 (21例)	31～90日 (21例)	91～180日 (20例)	181～270日 (18例)	271～360日 (9例)	合計 (21例)
有害事象	61.9 (13)	85.7 (18)	60.0 (12)	50.0 (9)	55.6 (5)	100 (21)
重篤な有害事象	4.8 (1)	4.8 (1)	0 (0)	5.6 (1)	11.1 (1)	19.0 (4)
投与中止に至った有害事象	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.8 (1)
鼻咽頭炎	4.8 (1)	19.0 (4)	0 (0)	16.7 (3)	0 (0)	38.1 (8)
肝機能異常	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	5.6 (1)	11.1 (1)	14.3 (3)
蕁麻疹	9.5 (2)	4.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	14.3 (3)

MedDRA/J ver.18.1 発現割合% (発現例数)、個別事象は合計の発現割合が 10%以上の事象

申請者は、既承認の効能・効果である「慢性特発性血小板減少性紫斑病」(以下、「ITP」)患者を対象とした臨床試験成績と比較した AA 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

E1201 試験及び ITP 患者を対象とした国内試験(TRA108109 試験及び TRA111433 試験の併合データ)における有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、ITP 患者対象試験と比較して E1201 試験で「蕁麻疹」及び「肝機能異常」が比較的発現割合が高かった。E1201 試験で認められた「蕁麻疹」及び「肝機能異常」はほとんどが軽度又は中等度であったこと、「肝機能異常」については ITP 患者対象試験で肝機能検査値異常が頻度の高い事象として報告されていることから、既存治療で効果不十分な AA 患者と ITP 患者で安全性プロファイルに大きな違いはないと考える。

表 19 AA 患者対象試験 (E1201 試験) 又は ITP 患者対象試験 (TRA108109 試験及び TRA111433 試験) のいずれかで 2 例以上に認められた有害事象

	AA E1201 試験 (21例)	ITP TRA108109 試験 及び TRA111433 試験 (23例)		AA E1201 試験 (21例)	ITP TRA108109 試験 及び TRA111433 試験 (23例)
鼻咽頭炎	38.1 (8)	73.9 (17)	口腔咽頭痛	4.8 (1)	8.7 (2)
蕁麻疹	14.3 (3)	4.3 (1)	インフルエンザ	4.8 (1)	8.7 (2)
肝機能異常	14.3 (3)	0 (0)	高血圧	4.8 (1)	13.0 (3)
下痢	9.5 (2)	17.4 (4)	低カルシウム血症	0 (0)	21.7 (5)
上腹部痛	9.5 (2)	4.3 (1)	筋肉痛	0 (0)	17.4 (4)
腸炎	9.5 (2)	0 (0)	不眠症	0 (0)	17.4 (4)
消化不良	9.5 (2)	0 (0)	白内障	0 (0)	13.0 (3)
食欲減退	9.5 (2)	0 (0)	結膜出血	0 (0)	13.0 (3)
血中 ALP 増加	9.5 (2)	4.3 (1)	気管支炎	0 (0)	13.0 (3)
血中ビリルビン増加	9.5 (2)	4.3 (1)	膀胱炎	0 (0)	13.0 (3)
血中クレアチニン増加	9.5 (2)	0 (0)	鼻炎	0 (0)	13.0 (3)
発熱	9.5 (2)	8.7 (2)	圧迫骨折	0 (0)	13.0 (3)
背部痛	9.5 (2)	8.7 (2)	湿疹	0 (0)	13.0 (3)
胃腸炎	9.5 (2)	8.7 (2)	貧血	0 (0)	8.7 (2)
発疹	9.5 (2)	0 (0)	出血性素因	0 (0)	8.7 (2)
紫斑	9.5 (2)	0 (0)	アレルギー性結膜炎	0 (0)	8.7 (2)
高ビリルビン血症	9.5 (2)	0 (0)	血小板数増加	0 (0)	8.7 (2)
過敏症	9.5 (2)	0 (0)	疲労	0 (0)	8.7 (2)
鉄欠乏性貧血	4.8 (1)	13.0 (3)	胸痛	0 (0)	8.7 (2)
悪心	4.8 (1)	13.0 (3)	腱鞘炎	0 (0)	8.7 (2)
嘔吐	4.8 (1)	8.7 (2)	感覚鈍麻	0 (0)	8.7 (2)
痔核	4.8 (1)	8.7 (2)	アレルギー性鼻炎	0 (0)	8.7 (2)
AST 増加	4.8 (1)	21.7 (5)	単純ヘルペス	0 (0)	8.7 (2)
ALT 増加	4.8 (1)	17.4 (4)	咽頭炎	0 (0)	8.7 (2)
関節痛	4.8 (1)	8.7 (2)	四肢損傷	0 (0)	8.7 (2)
頭痛	4.8 (1)	17.4 (4)	皮膚乾燥	0 (0)	8.7 (2)

MedDRA/J ver.18.1 (E1201 試験)、ver.19.1 (TRA108109 試験及び TRA111433 試験) 発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。

E1201 試験において、有害事象の発現状況に臨床上特段問題となる傾向は認められていないこと、長期投与により有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められていないこと、既承認の効能・効果である ITP 患者における安全性プロファイルと比較して臨床的に問題となる違いは認められていないことを確認した。したがって、既存治療で効果不十分な AA に対する本薬の安全性は、既承認の効能・効果である ITP と同様の安全対策を講じることで許容可能である。

ただし、E1201 試験の症例数は極めて限られていること等から、既存治療で効果不十分な AA における安全性については製造販売後調査等において引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.2 ATG 未治療 AA 患者における安全性について

ATG 未治療 AA 患者対象の E1202 試験の有害事象（投与 52 週まで）の発現状況は表 13 のとおりであり、比較的良好に認められた有害事象は「悪心」60.0%（6/10 例）、「頭痛」50.0%（5/10 例）、「便秘」、「浮腫」、「発熱」、「腎機能障害」及び「嘔吐」各 40.0%（4/10 例）であったが、いずれも軽度又は中等度であった。2 例以上に認められた副作用は「筋肉痛」30.0%（3/10 例）、「血中ビリルビン増加」及び「悪心」各 20.0%（2/10 例）であったが、いずれも軽度又は中等度であった。死亡、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

E1202 試験における投与時期別の有害事象の発現状況は表 20 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

表 20 有害事象の時期別発現状況 (E1202 試験)

	～30 日 (10 例)	31～90 日 (10 例)	91～180 日 (10 例)	181～270 日 (9 例)	271～360 日 (8 例)	合計 (10 例)
有害事象	100 (10)	60.0 (6)	60.0 (6)	44.4 (4)	62.5 (5)	100 (10)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	25.0 (2)	20.0 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)
悪心	30.0 (3)	30.0 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	60.0 (6)
頭痛	20.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	11.1 (1)	12.5 (1)	50.0 (5)
便秘	30.0 (3)	0 (0)	0 (0)	11.1 (1)	0 (0)	40.0 (4)
浮腫	40.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (4)
発熱	40.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	40.0 (4)
腎機能障害	20.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	12.5 (1)	40.0 (4)
嘔吐	10.0 (1)	10.0 (1)	0 (0)	11.1 (1)	12.5 (1)	40.0 (4)

MedDRA/J ver.19.1 発現割合%（発現例数）、個別事象は合計の発現割合が 40%以上の事象

機構は、以下のように考える。

E1202 試験において、症例数が極めて限られていることに留意が必要であるものの、有害事象の発現状況に臨床上特段問題となる傾向は認められていないこと、長期投与により有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められていないことを確認した。未治療 AA における安全性については製造販売後調査等において引き続き検討する必要がある。

7.R.2.3 注目すべき有害事象

臨床的に注目すべき有害事象として、申請者が挙げている「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、腎関連事象、出血性事象、眼に関連する事象（特に白内障）、投与終了後の血小板減少症」に加え、添付文書の重大な副作用に記載されている骨髄線維化について 7.R.2.3.1～7.R.2.3.7 のとおり検討した。

機構は、7.R.2.3.1～7.R.2.3.7の検討及び確認から、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、腎関連事象、出血性事象、眼に関連する事象（特に白内障）、投与終了後の血小板減少症、骨髓線維化については現時点で臨床上特段問題はないと考える。ただし、実施した国内臨床試験の症例数は限られていることから、これらの事象については製造販売後調査等で引き続き情報収集し、検討する必要があると考える。

7.R.2.3.1 肝胆道系事象

申請者は、以下のように説明している。

本薬は肝臓で代謝されるため、本薬投与後に肝酵素が上昇することが報告されている。また、本薬はビリルビンのグルクロン酸抱合を担うUGT1A1の阻害剤であり、ビリルビンの肝トランスポーターの1種であるOATP1B1の阻害剤でもあるため、本薬により間接ビリルビンが上昇することが示唆されている（Chem Biol Interact 150: 179-187, 2004、J Biol Chem 276: 9626-9630, 2001）。

E1201試験及びE1202試験（投与52週まで）の肝胆道系事象の発現状況は表21のとおりであった。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり、投与中あるいは減量又は休薬により回復した。

表 21 E1201試験及びE1202試験における肝胆道系事象の発現状況（投与52週まで）

	E1201試験 難治性AA（21例）		E1202試験 未治療AA（10例）
合計	47.6（10）	合計	70.0（7）
肝機能異常	14.3（3）	ALT増加	30.0（3）
高ビリルビン血症	9.5（2）	血中ビリルビン増加	30.0（3）
血中ALP増加	9.5（2）	血中ALP増加	10.0（1）
血中ビリルビン増加	9.5（2）	γ-GTP増加	10.0（1）
肝障害	4.8（1）	肝機能異常	10.0（1）
ALT増加	4.8（1）	肝損傷	10.0（1）
AST増加	4.8（1）		

E1201試験：MedDRA/J ver.18.1、E1202試験：MedDRA/J ver.19.1 発現割合%（発現例数）

E1201試験で高度の有害事象として「肝機能異常」1例⁸⁾認められたが、本薬投与中止後に肝機能はベースライン値まで回復した。

機構は、以下のように考える。E1201試験及びE1202試験（投与52週まで）で認められた肝胆道系事象の多くは軽度又は中等度であり、投与中あるいは減量又は休薬により回復している。高度な肝機能障害が1例認められているが、転帰は回復であった。したがって、本薬投与中は肝機能に留意するとともに、製造販売後調査等において、肝機能障害について情報収集し、検討する必要があると考える。

7.R.2.3.2 血液悪性腫瘍及び染色体異常

申請者は、以下のように説明している。

TPO受容体作動薬には、既存の骨髓異形成症候群（以下、「MDS」）等の造血器腫瘍を進行させる可能性があること、またAAの一部の患者は経過観察中にMDSや急性骨髓性白血病（以下、「AML」）に移行することが知られていること（再生不良性貧血診療の参照ガイド2016）から、血液悪性腫瘍及び染色体異常について検討した。

⁸⁾ ベースライン時にALT81 IU/Lと上昇を認め、投与開始後にALTが基準値上限（ULN）の5倍超、ASTがULNの3倍超に上昇したが、本薬投与中止後は徐々に改善し、中止後57日目にベースライン値まで回復した。

E1201 試験及び E1202 試験のいずれにおいても、MDS を含む血液悪性腫瘍への移行は認められなかった。また、治療期間中に骨髄又は末梢血中の芽球の明らかな増加傾向も認められなかった。染色体異常について、E1201 試験では 3 例⁹⁾ に検出されたが、MDS や AML 移行のリスクファクターであり予後不良である 7 番染色体異常は検出されず、トリソミー 8 を認めた 1 例は投与中止後に有害事象として報告されたものの、最終評価時には正常核型に回復した。E1202 試験では有害事象として染色体異常は報告されていない。

染色体異常の中には予後不良因子となる場合があり、臨床的に懸念される点であることから、海外試験においても検討した。海外 154 試験において、本薬投与後に 3 例が MDS と診断された。染色体異常について、本薬投与後 8 例に染色体異常が検出され、うち 5 例に 7 番染色体異常¹⁰⁾ が認められた。MDS と診断された 3 例¹¹⁾ 中 2 例では、モノソミー 7 が認められた。また、染色体異常が検出された 8 例について、異常が検出されるまでの期間の中央値 [最小値, 最大値] は、3.1 カ月 [3, 14] であり、7 番染色体異常が検出されるまでの期間の中央値 [最小値, 最大値] は、2.7 カ月 [3, 9] であった。海外 133 試験¹²⁾ において、本薬投与後に 1 例¹³⁾ が AML と診断された。染色体異常について、本薬投与後 4 例に染色体異常が検出され、うち 1 例に 7 番染色体欠失が認められ、本薬の投与が中止された。海外 150 試験において、本薬投与後に 1 例が MDS と診断された。染色体異常について、本薬投与後 4 例に染色体異常が検出され、うち 1 例にモノソミー 7 が認められ、MDS¹⁴⁾ と診断された。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）において、MDS や AML への移行例は認められていないが、海外 154 試験、海外 133 試験及び海外 150 試験において、MDS や AML への移行例が認められていること、予後不良である 7 番染色体異常が認められていることから、添付文書等で適切に注意喚起する必要があると考える。

7.R.2.3.3 腎関連事象

申請者は、以下のように説明している。

マウス及びラット反復投与毒性試験において、変性、壊死又は再生を特徴とした腎尿細管毒性が認められていること（「レボレード錠 12.5 mg 他審査報告書」〈平成 22 年 8 月 17 日〉参照）から、E1201 試験及び E1202 試験において腎関連事象について以下のとおり検討した。

E1201 試験（投与 52 週まで）において、腎機能関連事象は 3 例（「血中クレアチニン増加」2 例及び「腎障害」1 例）に認められたが、いずれも軽度であり、本薬の投与量を調整することなく継続された。

⁹⁾ 1 例はトリソミー 8 が検出され、血球改善が認められないため治験実施計画書に従い本薬の投与が中止された。1 例は Y 染色体の部分欠失と検鏡医による中央判定で形態学的な異形成が指摘され、本薬の投与が中止された。1 例は投与 13 週時に 46XY, inv(10)(p13q24)が検出されたが、本薬は継続され、その後は同様の異常は検出されなかった。

¹⁰⁾ モノソミー 4 例、部分欠失 1 例

¹¹⁾ モノソミー 7 が認められた 2 例について、1 例は本薬の最終投与から 6 カ月後に MDS/AML のために死亡。1 例は、骨髄移植が施行された。MDS と診断された残りの 1 例は、5%未満の環鉄芽球を伴う 13 番染色体欠失が検出され、骨髄移植が施行された。

¹²⁾ 2 歳以上かつ 12kg 以上の難治性の重症 AA 患者を対象に、本薬を 6 カ月投与した時の有効性及び安全性の検討を目的とした非盲検非対照試験。

¹³⁾ 本薬を約 3 カ月間投与されたが、3 カ月時の評価は行われず、白血病への移行と報告された。本薬の最終投与から 1 カ月後に導入化学療法後の敗血症のため死亡した。

¹⁴⁾ モノソミー 7 は治療 3 カ月の時点で認められ、本薬投与中止し、さらに 1 カ月後 MDS と診断された。本薬の最終投与から約 2 年後に骨髄移植後 AML の再発のため死亡。

E1202 試験（投与 52 週まで）において、腎機能関連事象は 5 例（「腎機能障害」3 例、「腎機能障害・排尿困難」及び「腎障害」各 1 例）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、本薬の投与量を調整することなく継続された。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）に認められた腎関連の有害事象は軽度又は中等度であり、現時点で大きな問題はないと考える。

7.R.2.3.4 血栓塞栓事象

申請者は、以下のように説明している。

血小板数が正常範囲を超えると血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があること、また本薬が投与された患者で血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められた患者も報告されていることから、E1201 試験及び E1202 試験において血栓塞栓事象について検討した。

E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）において、血栓塞栓事象は認められなかった。

7.R.2.3.5 眼（特に白内障）に関連する事象

申請者は、以下のように説明している。

マウス及びラット毒性試験において白内障が認められていること（「レボレード錠 12.5 mg 他審査報告書」〈平成 22 年 8 月 17 日〉参照）から、E1201 試験及び E1202 試験において「眼に関連する事象（特に白内障）」について検討した。

E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）において、白内障の発症及び悪化は認められなかった。E1201 試験において重篤な有害事象として「網膜剥離」が 1 例認められたが、合併症としてサイトメガロウイルス網膜炎を有しており、本薬との因果関係は否定された。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）において、白内障は認められなかったことを確認した。

7.R.2.3.6 投与終了後の血小板減少症

申請者は、以下のように説明している。

本薬投与中止後に、血小板数がベースライン値以下に低下した場合に出血を認めることがある。E1201 試験及び E1202 試験において「投与中止後の血小板減少症」について検討した結果、E1201 試験（投与 52 週まで）において 13 例、E1202 試験（投与 52 週まで）において 4 例が本薬の投与を中止したが、投与終了後の血小板減少症は認められなかった。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）において、本薬投与中止後の血小板減少は認められなかったことを確認した。

7.R.2.3.7 骨髄線維化

申請者は、以下のように説明している。

本薬を含む TPO 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ため、E1201 試験及び E1202 試験において European consensus scale 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 例及び 2 例認められたが、いずれも治験担当医により有害事象とは判断されなかった。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験（投与 52 週まで）において、問題となるような骨髄線維化は認められなかったことを確認した。

7.R.2.4 海外市販後の安全性情報

申請者は、本薬の市販後の安全性情報について、以下のように説明している。

本薬は、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て以降、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AAに対する治療薬として、世界70カ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。

これまでの各用量の販売量から推定すると、2016年9月30日までに、約76,568人・年に使用されたものとする。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。

機構は、これまでの海外市販後の情報から、本邦で既承認のITPで知られている事象の他に、現時点で新たな安全性の懸念事項は生じていないことを確認した。

7.R.3 臨床的位置付けについて

本薬の臨床的位置付けについて、申請者は以下のように説明している。

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、40 歳未満で HLA 適合同胞ドナーを有する、やや重症以上（表 5）の患者では骨髄移植が第一選択の治療とされているが、40 歳以上やドナーが得られない場合は移植非適応となる（再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016）。移植非適応でやや重症以上の AA に対する標準治療は ATG/CsA 療法である（再生不良性貧血診療の参照ガイド 2016）が、より治療効果の高い治療法が医療現場で要望されている。また、ATG 治療で効果不十分又は不適切な AA 患者に対する治療は輸血療法が中心となるが、輸血には感染症や血小板輸血に対する不応性等を招くリスクを伴うため、代替治療が必要とされている。このような状況を踏まえ、本薬は平成 28 年 11 月 24 日付けで「再生不良性貧血」に対する希少疾病用医薬品の指定（指定番号（28 薬）第 391 号）を受けている。

E1201 試験の成績から、本薬は既存治療で効果不十分な AA 患者に対して汎血球減少を改善するとともに輸血依存状態を改善した。また、E1202 試験の成績から、ATG 未治療の AA 患者に対して本薬と ATG/CsA 療法との併用により既存治療の治療効果を上回る結果が示された。E1201 試験及び E1202 試験における本薬の安全性に、大きな問題は認められなかった。したがって、未分化な造血幹細胞に作用し造血を促進させる薬理作用を有する本薬は、AA に対する新たな薬剤として有用と考える。

機構は、E1201 試験及び E1202 試験成績から、本薬は既存治療で効果不十分な AA 患者及び ATG 未治療の AA 患者に対する新たな治療選択肢となると考える。

7.R.4 効能又は効果について

申請者は、本薬の効能又は効果について、以下のように説明している。

E1201試験成績から既存治療で効果不十分なAA患者に対する本薬の有効性が、E1202試験成績から、ATG未治療のAA患者に対し本薬とATG/CsAを併用した際の有効性が示唆された。安全性については、E1201試験及びE1202試験のいずれにおいても大きな問題は認められなかった。

一般的に輸血を必要としない軽症のAA患者に対してATG治療が行われることはないこと、本邦における利用可能なATGの適応は中等症以上のAAであることから、ATG未治療AA患者における本薬の投与対象は中等症以上の患者であると考えられる。他方、再生不良性貧血診療の参照ガイド2016では、軽症であっても、血球減少が進行又は汎血球減少が安定しているものの血小板数が50,000/ μ L以下に低下している患者に対してはATG治療を考慮する場合があるとされている。

本薬は血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用されることも踏まえると、本薬の効能・効果では重症度を規定せず「再生不良性貧血」とし、最新の診療ガイドライン等を参考に本薬の投与を判断するよう添付文書で注意喚起することが適切と考えた。

機構は、E1201試験から既存治療で効果不十分なAA患者に対する本薬の有効性が示唆され、E1202試験からATG未治療のAA患者に対する有効性は期待できること、本薬の安全性はE1201試験及びE1202試験より許容可能と考えられること等を踏まえると、本薬の効能・効果は再生不良性貧血とし、投与対象については最新の診療ガイドライン等を参考にし、本薬の投与が適切と判断される患者に投与するよう注意喚起することは妥当と考える。効能・効果等については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

機構は、以下の7.R.5.1及び7.R.5.2の検討から、本薬の用法・用量はE1201試験及びE1202試験に準じて設定することで特段問題ないとするが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5.1 既存治療で効果不十分又は不適当な場合（E1201試験）について

申請者は、E1201試験における本薬の用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

E1201試験の用法・用量は、治療抵抗性の重症AA患者を対象とした海外154試験の用法・用量を参考に設定した。

海外154試験の開始用量は、欧米における慢性ITPの開始用量と同じ50mg（東アジア人は25mg）とされた。東アジア人の開始用量が半量とされたのはMDS/AML患者を対象とした海外PMA112509試験において、本薬100mg以上では東アジア人のトラフ値は東アジア人以外と比べ6割程度高かったためである。日本人と白人の慢性ITP患者でのトラフ値の比較においても同様の傾向が認められた（「レボレード錠12.5mg他審査報告書」〈平成22年8月17日〉参照）。また、日本人慢性ITP患者と東アジア人MDS/AML患者の本薬50mg投与時のトラフ濃度は同程度であった。したがって、E1201試験の本薬の開始用量は海外154試験の東アジア人と同様に、東アジア人以外の用量の半量の25mgとした。また、投与開始後26週までの用量調節は、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ増量することとした（表7）。

海外154試験の最大投与量は、欧米における慢性ITPの最大投与量の75mgよりも多い150mg（東アジア人では75mg）とされた。慢性ITP患者では、本薬は巨核球の分化後期（主に巨核球系前駆細胞）

に作用する一方、AA 等の造血不全症では、本薬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。また、慢性 ITP 患者では造血機能及び骨髄細胞密度は正常であるのに対し、AA 患者の骨髄は低形成である。したがって、AA 患者の治療においては、本薬は慢性 ITP 患者に比べ高用量の投与が必要と考えられたことから、最大投与量は 150 mg（東アジア人では 75 mg）とした。海外 154 試験で血液学的反応が認められたほとんどの患者において本薬は 150 mg（東アジア人は 75 mg）まで増量され、忍容性は良好であった。海外 154 試験成績も踏まえ、治療効果のさらなる向上を期待して E1201 試験の 1 日最大投与量は、日本人健康成人男性において忍容性が確認されている最大投与量である 100 mg と設定した。その結果、E1201 試験で本薬が投与された 21 例中 20 例が最大投与量である 100 mg まで増量された。1 例は肝機能検査値異常の中止基準に合致したため、投与 37 日目に本薬の投与を中止したが、当該患者の最大投与量は 75 mg であった。本薬の平均 1 日投与量の中央値〔最小値, 最大値〕は 88.6 mg〔45, 95〕であった。なお、E1201 試験の各時点における投与量は図 1 のとおりであり、投与を継続している患者の多くが 100 mg であった。

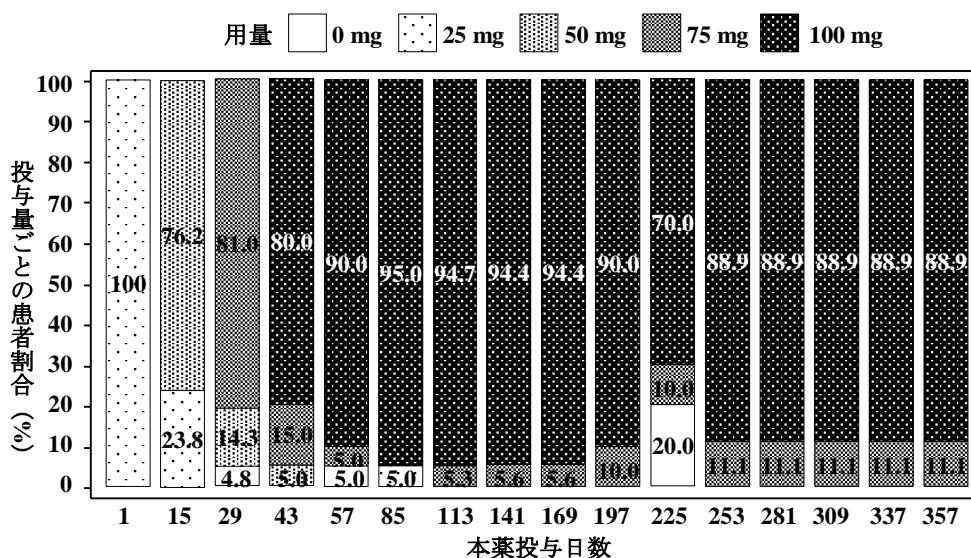


図 1 E1201 試験の各時点における本薬の投与量

E1201 試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから (7.R.1 及び 7.R.2)、既存治療で効果不十分な AA 患者における本薬の用法・用量を E1201 試験に準じて設定することは妥当と考えた。なお、用量調節方法についても添付文書において情報提供する。

機構は、本薬の有効性及び安全性が確認された E1201 試験に準じて既存治療で効果不十分な AA 患者における開始用量を 25 mg、最大投与量を 100 mg とすることに特段問題ないとする。また、用量調節方法 (26 週時までは血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ増量等) について、添付文書において情報提供することが適切と考える。

7.R.5.2 ATG/CsA 治療と併用する場合 (E1202 試験) について

申請者は、E1202 試験における本薬の用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。E1202 試験の用法・用量は、未治療の重症 AA 患者を対象とした海外 150 試験を参考とした。

海外 150 試験の開始用量について、ATG/CsA 療法の治療開始直後には血小板数が著減するため、血小板数を可能な限り早期に改善するために本薬の初回投与量を高用量に設定することから、開始用量は 150 mg（東アジア人は半量の 75 mg）とされた（7.R.5.1 参照）。E1201 試験では最大投与量を 100 mg に設定したが、海外 150 試験において本薬 150 mg とウマ ATG/CsA 併用時の本薬の AUC_{0-τ} の幾何平均値（694 μg・h/mL）は健康成人及び慢性 ITP 患者に本薬 150 mg を投与した時の AUC_{0-τ} の幾何平均値（それぞれ 204 及び 252 μg・h/mL）と比較して高かったことから、E1202 試験の開始用量は海外 150 試験の東アジア人と同じ 75 mg とした。また、投与開始後 26 週までの用量調節は、血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量することとした（表 11）。

E1202 試験で本薬が投与された 10 例の投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は 344.5 日〔125, 355〕、平均 1 日投与量の中央値（最小値, 最大値）は 49.8 mg（27, 75）であった。E1202 試験の各時点における投与量は図 2 のとおりであり、Extension パートに移行後、9 例中 7 例が用量調節基準（表 11）に従い本薬を減量又は休薬した。7 例中 1 例は再発により試験を中止したが、6 例は 52 週時点においても休薬中であり PR が持続していた。休薬により平均 1 日投与量が過小になる可能性を考慮し、休薬期間を除いた曝露状況についても検討した。その結果、本薬の実投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は 251.0 日〔125, 301〕、平均 1 日投与量の中央値〔最小値, 最大値〕は 68.8 mg〔49, 75〕であった。

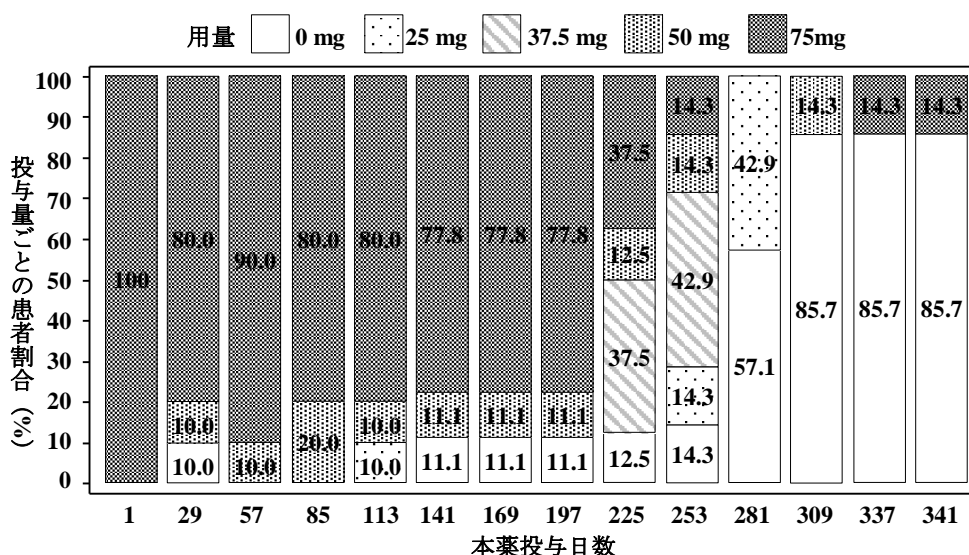


図 2 E1202 試験の各時点における本薬の投与量

E1202 試験の結果、本薬の有効性及び安全性が確認されたことから（7.R.1 及び 7.R.2）、ATG/CsA と併用する場合の本薬の用法・用量を E1202 試験に準じて設定することは妥当と考えた。なお、用量調節方法についても添付文書において情報提供する。

機構は、本薬の有効性及び安全性が確認された E1202 試験に準じて ATG 未治療の AA 患者における開始用量を 75 mg とすることに特段問題ないと考える。また、用量調節方法（26 週時までは血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量、3 血球系統の改善が持続している場合には減量又は休薬すること等）について、添付文書において情報提供することが適切と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 22 のような特定使用成績調査を計画している。

表 22 特定使用成績調査計画書骨子 (案)

目的	AA 患者を対象に、使用実態下における本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	AA 患者 (ATG/CsA 治療中又は治療予定の AA 患者、既存治療で効果不十分又は不適当な AA 患者)
目標症例数	110 例 (安全性解析対象例数: 100 例)
調査期間	2 年間 (登録期間: 12 カ月間)
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景 (年齢、性別、合併症、病型分類、重症度、前治療の有無等) 本薬投与状況 (1 日投与量、投与期間、投与量変更及び中止の理由) 併用薬及び併用療法の使用状況 (薬剤名/療法名、投与期間等) 有害事象 (発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等) 臨床検査値 (血液生化学検査 (AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン)、血液学的検査 (好中球数、ヘモグロビン、網赤血球数、血小板数、MCV)) 輸血量 (血小板輸血、赤血球輸血) 有効性 (ATG/CsA 治療中又は治療予定の AA 患者: 奏効の有無、既存治療で効果不十分又は不適当な AA 患者: 血液学的反応の有無) 臨床症状 (貧血症状、出血症状及び感染徴候の有無) 重点調査項目: 肝機能障害、血栓塞栓症

機構は、E1201 試験及び E1202 試験において本薬が投与された日本人患者は限られていることから、より多くの患者について情報収集し、安全性及び有効性について検討する必要があると考える。また、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考えるが、詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

- 患者背景別の本薬の安全性・有効性について
- 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、腎関連事象、出血性事象、眼に関連する事象 (特に白内障)、投与終了後の血小板減少症、骨髓線維化の発現状況について
- CsA 併用時、非併用時の本薬の安全性・有効性について

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査に対する機構の判断

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の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、機構は、再生不良性貧血患者に対する本薬の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 29 年 7 月 19 日

申請品目

- [販 売 名] レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg
[一 般 名] エルトロンボパグ オラミン
[申 請 者] ノバルティスファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 28 年 11 月 30 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本薬の AA に関する【効能又は効果】を承認申請された以下のとおりとすることを了承した。また、機構は、AA に関する<効能又は効果に関連する使用上の注意>、【用法及び用量】及び<用法及び用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
2. 再生不良性貧血

(下線部追加)

<効能又は効果に関連する使用上の注意> (AA のみ記載)

2. 再生不良性貧血の場合

診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
(【臨床成績】の項参照)

(下線部追加)

【用法及び用量】

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合

通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5 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、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50 mg とする。

2. 再生不良性貧血の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、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、患者の状態に応じて適宜減量する。

既存治療で効果不十分な場合

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、患者の状態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。

(下線部追加)

<用法及び用量に関連する使用上の注意> (AA のみ記載)

4.再生不良性貧血の場合

(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25 mg/日ずつとする。用量調節時には少なくとも 2 週間は同一用量を維持すること。

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療な患者に投与する場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与により肝機能障害があらわれることがあるので、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与後、一定期間経過後に本剤の投与を開始すること。(【臨床成績】の項参照)

- 1) 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- 2) 血小板数が 200,000/ μ L を超えた場合には本剤の減量を考慮すること。
- 3) 血小板数が 400,000/ μ L を超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が 200,000/ μ L 未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。
- 4) 本剤を 26 週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

- 1) 血小板数 50,000/ μ L を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
- 2) 血小板数が 100,000/ μ L~200,000/ μ L の場合には減量を考慮すること。
- 3) 血小板数が 200,000/ μ L を超えた場合には少なくとも 1 週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が 50,000/ μ L 未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。
- 4) 本剤を 16 週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

(2) 3 血球系統の改善(目安として、輸血非依存下で血小板数 50,000/ μ L を超える、ヘモグロビン値 10 g/dL を超える、好中球数 1,000/ μ L を超える)が 8 週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に 8 週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数 30,000/ μ L 未満、ヘモグロビン値 9 g/dL 未満、好中球数 500/ μ L 未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

(下線部追加)

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 23 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 24 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 25 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における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
<ul style="list-style-type: none"> 肝機能障害 血栓塞栓症 出血 骨髄線維化 	<ul style="list-style-type: none"> 血栓性微血管症 造血器腫瘍 腎尿細管毒性 骨内膜過骨症 白内障 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での ITP 患者に対する有効性 使用実態下での AA 患者に対する有効性 		

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（AA） 使用成績調査（ITP） 特定使用成績調査（AA） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（AA）

表 25 特定使用成績調査計画書骨子（案）

目的	AA 患者を対象に、使用実態下における本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	AA 患者（ATG 未治療又は既存治療で効果不十分な AA 患者）
目標症例数	400 例（ATG 未治療 AA 患者 120 例、既存治療で効果不十分な AA 患者 280 例）
調査期間	4 年間（登録期間：2 年間）
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、合併症、病型分類、重症度、前治療の有無等） 本薬投与状況（1 日投与量、投与期間、投与量変更及び中止の理由） 併用薬及び併用療法の使用状況（薬剤名／療法名、投与期間等） 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等） 臨床検査値（血液生化学検査（AST、ALT、γ-GTP、ビリルビン）、血液学的検査（好中球数、ヘモグロビン、網赤血球数、血小板数、MCV）） 輸血量（血小板輸血、赤血球輸血） 有効性（ATG/CsA 治療中又は治療予定の AA 患者：奏効の有無、既存治療で効果不十分な AA 患者：血液学的反応の有無） 臨床症状（貧血症状、出血症状及び感染徴候の有無） 重点調査項目：肝機能障害、血栓塞栓症

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病
2. 再生不良性貧血

(下線部追加)

[用法及び用量]

1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合

通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量 12.5 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、症状に応じて適宜増減する。また、1 日最大投与量は 50 mg とする。

2. 再生不良性貧血の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合

抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、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、患者の状態に応じて適宜減量する。

既存治療で効果不十分な場合

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、患者の状態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。

(下線部追加)

[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。

以上