

審議結果報告書

令和元年6月3日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ロミプレート皮下注250 μ g調製用
[一般名] ロミプロスチム（遺伝子組換え）
[申請者名] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成30年7月31日

[審議結果]

令和元年5月28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5年10カ月とされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

令和元年 5 月 15 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] ロミプレート皮下注 250 µg 調製用
[一般名] ロミプロスチム (遺伝子組換え)
[申請者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 31 日
[剤形・含量] 1 バイアル中にロミプロスチム (遺伝子組換え) 375 µg を含有する凍結乾燥注射剤
[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] なし
[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「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」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。なお、本薬の安全性及び有効性について、本薬が投与された既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者全症例を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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]

慢性特発性血小板減少性紫斑病
既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

(下線部追加)

[用法及び用量]

慢性特発性血小板減少性紫斑病

通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 µg/kg とする。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20 µg/kg とする。

（下線部追加）

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告(1)

平成31年4月26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] ロミプレート皮下注 250 µg 調製用

[一般名] ロミプロスチム (遺伝子組換え)

[申請者] 協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成30年7月31日

[剤形・含量] 1バイアル中にロミプロスチム (遺伝子組換え) を 375 µg 含有する凍結乾燥注射剤

[申請時の効能又は効果] 慢性特発性血小板減少性紫斑病

再生不良性貧血

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 慢性特発性血小板減少性紫斑病

通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 1 µg/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回 10 µg/kg とする。

再生不良性貧血

通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 10 µg/kg を皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回 20 µg/kg とする。

(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	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
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	2
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	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
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 ..	3
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	5
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	20
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	21

[略語等一覧]

別記のとおり。

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、厚生労働省により指定難病に指定されており（平成 27 年 1 月 1 日付け 厚生労働省 告示番号 60）、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 つである。当該疾患では、労作時の息切れ、動悸及びめまい等の貧血症状、皮下出血斑、歯肉出血及び鼻出血等の出血症状並びに感染症等を生じる。

AA の治療は年齢、重症度、ドナーの有無や免疫抑制療法に対する反応性等により決定される。本邦の診療ガイドラインでは、40 歳未満でヒト白血球抗原（以下、「HLA」）適合同胞ドナーを有する AA 患者では骨髄移植が第一選択とされているが、40 歳以上やドナーが得られない場合等には免疫抑制療法が推奨されている（再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂〈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〉、以下、「AA 診療の参照ガイド 2018」）。免疫抑制療法として、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」）療法等が用いられており、必要に応じてエルロンボパグ オラミン（以下、「EPAG」）も併用される。初回の免疫抑制療法で効果不十分な場合には、ATG/CsA の再投与又は EPAG の追加（初回に未投与の場合）等が選択されるが、免疫抑制療法で効果不十分例に対する ATG/CsA の再投与の治療効果は低い傾向にあるとされている。

ロミプロスチム（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、トロンボポエチン（以下、「TPO」）受容体に対する結合配列を含むペプチド鎖とヒト IgG1 の Fc 領域からなる融合タンパク質であり、EPAG と同様に TPO 受容体作動作用を有する。本薬は、本邦では 2011 年 11 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果で承認されており、TPO 受容体活性化に伴い多系統の血球産生が亢進されることが示唆されていること（J Clin Invest 1995; 96: 1683-7、J Leukoc Biol 2000; 68: 137-43 等）から、再生不良性貧血に係る開発に至った。

今般、申請者は、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験において、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、本薬は 2019 年 3 月現在、欧米等 60 カ国以上で承認されているが、再生不良性貧血に係る適応について承認されている国又は地域はない。

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、本薬の AA に対する薬理作用を適切に評価するための病態モデル動物が存在しないことから、新たな試験は提出されていない。なお、本薬は TPO 受容体作動作用を有しており、TPO 受容体活性化に伴い多系統の血球産生が亢進されることが示唆されていること（J Clin Invest 1995; 96: 1683-7、J Leukoc Biol 2000; 68: 137-43 等）から、本薬は TPO 受容体を介して多系統の血球を増加させると考えられる。

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（「ロミプレート皮下注 250 µg 調製用」審査報告書〈平成 22 年 11 月 17 日〉）、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

血清中本薬濃度は、酵素免疫測定法 (ELISA) を用いたバリデートされた方法で測定され、定量下限は 15 pg/mL であった。血清中の抗ロミプロスチム抗体及び抗 TPO 抗体については、表面プラズモン共鳴法を用いたバリデートされた方法で測定された。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 531-002 <2016 年 3 月～2018 年 6 月 (承認時まで継続予定) >)

既存治療で効果不十分な日本人及び韓国人 AA 患者を対象に、本薬の反復皮下投与時の血清中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、投与開始 1～4 週までは本薬 10 µg/kg、投与開始 5～52 週は血小板反応及び血球数に応じて 5～20 µg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。

薬物動態について、投与開始 4 週目の本薬の血清中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであった。

表 1 既存治療で効果不十分な AA 患者における投与 4 週目の本薬の血清中薬物動態パラメータ (国際共同第 II/III 相試験)

本薬投与量	対象患者	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
10 µg/kg	全集団	13	5,040±2,800	14.0±11.4	267,000±150,000	90.0±35.6
	日本人	8	5,810±3,310	16.4±12.7	305,000±175,000	108.5±32.6
	韓国人	5	3,800±1,150	10.1±8.8	205,000±81,000	60.4±12.8

平均値±標準偏差

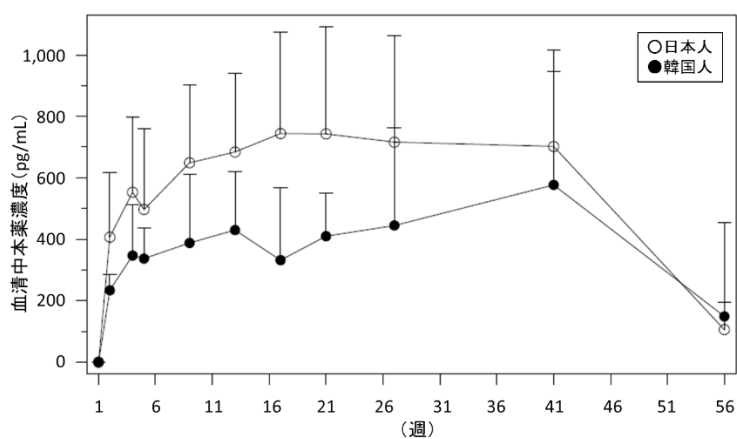
また、本薬の投与量推移は表 2 のとおりであり、本薬の投与量は日本人及び韓国人 AA 患者の双方で投与開始 13 週以降は概ね一定の投与量で維持されていた。血清中の本薬トラフ濃度¹⁾の推移は図 1 のとおりであり、韓国人 AA 患者において、投与量が概ね一定に維持された後、血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた。本薬の投与開始後 41 週時には日本人と韓国人の AA 患者で血清中本薬濃度は概ね同様の値を示した。

表 2 本薬の投与量推移 (µg/kg) (国際共同第 II/III 相試験)

週	1～4	5	9	13	17	21
日本人	10.0	14.2±1.9	16.5±4.3	16.9±4.8	16.8±5.0	16.8±4.5
韓国人	10.0	13.6±2.4	15.0±5.0	17.1±3.9	17.1±3.9	16.4±4.8
週	24	27	31	35	41	
日本人	16.4±5.6	16.2±5.7	16.0±6.2	16.0±5.8	15.5±5.1	
韓国人	15.7±6.1	15.0±7.6	15.7±6.1	15.7±6.1	14.3±8.4	

平均値±標準偏差

¹⁾ 31 例 (日本人 24 例及び韓国人 7 例) の血清中本薬濃度。



週		1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56 ^{a)}
例数	日本人	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24
	韓国人	7	5	7	5	7	7	7	7	7	7	7

a) 投与中止例は、本薬最終投与から4週間経過時の血清中本薬濃度を用いた

図1 日本人及び韓国人 AA 患者における血清中本薬濃度推移（国際共同第 II/III 相試験）

抗ロミプロスチム抗体及び抗 TPO 抗体は、日本人 AA 患者においてそれぞれ 1 例のみ発現²⁾ が認められたが、いずれも中和抗体は陰性であった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、日本人及び韓国人 AA 患者における血清中本薬濃度推移について、以下のように説明している。

AA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験において、本薬の投与量は日本人及び韓国人 AA 患者の双方で投与開始 13 週目以降は概ね一定の投与量で維持されていた。本薬の消失半減期等を踏まえると、理論的には、投与量調節後、2~3 週程度経過すれば、血清中本薬濃度が定常状態に到達していると考えられるが、韓国人 AA 患者において、本薬の投与量が概ね一定に維持された後、血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた（図 1）。韓国人 AA 患者において血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた理由は不明であるものの、以下の点等から、日本人と韓国人の AA 患者における本薬の薬物動態の差異が臨床的に特段問題となるようなことはないと考えられる。

- 本薬はヒト IgG1 の Fc 領域からなる融合タンパク質であり、IgG モノクローナル抗体と同様に、主な消失経路はタンパク質の分解等であることから、本薬の薬物動態は民族差の影響を受けにくいと考えられること。
- 本薬の投与量について、国際共同試験において、投与開始 5 週目以降は血小板反応及び血球数に応じて 4 週間ごとに投与量が調整可能とされ、日本人患者と韓国人患者で投与量は同様に推移し、投与 13 週目以降は概ね一定の投与量で維持されたこと（表 2）から、AA 治療に必要となる投与量は日本人患者と韓国人患者の双方で投与されていると考えられること。
- 有効性について、国際共同試験の「27 週時の血小板反応率、赤血球反応率及び好中球反応率」について、日本人集団と韓国人集団で異なる傾向は認められなかったこと（7.R.1.3）。

²⁾ 全集団における発現割合は 3.2% (1/31 例)、日本人集団における発現割合は 4.2% (1/24 例)、韓国人集団における発現割合は 0% (0/7 例)。

- 安全性について、国際共同試験の有害事象の発現状況について、日本人集団と韓国人集団いずれも臨床上特段問題となる傾向は認められなかったこと（7.R.2.1）。

機構は、韓国人 AA 患者において血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた理由については、不明と考える。しかしながら、本薬は患者の状態に応じて投与量を適宜増減して使用されること、国際共同試験において日本人患者と韓国人患者で本薬の有効性及び安全性について特に異なる傾向が認められなかったこと等を踏まえると、本薬の薬物動態の民族差が臨床的に特段問題となるようなことはないと考えられる。

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

評価資料として、表 3 に示す海外第 II 相試験（531-KR001 試験）及び国際共同第 II/III 相試験（531-002 試験）が提出された。

表 3 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相 (実施国)	試験番号	試験デザイン	対象患者	投与期間	用量群 (投与例数)	主要評価項目
海外第 II 相 (韓国)	531-KR001	非盲検 並行群間比較	既存治療で効果不十分な AA 患者	156 週間	本薬 1 µg/kg 群 (7 例) 本薬 3 µg/kg 群 (9 例) 本薬 6 µg/kg 群 (9 例) 本薬 10 µg/kg 群 (10 例)	9 週時の血小板反応率 本薬 1 µg/kg 群 : 0% 本薬 3 µg/kg 群 : 0% 本薬 6 µg/kg 群 : 33.3% 本薬 10 µg/kg 群 : 70.0%
国際共同 第 II/III 相 (日本、韓国)	531-002	非盲検 非対照	既存治療で効果不十分な AA 患者	52 週間	本薬群 (31 例)	27 週時の血液学的反応率 83.9%

国際共同試験における AA の重症度分類は AA 診療の参照ガイド平成 26 年度改訂版を参考に表 4 のとおり設定された。また、海外試験及び国際共同試験における骨髄レチクリン³⁾ の Grade 基準は Bone Marrow Pathology 2nd edition (Blackwell Science Ltd, 2001) を参考に表 5 のとおり設定された。

表 4 AA の重症度分類 (国際共同第 II/III 相試験)

stage	重症度	基準
stage 1	軽症	下記以外
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球数 60,000 /µL 未満、好中球数 1,000 /µL 未満、血小板数 50,000 /µL 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、定期的な赤血球輸血を必要とする 網赤血球数 60,000 /µL 未満、好中球数 1,000 /µL 未満、血小板数 50,000 /µL 未満
stage 4	重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球数 20,000 /µL 未満、好中球数 500 /µL 未満、血小板数 20,000 /µL 未満
stage 5	最重症	好中球数 200 /µL 未満に加え、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球数 20,000 /µL 未満、血小板数 20,000 /µL 未満

表 5 骨髄レチクリンの Grade 基準

Grade	指標
0	細網線維なし。
1	散在性の細網線維と一部細網線維の集まりが認められる。
2	標本の大部分に細網線維の集まりが認められる。
3	粗大な細網線維がみられるが、膠原線維が証明できない (トリクローム染色陰性)。
4	粗大な細網線維がみられ、膠原線維が証明できる (トリクローム染色陽性)。

7.1 海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 531-KR001 <2014 年 4 月~2017 年 11 月>)

既存治療で効果不十分な AA 患者 (表 6) (目標症例数 32 例 : 各群 8 例) を対象に、本薬の有効性及

³⁾ 骨髄レチクリンは骨髄線維症等の初期段階における骨髄所見で増生が認められる細網線維である。TPO 受容体が活性化され、慢性的に巨核球造血が刺激されると骨髄のレチクリン線維形成及び線維化を進行させる可能性がある。また、本薬の副作用として骨髄レチクリン増生が知られていることから、安全性の観点で骨髄レチクリンに関する除外基準が設定された。

び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が韓国の2施設で実施された。

表6 主な選択・除外基準（海外第II相試験）

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・19歳以上。 ・免疫抑制療法で効果不十分な患者。 ・以前にウマ又はウサギ由来ATGとCsAとの併用療法を少なくとも1コース以上施行されている患者。 ・血小板数30,000/μL以下の患者。
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄レチクリン（表5）がGrade2以上の患者。 ・AA以外の原因（MDS、慢性ITP、肝硬変等）による血小板減少症を有する患者。 ・溶血を主症状とするPNH（血清LDHが施設基準値上限の1.5倍超）を併発している患者。 ・治験薬投与開始前の一定期間中に以下を含むAAに対する治療薬を投与されている患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・6カ月以内のATG。 ・6週間以内のCsA又は蛋白同化ステロイド。 ・1年以内に造血幹細胞移植が予定されている患者。

用法・用量について、投与開始1～8週時は、本薬1、3、6又は10 μg/kgを週1回皮下投与することとされた。9～52週時は、表7の基準に基づき、本薬を週1回52週時まで皮下投与することとされた。53～156週時は、直前の8週間（46～53週）に血小板反応⁴⁾が認められた患者を対象に、表7の基準に基づき、本薬を週1回156週時まで皮下投与することとされた。なお、ATGの併用は禁止された。

表7 用法・用量（海外第II相試験）

<p>1～8週時における用法・用量</p> <p><用法・用量></p> <p>本薬1、3、6又は10 μg/kgを週1回8週間皮下投与する。 なお、血小板数が基準を超えて増加した場合*を除いて、用量調節は不可とする。</p>
<p>9～52週時における用法・用量及び用量調節方法の概要</p> <p><用法・用量></p> <p>8週時の本薬の投与量で開始し^{a)}、本薬1～20 μg/kgを週1回44週間皮下投与する。</p> <p><用量調節方法></p> <ul style="list-style-type: none"> ・用量調節時は、1、3、6、10、13、16又は20 μg/kgの範囲で、1段階ずつ増減する。 ・増量してから4週後に血小板反応が認められない場合は、1段階増量する^{b)}。血小板反応が認められた後は、血小板反応を維持するように、治験責任医師の判断で、1段階ずつ増減が可能。 ・血小板数が基準を超えて増加した場合*には減量又は休薬する。また、安全性に懸念が生じた場合は、治験責任医師の判断で減量が可能。
<p>53～156週時における用法・用量及び用量調節方法の概要</p> <p><用法・用量></p> <p>52週時の本薬の投与量で開始し^{c)}、本薬3～20 μg/kgを週1回104週間皮下投与する。</p> <p><用量調節方法></p> <ul style="list-style-type: none"> ・用量調節時は、3、6、10、13、16又は20 μg/kgの範囲で、1段階ずつ増減する。 ・血小板反応を維持するように、治験責任医師の判断で、1段階ずつ増減が可能。 ・同一用量で8週間連続して、血小板数50,000/μL超、Hb濃度10.0 g/dL超及び好中球数1,000/μL超であり、かつ輸血を受けていない場合、1段階減量する。減量後、同一用量で4週間連続して、血小板数50,000/μL超、Hb濃度10.0 g/dL超及び好中球数1,000/μL超であり、かつ輸血を受けていない場合、さらに1段階減量する（4週ごとに1段階ずつ漸減する。すでに3 μg/kgであった場合は、休薬する）。 ・血小板数が基準を超えて増加した場合*には減量又は休薬する。また、安全性に懸念が生じた場合は、治験責任医師の判断で減量が可能。 ・用量を漸減中に血小板数30,000/μL未満、Hb濃度9.0 g/dL未満又は好中球数500/μL未満のいずれかに該当した場合、血小板反応を維持するように、治験責任医師の判断で1段階ずつ調整する（休薬中であった場合は、3 μg/kgで投与を再開する）。
<p>*：血小板数が基準を超えて増加した場合の対応（全期間共通）</p> <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数200,000/μL超の場合、1段階減量する。 ・血小板数400,000/μL超の場合、休薬する。 休薬後に、血小板数200,000/μL未満となった場合には休薬時の用量から1段階減量した用量で、血小板数50,000/μL以下となった場合には休薬時と同じ用量で、投与を再開する^{d)}。

- a) 9週時に血小板反応が認められない場合は、1段階増量して開始する。
 b) 血小板反応が認められない場合でも、有害事象の発現又は悪化等が懸念される場合には、治験責任医師の判断で、用量を維持することは可能。
 c) 53週時に治験責任医師が必要と判断した場合は、用量調節は可能。
 d) 休薬前の本薬の用量が1 μg/kg（1～52週時）又は3 μg/kg（53～156週時）であった場合は、血小板数200,000/μL未満となっても投与を再開せず、血小板数50,000/μL以下となった場合に休薬前と同じ用量で投与を再開する。

⁴⁾ 以下のいずれかに該当するとき、血小板反応ありと判定（ただし、血小板輸血後7日以内の患者は「反応なし」とする）。

- ・血小板数がベースラインより20,000/μL以上増加。
- ・血小板数が10,000/μL以上で、ベースラインから100%以上増加。

ランダムに割り付けられた 35 例（本薬 1 µg/kg 群 7 例、3 µg/kg 群 9 例、6 µg/kg 群 9 例及び 10 µg/kg 群 10 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。また、「不適格と判明」（3 µg/kg 群 1 例）及び「検査／観察の実施が不可能」（3 µg/kg 群 1 例）により試験を中止した 2 例を除く 33 例（1 µg/kg 群 7 例、3 µg/kg 群 7 例、6 µg/kg 群 9 例及び 10 µg/kg 群 10 例）が PPS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、投与開始 1～8 週時には 1 例（3 µg/kg 群）、9～52 週時には 16 例（1 µg/kg 群 3 例、3 µg/kg 群 5 例並びに 6 µg/kg 群及び 10 µg/kg 群各 4 例）、53～156 週時には 8 例（1 µg/kg 群及び 3 µg/kg 群各 2 例、6 µg/kg 群 1 例並びに 10 µg/kg 群 3 例）であり、中止理由の内訳は、「効果不十分」15 例（1 µg/kg 群、3 µg/kg 群及び 6 µg/kg 群各 4 例並びに 10 µg/kg 群 3 例）、「同意撤回」7 例（1 µg/kg 群 1 例、3 µg/kg 群 2 例、6 µg/kg 群 1 例及び 10 µg/kg 群 3 例）、「不適格と判明」1 例（3 µg/kg 群）、「検査／観察の実施が不可能」1 例（3 µg/kg 群）及び「有害事象」1 例（10 µg/kg 群）であった。

有効性について、主要評価項目である 9 週時の血小板反応率（血小板反応あり⁴⁾に該当した患者割合）[95%信頼区間]は、本薬 1 µg/kg 群 0 [0.0, 41.0] % (0/7 例)、3 µg/kg 群 0 [0.0, 41.0] % (0/7 例)、6 µg/kg 群 33.3 [7.5, 70.1] % (3/9 例) 及び 10 µg/kg 群 70.0 [34.8, 93.3] % (7/10 例) であった。

安全性について、投与開始 1～8 週時において、有害事象は本薬 1 µg/kg 群 42.9% (3/7 例)、3 µg/kg 群 55.6% (5/9 例)、6 µg/kg 群 77.8% (7/9 例) 及び 10 µg/kg 群 40.0% (4/10 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、疲労 (3 µg/kg 群 22.2% (2/9 例) 及び 6 µg/kg 群 33.3% (3/9 例))、筋肉痛 (1 µg/kg 群 14.3% (1/7 例)、3 µg/kg 群 22.2% (2/9 例) 及び 6 µg/kg 群 22.2% (2/9 例))、輸血反応 (1 µg/kg 群 28.6% (2/7 例) 及び 10 µg/kg 群 10.0% (1/10 例)) 及び不眠症 (6 µg/kg 群 22.2% (2/9 例)) であった。副作用は 1 µg/kg 群及び 10 µg/kg 群では認められず、3 µg/kg 群 22.2% (2/9 例：疲労・筋肉痛及び筋肉痛各 1 例) 及び 6 µg/kg 群 11.1% (1/9 例：疲労・筋肉痛・浮動性めまい) に認められた。

全期間 (1～156 週) において、有害事象は本薬 1 µg/kg 群 100% (7/7 例)、3 µg/kg 群 77.8% (7/9 例)、6 µg/kg 群 100% (9/9 例) 及び 10 µg/kg 群 90.0% (9/10 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。副作用は 1 µg/kg 群及び 10 µg/kg 群では認められず、3 µg/kg 群 22.2% (2/9 例：疲労・筋肉痛及び筋肉痛各 1 例) 及び 6 µg/kg 群 11.1% (1/9 例：疲労・筋肉痛・浮動性めまい) に認められた。

表 8 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (海外第 II 相試験、全期間 (1～156 週))

	本薬の各投与群				全体 (35 例)
	1 µg/kg 群 (7 例)	3 µg/kg 群 (9 例)	6 µg/kg 群 (9 例)	10 µg/kg 群 (10 例)	
全有害事象	100 (7)	77.8 (7)	100 (9)	90.0 (9)	91.4 (32)
上気道感染	71.4 (5)	33.3 (3)	33.3 (3)	50.0 (5)	45.7 (16)
疲労	14.3 (1)	22.2 (2)	33.3 (3)	20.0 (2)	22.9 (8)
輸血反応	42.9 (3)	0 (0)	11.1 (1)	30.0 (3)	20.0 (7)
筋肉痛	14.3 (1)	33.3 (3)	22.2 (2)	0 (0)	17.1 (6)
消化不良	0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)	0 (0)	11.4 (4)
蕁麻疹	0 (0)	22.2 (2)	22.2 (2)	0 (0)	11.4 (4)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	10.0 (1)	8.6 (3)
浮動性めまい	0 (0)	11.1 (1)	22.2 (2)	0 (0)	8.6 (3)
不眠症	14.3 (1)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	8.6 (3)
口腔内出血	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)	0 (0)	8.6 (3)
紫斑	0 (0)	22.2 (2)	11.1 (1)	0 (0)	8.6 (3)
膀胱炎	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	5.7 (2)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	5.7 (2)
発疹	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	5.7 (2)

MedDRA ver.20.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は本薬 3 µg/kg 群に 1 例（敗血症⁵⁾）認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、1 µg/kg 群では認められず、3 µg/kg 群 22.2%（2/9 例：発熱性好中球減少症及び蜂巣炎各 1 例）、6 µg/kg 群 22.2%（2/9 例：虫垂炎及び腱損傷・黄斑線維症各 1 例）及び 10 µg/kg 群 30.0%（3/10 例：白内障・網膜剥離、尿管ヘルニア及び輸血反応各 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本薬 10 µg 群 10.0%（1/10 例：輸血反応）に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

海外第 II 相試験の全期間（1～156 週）において、本薬各用量群において有害事象及び副作用の発現状況に大きな群間差は認められず、特段問題となる事象も認められなかった。

7.2 国際共同第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 531-002 <2016 年 3 月～2018 年 6 月（承認時まで継続予定）>）

既存治療で効果不十分な日本人及び韓国人 AA 患者（表 9）（目標症例数 27 例：日本人 20 例、韓国人 7 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日本 16 施設及び韓国 2 施設で実施された。本試験で用いられた効果判定基準を表 10 に示した。なお、ATG の併用は禁止された。

表 9 主な選択・除外基準（国際共同第 II/III 相試験）

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上の日本人又は 19 歳以上の韓国人。 ・ウマ若しくはウサギ由来 ATG を含む免疫抑制療法で効果不十分又は CsA で効果不十分かつ ATG が適用とならない患者。 ・血小板数 30,000 /µL 以下の患者。
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・骨髄レチクリン（表 5）が Grade 2 以上の患者。 ・骨髄中の芽球比率が 2% 超の患者。 ・AA 以外の原因（MDS、慢性 ITP、肝硬変等）による血小板減少症を有する患者。 ・溶血を主症状とする PNH（血清 LDH が施設基準値上限の 1.5 倍を超える）を併発している患者。 ・治験薬投与開始前に以下を含む AA に対する治療薬を投与されている患者。 <ul style="list-style-type: none"> ・6 カ月以内の ATG。 ・6 週間以内の CsA 又は蛋白同化ステロイド（ただし、6 カ月以上前から CsA 又は蛋白同化ステロイド投与中の場合、血球数が安定しており、6 週間前から治験薬投与中同一の用法・用量で投与継続予定の患者は登録可能）。 ・1 年以内に造血幹細胞移植が予定されている患者。 ・骨髄細胞を用いた染色体検査で異常が認められた患者。

表 10 効果判定基準（国際共同第 II/III 相試験）

評価指標	定義
血液学的反応	以下の血小板反応、赤血球反応又は好中球反応のいずれかに該当するとき。
血小板反応	以下のいずれかに該当するとき。 <ul style="list-style-type: none"> ・血小板数がベースラインから 20,000 /µL 以上増加。 ・血小板数が 10,000 /µL 以上、かつベースラインから 100% 以上増加。 ・投与開始前 8 週間に血小板輸血を実施していた場合、8 週間連続して血小板輸血なし。
赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき。 <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの Hb 濃度が 9.0 g/dL 未満の場合、Hb 濃度が赤血球輸血なしで 1.5 g/dL 以上上昇。 ・投与開始前 8 週間に赤血球輸血を実施していた場合、連続した 8 週間の赤血球輸血量が投与開始前 8 週間から 800 mL 以上減少。
好中球反応	以下のいずれかに該当するとき。 <ul style="list-style-type: none"> ・ベースラインの好中球数が 500 /µL 未満の場合、好中球数がベースラインから 100% 以上増加。 ・ベースラインの好中球数が 1,000 /µL 未満の場合、好中球数がベースラインから 500 /µL 以上増加。

用法・用量は、表 11 に基づき、本薬を週 1 回 52 週間皮下投与することとされた。

⁵⁾ 58 歳女性（3 µg/kg 群）。本薬投与開始 7 日目に発熱性好中球減少症が発現したが、10 日目に回復した。26 日目に敗血症が発現し、64 日目に治験を中止した。71 日目に家族からの情報で、死亡したことを確認した（死亡日不明）。敗血症及び発熱性好中球減少症のいずれも、本薬との因果関係は否定された。

表 11 用法・用量（国際共同第 II/III 相試験）

用法・用量
<p>本薬は 10 µg/kg から開始し、週 1 回 52 週間皮下投与する。 4 週時までは固定用量とし、5 週時以降は用量調節方法に従って用量を調節する。</p>
用量調節方法の概要
<ul style="list-style-type: none"> 用量調節時は、5、10、15 又は 20 µg/kg の範囲で、1 段階ずつ増減する。 連続した 4 週間で 1 時点でも血小板反応が認められない場合は、4 週ごとに 1 段階ずつ増量する^{a)}。 同一用量で 8 週間連続して、血小板数 50,000 /µL 超、Hb 濃度 10.0 g/dL 超及び好中球数 1,000 /µL 超であり、かつ輸血を受けていない場合、1 段階減量する。減量後、同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数 50,000 /µL 超、Hb 濃度 10.0 g/dL 超及び好中球数 1,000 /µL 超であり、かつ輸血を受けていない場合、さらに 1 段階減量する（4 週ごとに 1 段階ずつ漸減する。すでに 5 µg/kg であった場合は、休薬する）。 血小板数が基準を超えて増加した場合には以下のとおり減量又は休薬する。 <ul style="list-style-type: none"> 血小板数 200,000 /µL 超の場合、1 段階減量する。 血小板数 400,000 /µL 超の場合、休薬する。休薬後に、血小板数 200,000 /µL 未満となった場合には休薬時の用量から 1 段階減量した用量で、血小板数 50,000 /µL 以下となった場合には休薬時と同じ用量で、投与を再開する^{b)}。 安全性に懸念が生じた場合は、治験責任医師の判断で、休薬^{c)}又は 1 段階ずつ減量が可能。 用量を漸減中に血小板数 30,000 /µL 未満、Hb 濃度 9.0 g/dL 未満又は好中球数 500 /µL 未満のいずれかに該当した場合、1 段階増量する（休薬中であった場合は、5 µg/kg で投与を再開する）。

- a) 血小板反応が認められない場合でも、有害事象の発現又は悪化等が懸念される場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、用量を維持してもよい。また、血小板反応が認められた場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合には、4 週間ごとに 1 段階ずつ増量してもよい。
- b) 休薬時の本薬の用量が 5 µg/kg であった場合は、血小板数 200,000 /µL 未満となっても投与を再開せず、血小板数 50,000 /µL 以下となった場合に休薬時と同じ用量で投与を再開する。
- c) 休薬後に本薬を再開する場合は、休薬時の用量から 1 段階減量した用量で再開する（休薬時の用量が 5 µg/kg であった場合には、同じ用量で再開する）。

本試験に組み入れられた 31 例（日本人 24 例及び韓国人 7 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。中止例は 4 例であり、中止理由はいずれも「効果不十分」であった。

有効性について、主要評価項目である 27 週時の血液学的反応率（表 10 の効果判定基準を満たした患者割合） [95%信頼区間] は、83.9 [66.3, 94.5] %（26/31 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された閾値である 15%を上回った（表 12）。

表 12 27 週時の血液学的反応率（国際共同第 II/III 相試験、FAS）

	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)	全集団 (31 例)
血液学的反応率	79.2 (19) [57.8, 92.9]	100 (7) [59.0, 100]	83.9 (26) [66.3, 94.5]

反応率%（反応例数） [95%信頼区間]。なお、中止例及び欠測値は反応なしとして取り扱った。

安全性について投与 53 週時までの有害事象は 93.5%（29/31 例）に、副作用は 54.8%（17/31 例）に認められ、2 例以上に認められた有害事象及び副作用は表 13 及び表 14 のとおりであった。

表 13 2 例以上に認められた有害事象（国際共同第 II/III 相試験（53 週まで））

	本薬群 (31 例)		本薬群 (31 例)
全有害事象	93.5 (29)	口腔咽頭痛	9.7 (3)
上咽頭炎	41.9 (13)	悪寒	6.5 (2)
上気道感染	25.8 (8)	膀胱炎	6.5 (2)
発熱	19.4 (6)	帯状疱疹	6.5 (2)
頭痛	16.1 (5)	歯周炎	6.5 (2)
下痢	12.9 (4)	咽頭炎	6.5 (2)
筋痙縮	12.9 (4)	アレルギー性輸血反応	6.5 (2)
上腹部痛	9.7 (3)	AST 増加	6.5 (2)
倦怠感	9.7 (3)	フィブリン D ダイマー増加	6.5 (2)
インフルエンザ	9.7 (3)	高尿酸血症	6.5 (2)
挫傷	9.7 (3)	腎機能障害	6.5 (2)
ALT 増加	9.7 (3)	発疹	6.5 (2)
背部痛	9.7 (3)	蕁麻疹	6.5 (2)
四肢痛	9.7 (3)		

MedDRA ver.20.1 発現割合%（発現例数）

表 14 2 例以上に認められた副作用（国際共同第 II/III 相試験〈53 週まで〉）

	本薬群 (31 例)		本薬群 (31 例)
全副作用	54.8 (17)	ALT 増加	6.5 (2)
頭痛	12.9 (4)	フィブリン D ダイマー増加	6.5 (2)
筋痙縮	12.9 (4)	四肢痛	6.5 (2)
倦怠感	6.5 (2)		

MedDRA ver.20.1 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 6.5%（2/31 例：敗血症及び脊椎炎各 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認められなかった。

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.1.4 の検討から、既存治療で効果不十分な AA に対する本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 第 II/III 相試験の試験デザインについて

申請者は、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした第 II/III 相試験の試験デザインの妥当性について、以下のように説明している。

本邦における AA の患者数は 2013 年時点で約 14,000 人と推定されている（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 平成 26 年度総括・分担研究報告書）。このうち、本薬の投与対象となる既存治療で効果不十分な患者はさらに限られる。AA の診断及び治療法は本邦と韓国で大きな違いはないことから、本邦と韓国における国際共同試験として実施した。また、国際共同試験としても症例数が限られ、比較対照群を設定することは困難であったことから、非盲検非対照試験として実施した。

機構は、既存治療で効果不十分な AA の患者数は限られていること等から、第 II/III 相試験を非盲検非対照の国際共同試験として実施したことは差し支えないと考える。

7.R.1.2 主要評価項目について

申請者は、国際共同第 II/III 相試験の主要評価項目の設定根拠及び結果について、以下のように説明している。

AA は汎血球減少を特徴とする骨髄不全症候群であり、本薬投与により血小板数、Hb 濃度又は好中球数のいずれかが改善すれば、出血及び重度の感染症等のリスクの低減、血小板輸血及び赤血球輸血からの離脱等が期待できることから、臨床的意義があると考えた。したがって、当該国際共同試験の主要評価項目は、3 血球系統（血小板、赤血球及び好中球）のいずれかが改善した状態である「血液学的反応」が認められた患者（表 10 の効果判定基準を満たす患者）の割合とした。主要評価項目の評価時期について、一般的に AA の治療は長期間を要することから、本薬の有効性を評価するには少なくとも 6 カ月程度投与する必要があると考えた。また、海外第 II 相試験の 10 µg/kg 群において、投与時期に応じて本薬の有効性を示す患者割合が増加し、投与 24 週以降でその割合はほぼ一定であったこと、免疫抑制療法（ATG）の効果判定期間が 6 カ月であること（「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〉）を踏まえ、主要評価項目の評価時期は、「27 週時」と設定した。

有効性判定基準の設定根拠について、試験計画時において既存治療（ATG/CsA 併用療法）で効果不十分な AA 患者に対する主な薬物治療は ATG の再投与であったこと、ATG の国内臨床試験の有効率⁶⁾ が 17.9%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〉）、初回の ATG 無効例に対する ATG 再投与の有効率が 17%（2/12 例）と報告されていること（AA 診療の参照ガイド 平成 26 年度改訂版）及び医学専門家の意見等を参考に、27 週時の血液学的反応率の 95%信頼区間の下限値が 15%を上回ることに規定した。

当該国際共同試験において、主要評価項目である 27 週時の血液学的反応率 [95%信頼区間] は 83.9 [66.3, 94.5] %（26/31 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値である 15%を上回った（表 12）。以上より、既存治療で効果不十分な AA に対する本薬の有効性は確認できたと考える。

機構は、国際共同第 II/III 相試験の主要評価項目について、27 週時の血液学的反応率と設定したことに特段の問題はないと考える。また、当該国際共同試験において、27 週時の血液学的反応率 [95%信頼区間] は 83.9 [66.3, 94.5] %（26/31 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値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期待できると考える。

7.R.1.3 主な副次評価項目について

申請者は、国際共同第 II/III 相試験の主な副次評価項目の結果について、以下のように説明している。

当該試験の副次評価項目である「27 週時の血小板反応率、赤血球反応率及び好中球反応率」は表 15 のとおりであり、いずれの血球系統においても一定の効果が認められた。なお、日本人集団で韓国人集団よりも好中球反応率が低かった理由について、当該試験ではベースラインの好中球数が 1,000/μL 以上の被験者は好中球反応の基準（表 10）を満たすことができず評価対象外（反応なし）とされたが、当該被験者の割合が日本人集団（45.8%〈11/24 例〉）では韓国人集団（14.3%〈1/7 例〉）よりも高かったこと等によると考えられた⁷⁾。

表 15 27 週時の血小板反応率、赤血球反応率及び好中球反応率（国際共同第 II/III 相試験、FAS）

	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)	全集団 (31 例)
血液学的反応率	79.2 (19) [57.8, 92.9]	100 (7) [59.0, 100]	83.9 (26) [66.3, 94.5]
血小板反応率	66.7 (16) [44.7, 84.4]	57.1 (4) [18.4, 90.1]	64.5 (20) [45.4, 80.8]
赤血球反応率	75.0 (18) [53.3, 90.2]	71.4 (5) [29.0, 96.3]	74.2 (23) [55.4, 88.1]
好中球反応率	29.2 (7) [12.6, 51.1]	71.4 (5) [29.0, 96.3]	38.7 (12) [21.8, 57.8]

反応率%（反応例数） [95%信頼区間]。なお、中止例及び欠測値は反応なしとして取り扱った。

当該国際共同試験における血液学的反応及び各血球系統の反応の推移は、表 16 及び表 17 のとおりであった。53 週時の全集団における血液学的反応率は 80.6%（25/31 例）であり、血液学的反応及び各血球系統の反応は 27 週以降も一定の効果が維持されていた。

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 Hb 濃度が 2 g/dL 増加、「有効」：重症又は中等症の症状不変で無輸血で Hb 濃度が 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 Hb 濃度が 2 g/dL 以上増加せず、「無効」：著効・有効・やや有効以外）。

⁷⁾ ベースラインの好中球数が 1,000/μL 未満の被験者における「27 週時の好中球反応率」は、日本人集団 53.8%（7/13 例）、韓国人集団 83.3%（5/6 例）であった。

表 16 血液学的反応及び血球系統別の反応の推移（国際共同第 II/III 試験、全集団、FAS）

	13 週時	27 週時	40 週時	53 週時
	全集団 (31 例)			
血液学的反応	77.4 (24)	83.9 (26)	80.6 (25)	80.6 (25)
血小板反応	58.1 (18)	64.5 (20)	71.0 (22)	64.5 (20)
赤血球反応	58.1 (18)	74.2 (23)	67.7 (21)	67.7 (21)
好中球反応	41.9 (13)	38.7 (12)	45.2 (14)	48.4 (15)
2 系統以上反応あり	58.1 (18)	67.7 (21)	71.0 (22)	61.3 (19)
血小板/赤血球	41.9 (13)	58.1 (18)	64.5 (20)	54.8 (17)
血小板/好中球	29.0 (9)	29.0 (9)	35.5 (11)	41.9 (13)
赤血球/好中球	32.3 (10)	32.3 (10)	35.5 (11)	41.9 (13)
3 系統とも反応あり	22.6 (7)	25.8 (8)	32.3 (10)	38.7 (12)

反応割合%（反応例数）。なお、中止例及び欠測値は反応なしとして取り扱った。

表 17 血液学的反応及び血球系統別の反応の推移（国際共同第 II/III 試験、日本人及び韓国人集団、FAS）

	13 週時		27 週時		40 週時		53 週時	
	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)
血液学的反応	83.3 (20)	57.1 (4)	79.2 (19)	100 (7)	79.2 (19)	85.7 (6)	83.3 (20)	71.4 (5)
血小板反応	62.5 (15)	42.9 (3)	66.7 (16)	57.1 (4)	70.8 (17)	71.4 (5)	66.7 (16)	57.1 (4)
赤血球反応	58.3 (14)	57.1 (4)	75.0 (18)	71.4 (5)	66.7 (16)	71.4 (5)	66.7 (16)	71.4 (5)
好中球反応	41.7 (10)	42.9 (3)	29.2 (7)	71.4 (5)	41.7 (10)	57.1 (4)	45.8 (11)	57.1 (4)
2 系統以上反応あり	58.3 (14)	57.1 (4)	70.8 (17)	57.1 (4)	70.8 (17)	71.4 (5)	62.5 (15)	57.1 (4)
血小板/赤血球	41.7 (10)	42.9 (3)	62.5 (15)	42.9 (3)	66.7 (16)	57.1 (4)	54.2 (13)	57.1 (4)
血小板/好中球	29.2 (7)	28.6 (2)	25.0 (6)	42.9 (3)	33.3 (8)	42.9 (3)	37.5 (9)	57.1 (4)
赤血球/好中球	29.2 (7)	42.9 (3)	25.0 (6)	57.1 (4)	29.2 (7)	57.1 (4)	37.5 (9)	57.1 (4)
3 系統とも反応あり	20.8 (5)	28.6 (2)	20.8 (5)	42.9 (3)	29.2 (7)	42.9 (3)	33.3 (8)	57.1 (4)

反応割合%（反応例数）。なお、中止例及び欠測値は反応なしとして取り扱った。

血液学的反応を示すまでの期間について、Kaplan-Meier 法による血液学的反応を示すまでの期間の中央値 [95%信頼区間] は全集団 37.0 [36.0, 44.0] 日、日本人集団 37.5 [35.0, 44.0] 日及び韓国人集団 36.0 [20.0, 53.0] 日であった。

血小板輸血について、本薬初回投与前 8 週間に血小板輸血を実施していた被験者は 15 例（日本人 12 例及び韓国人 3 例）であった。このうち 53 週時までに血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者⁸⁾ の割合は全集団 80.0%（12/15 例）、日本人集団 83.3%（10/12 例）及び韓国人集団 66.7%（2/3 例）であった。

赤血球輸血について、本薬投与開始前 8 週間に赤血球輸血を実施していた被験者は 20 例（日本人 14 例及び韓国人 6 例）であった。このうち 53 週時までに赤血球輸血からの離脱又は赤血球輸血量の減少を示した被験者⁹⁾ の割合は全集団 90.0%（18/20 例）、日本人集団 92.9%（13/14 例）及び韓国人集団 83.3%（5/6 例）であった。

機構は、国際共同第 II/III 相試験の主な副次評価項目の結果について、主要評価項目の結果と矛盾する傾向が認められていないことを確認した。また、本薬投与 27 週以降も血液学的反応及び各血球系統の反応について一定の効果が維持される傾向があることを確認した。

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

申請者は、国際共同第 II/III 相試験における患者背景別の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験における患者背景別の「投与 27 週時の血液学的反応率」は表 18 のとおりであ

⁸⁾ 連続する 8 週間において、血小板輸血なし又は血小板輸血量が本薬投与開始前 8 週間の血小板輸血量よりも減少。

⁹⁾ 連続する 8 週間において、赤血球輸血なし又は赤血球輸血量が本薬投与開始前 8 週間の赤血球輸血量よりも減少。

った。各部分集団における症例数が限られており十分な検討は困難であるものの、いずれの部分集団においても一定の効果が認められた。

表 18 患者背景別の 27 週時の血液学的反応率（国際共同第 II/III 相試験、FAS）

層別項目	カテゴリー	27 週時の血液学的反応率	層別項目	カテゴリー	27 週時の血液学的反応率
年齢	65 歳未満	82.1 (23/28)	AA の重症度	stage 2 以下	87.5 (7/8)
	65 歳以上	100 (3/3)		stage 3 以上	82.6 (19/23)
性	男性	88.9 (8/9)	ATG 治療歴	あり	77.3 (17/22)
	女性	81.8 (18/22)		なし	100 (9/9)
ベースラインの血小板数	15,000 / μ L 未満	88.2 (15/17)	CsA 及び蛋白同化ステロイドの併用	あり	80.0 (16/20)
	15,000 / μ L 以上	78.6 (11/14)		なし	90.9 (10/11)

反応率%（反応例数/評価例数）。なお、中止例及び欠測値は反応なしとして取り扱った。

機構は、患者背景別の有効性について、現時点で特定の集団で臨床上問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、既存治療で効果不十分な AA に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、AA 患者を対象とした臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られており、血小板増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象、投与中止又は終了後の血小板減少及び出血、造血器腫瘍関連事象並びに骨髄線維化関連事象等について、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。

7.R.2.1 国際共同第 II/III 相試験における有害事象の発現状況

国際共同第 II/III 相試験における有害事象の発現状況は表 19 のとおりであり、全集団において、上咽頭炎、上気道感染、発熱、頭痛、筋痙縮及び下痢が 10%以上に認められたが、上気道感染 1 例を除き軽度又は中等度であった。上気道感染 1 例は重度であったものの、本薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

重篤な有害事象について、日本人集団において重篤な有害事象が 2 例（敗血症及び脊椎炎各 1 例）認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。韓国人集団では認められなかった。

副作用について、日本人集団では 66.7%（16/24 例）、韓国人集団では 14.3%（1/7 例）に認められた。日本人集団では韓国人集団と比較して副作用の発現割合が高かったものの、ALT 増加 1 例を除き軽度又は中等度であった。ALT 増加 1 例は重度であったものの、生命を脅かす又は入院が必要な重篤な事象ではなく、転帰は回復であった。

以上より、日本人集団と韓国人集団いずれにおいても臨床上大きな問題は認められなかった。

表 19 全集団で 10%以上に認められた有害事象の発現状況（国際共同第 II/III 相試験）

	日本人集団 (24 例)	韓国人集団 (7 例)	全集団 (31 例)
有害事象	95.8 (23)	85.7 (6)	93.5 (29)
副作用	66.7 (16)	14.3 (1)	54.8 (17)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	8.3 (2)	0 (0)	6.5 (2)
中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	37.5 (9)	57.1 (4)	41.9 (13)
上気道感染	29.2 (7)	14.3 (1)	25.8 (8)
発熱	20.8 (5)	14.3 (1)	19.4 (6)
頭痛	20.8 (5)	0 (0)	16.1 (5)
筋痙縮	16.7 (4)	0 (0)	12.9 (4)
下痢	12.5 (3)	14.3 (1)	12.9 (4)

MedDRA ver.20.1 発現割合%（発現例数）

国際共同第 II/III 相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、各投与期間において特段問題となる事象が発現する傾向は認められなかった。

表 20 時期別の有害事象の発現状況（国際共同第 II/III 相試験）

	1~85 日 (31 例)	86~183 日 (31 例)	184~274 日 (28 例)	275~365 日 (27 例)	365 日以降 (27 例)	合計 (31 例)
有害事象	83.9 (26)	64.5 (20)	46.4 (13)	81.5 (22)	14.8 (4)	93.5 (29)
副作用	38.7 (12)	25.8 (8)	10.7 (3)	11.1 (3)	0 (0)	54.8 (17)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	0 (0)	0 (0)	7.1 (2)	0 (0)	0 (0)	6.9 (2)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上咽頭炎	19.4 (6)	19.4 (6)	14.3 (4)	11.1 (3)	0 (0)	41.9 (13)
上気道感染	9.7 (3)	9.7 (3)	10.7 (3)	14.8 (4)	0 (0)	25.8 (8)
発熱	3.2 (1)	9.7 (3)	3.6 (1)	7.4 (2)	3.7 (1)	19.4 (6)
頭痛	9.7 (3)	0 (0)	3.6 (1)	3.7 (1)	3.7 (1)	16.1 (5)
下痢	3.2 (1)	3.2 (1)	3.6 (1)	3.7 (1)	0 (0)	12.9 (4)
筋痙攣	3.2 (1)	6.5 (2)	0 (0)	3.7 (1)	0 (0)	12.9 (4)

MedDRA ver.20.1 発現割合%（発現例数）、個別事象は合計の発現割合が 10%以上の事象異なる時期区分で事象が再度発現した場合は、それぞれの区分で 1 例とカウント

機構は、国際共同第 II/III 相試験において、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を確認した。

7.R.2.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者対象の臨床試験成績との比較について

申請者は、既承認の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際の 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。

AA 患者対象の国際共同第 II/III 相試験及び慢性 ITP 患者対象の臨床試験¹⁰⁾ 併合データにおける有害事象の発現状況は表 21 のとおりであり、慢性 ITP 患者対象試験と比較して AA 患者対象試験で臨床的に問題となるような有害事象の発現が増加する傾向は認められなかった。

以上より、既存治療で効果不十分な AA 患者と慢性 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 21 AA 患者対象試験及び慢性 ITP 患者対象試験における有害事象の発現状況^{a)}

	AA 患者 (31 例)	ITP 患者 (653 例)		AA 患者 (31 例)	ITP 患者 (653 例)
全有害事象	678.0 (205)	1,341.4 (12,361)	上腹部痛	19.8 (6)	6.8 (63)
上咽頭炎	76.1 (23)	35.9 (331)	歯肉出血	19.8 (6)	13.3 (123)
上気道感染	52.9 (16)	23.1 (213)	下痢	13.2 (4)	26.0 (240)
頭痛	36.4 (11)	79.2 (730)	倦怠感	13.2 (4)	2.9 (27)
発熱	26.5 (8)	13.0 (120)	筋痙攣	13.2 (4)	11.3 (104)
悪寒	23.2 (7)	4.9 (45)	四肢痛	13.2 (4)	19.3 (178)
発疹	23.2 (7)	13.0 (120)	口腔咽頭痛	13.2 (4)	15.2 (140)

MedDRA ver.20.1（AA 患者対象の国際共同第 II/III 相試験）、ver.12.0（慢性 ITP 患者対象の臨床試験）

100 人年あたりの発現率（発現件数）

a) AA 患者対象試験で 100 人年あたりの発現率で 10%以上に認められた有害事象

機構は、AA 患者対象の国際共同第 II/III 相試験において、既承認の効能・効果である慢性 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差異は認められていないことを確認した。また、海外第 II 相試験においても特段問題となる事象も認められなかった（7.1 参照）。したがって、慢

¹⁰⁾ 国内第 II 相試験（20050162）、国内第 III 相試験（20060216）、国内長期投与試験（20060113）、海外第 I/II 相試験（20000137A）、海外第 I/II 相試験（20010218）、海外第 I/II 相試験（20060195）、海外第 II 相試験（20000137B）、海外第 III 相試験（20030105）、海外第 III 相試験（20030212）、海外第 IIIb 相試験（20040209）、海外第 IIIb 相試験（20060131）、海外第 III 相試験（20050123）及び海外長期投与試験（20030213）

性 ITP と同様の安全対策のもとで本薬を使用する場合には、既存治療で効果不十分な AA に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.3 注目すべき有害事象

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験成績等に基づき、注目すべき有害事象として、「血小板増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象、投与中止又は終了後の血小板減少及び出血、造血器腫瘍関連事象及び染色体異常、骨髄線維化関連事象並びに過敏症関連事象の発現状況等について、7.R.2.3.1～7.R.2.3.5 のとおり検討した。

7.R.2.3.1 血小板数増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象

本薬による血小板数の過剰な増加は血栓症又は血栓塞栓症のリスク増加に繋がる可能性があることから、本薬の現行の添付文書で血栓塞栓症の発現について注意喚起されている。また、慢性 ITP 患者において製造販売後に本薬との因果関係が否定できない血栓塞栓症関連事象が 1 例報告されている。以上から、機構は、AA 患者を対象とした臨床試験における血小板数増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

AA 患者対象の臨床試験において、血小板数増加関連事象については MedDRA PT (血小板数増加及び血小板増加症) に基づき抽出し検討した。また、血栓塞栓症関連事象については MedDRA SMQ 「動脈の塞栓および血栓 (狭域)」、「静脈の塞栓および血栓 (狭域)」及び「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (狭域)」に分類される事象について検討した。

国際共同第 II/III 相試験において、血小板数増加関連事象は 3.2% (1/31 例：血小板数増加) に認められ、当該事象は副作用とされたが、本薬を減量することで回復した。国際共同試験において、血栓塞栓症関連事象は認められなかった。なお、海外第 II 相試験では、血小板数増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象のいずれも認められなかった。

機構は、国際共同第 II/III 相試験等において、血小板数増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象について特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、AA 患者を対象とした臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られていること、本薬は血小板増加作用を有すること、慢性 ITP 患者において製造販売後に本薬との因果関係が否定できない血栓塞栓症関連事象が報告されていることから、現行の添付文書で注意喚起されているように血栓塞栓症等が発現する可能性があることに注意する必要がある。また、血小板数増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象の発現状況について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。

7.R.2.3.2 投与中止又は終了後の血小板減少及び出血について

投与中止又は終了後の血小板減少及びそれに伴う出血について、慢性 ITP 患者対象の臨床試験において本薬投与中止後に投与前よりも血小板数が減少した症例が認められている。また、血小板減少に伴い出血リスクが増加する可能性があり、本薬の現行の添付文書において投与中止後の血小板減少及び出血について注意喚起されている。以上から、機構は、AA 患者を対象とした臨床試験における本薬投与中止又は終了後の血小板減少関連事象及び出血関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

AA 患者対象の臨床試験において、血小板減少関連事象については MedDRA SMQ 「造血障害による血

小板減少症（広域）」に分類される事象の発現状況について検討した。また、出血関連事象については MedDRA SMQ「出血関連臨床検査用語（広域）」及び「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（広域）」に分類される事象について検討した。

国際共同第 II/III 相試験において、投与中止又は終了後に血小板減少関連事象は認められなかった。なお、海外第 II 相試験において、投与中止又は終了後の出血関連事象が 1 例（紫斑）認められたが、軽度であり、また本薬との因果関係は否定された。

機構は、国際共同第 II/III 相試験等において、投与終了後の血小板減少症関連事象及び出血関連事象について特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、AA 患者を対象とした臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られていること、慢性 ITP 患者対象の臨床試験において本薬投与中止後に投与前よりも血小板数が減少した症例が認められていることから、現行の添付文書で注意喚起されているように本薬投与中止又は終了後に出血リスクが上昇する可能性に注意が必要と考える。また、本薬の投与中止又は終了後の血小板減少関連事象及び出血関連事象の発現状況について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。

7.R.2.3.3 造血器腫瘍関連事象及び染色体異常

造血器腫瘍関連事象について、TPO が TPO 受容体発現陽性の急性骨髄性白血病細胞に対し増殖促進作用を有すること（Blood 2006; 107: 2525-30、Leuk Res 1998; 22: 527-35）、慢性 ITP 患者を対象とした本薬の海外試験において造血器腫瘍の発現が認められていることから、本薬の現行の添付文書で注意喚起されている。また、AA 患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）や急性骨髄性白血病（以下、「AML」）に移行することが知られていること（AA 診療の参照ガイド 2018）から、機構は、AA 患者を対象とした臨床試験における造血器腫瘍関連事象及び骨髄検査による染色体異常の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

AA 患者対象の臨床試験において、造血器腫瘍関連事象については MedDRA SMQ「血液学的悪性腫瘍（広域）」に分類される事象の発現状況について検討した。

国際共同第 II/III 相試験において、造血器腫瘍関連事象は認められなかった。また、当該試験において、骨髄検査による染色体異常は 2 例¹¹⁾認められたが、いずれも MDS 又は AML への移行は認められなかった。なお、海外第 II 相試験において、造血器腫瘍関連事象は認められず、骨髄検査による染色体異常は 1 例¹²⁾認められたが、MDS 又は AML への移行は認められなかった。

機構は、国際共同第 II/III 相試験等において、造血器腫瘍関連事象及び骨髄検査による染色体異常検査について特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、AA 患者を対象とした臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られていること、慢性 ITP 患者を対象とした海外試験において

¹¹⁾ 2 例ともスクリーニング時には染色体検査で異常は認められなかった。1 例は 27 週時に分裂細胞 9 細胞中 1 細胞に 7 染色体 (3,4,14,16,17,19,21 番染色体) 増加が検出された。当該被験者は好中球反応が認められていたこと、予後不良の 7 番染色体異常は認められなかったことから、治験を継続したところ、53 週時には染色体異常が認められなかった。残り 1 例は血小板反応が認められなかったため 16 週時に治験を中止し、中止時検査で染色体異常が検出された。分裂細胞 20 細胞中 4 細胞に 7 番染色体の欠失が、1 細胞に 7 番染色体の欠失及び 5 番染色体長腕 (位置不明) の欠失が認められた。また、7 番染色体モノソミーが 50% の細胞で検出された。当該被験者では、MDS 又は AML への移行はなく、7 番染色体の欠失は原疾患の経過として起こった事象と考えられた。

¹²⁾ スクリーニング時に分裂細胞 20 細胞中 5 細胞で 8 番染色体トリソミーを認めており、本薬投与後の検査 (25、53、77、129 週時) でスクリーニング時と同様に 2~6 細胞で 8 番染色体トリソミーが認められた。最終検査時 (156 週時) では、20 細胞中 6 細胞で 8 番染色体トリソミーが、2 細胞で 8 番染色体トリソミー及び 1 番染色体長腕 q12-q44 の重複が認められた。

造血器腫瘍の発現が認められていること、AA 患者の一部では経過観察中に MDS や AML に移行することが知られていること（AA 診療の参照ガイド 2018）から、造血器腫瘍関連事象の発現状況について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。

7.R.2.3.4 骨髄線維化関連事象

骨髄線維化関連事象について、本薬投与により骨髄レチクリン増生が認められることがあり³⁾、骨髄線維化があらわれる可能性があることが本薬の現行の添付文書で注意喚起されている。また、慢性 ITP 患者対象の臨床試験において投与中止に至った骨髄レチクリン増生が 1 例報告されている。以上から、機構は、AA 患者対象の臨床試験における骨髄線維化関連事象の発現状況及び骨髄検査によるレチクリン Grade について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

AA 患者対象の臨床試験において、骨髄線維化関連事象は MedDRA PT（レチクリン増加、骨髄レチクリン線維症及び骨髄線維症）に基づき抽出した。

国際共同第 II/III 相試験において、本薬投与後にレチクリン Grade が上昇した被験者は 2 例認められた¹³⁾。海外第 II 相試験においても、本薬投与後にレチクリン Grade が上昇した被験者は 2 例認められた¹⁴⁾。しかしながら、いずれの試験においても骨髄線維化関連事象は認められなかった。

機構は、国際共同第 II/III 相試験等において、骨髄線維化関連事象について特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、AA 患者を対象とした臨床試験に組み入れられた症例数は極めて限られていること、本薬の投与により骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性があること、AA 患者対象の臨床試験においてレチクリン Grade が上昇した患者が認められていること等から、現行の添付文書で注意喚起されているように骨髄線維化が発現する可能性について注意が必要と考える。また、骨髄線維化関連事象の発現状況について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。

7.R.2.3.5 過敏症関連事象

過敏症関連事象について、本薬は皮下投与のペプチド製剤であり過敏症が発現する可能性があることから、機構は、AA 患者対象の臨床試験における過敏症関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

AA 患者対象の臨床試験において、過敏症関連事象については MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」に分類される事象の発現状況について検討した。

国際共同第 II/III 相試験において、過敏症関連事象は 22.6%（7/31 例）に認められ、2 例以上に認められた過敏症関連事象はアレルギー性輸血反応、発疹及び蕁麻疹各 6.5%（2/31 例）であった。いずれの過敏症関連事象も本薬との因果関係は否定され、また軽度又は中等度であった。なお、海外第 II 相試験において、全体で過敏症関連事象は 25.9%（9/35 例：蕁麻疹 4 例、発疹 2 例、皮膚炎、湿疹、顔面浮腫及び膿疱性皮疹各 1 例〈同一症例での重複あり〉）に認められた。当該海外試験で 2 例以上に認められた過敏症関連事象は蕁麻疹 11.4%（4/35 例：本薬 3 µg/kg 群及び 6 µg/kg 群各 2 例）及び発疹 5.7%（2/35 例：6 µg/kg 群 2 例）であった。いずれの過敏症関連事象も本薬との因果関係は否定され、また蕁麻疹 1

¹³⁾ 国際共同第 II/III 相試験では、2 例がレチクリン Grade 0 から 1（53 週時）へ上昇した。いずれも治験責任医師等により臨床的意義のない上昇と判断された。

¹⁴⁾ 海外第 II 相試験では、1 例がレチクリン Grade 0 から 2（53 週時）へ、1 例がレチクリン Grade 1 から 3（53 週時）へ上昇した。いずれも治験責任医師等により臨床的意義のない上昇と判断された。

例 (3 µg/kg) 及び発疹 1 例 (6 µg/kg) を除き軽度又は中等度であった。

機構は、国際共同第 II/III 相試験等において、過敏症関連事象はいずれも本薬との因果関係は否定され、また、ほとんどが軽度又は中等度であることから、現時点で臨床上大きな問題はないと考える。

7.R.2.4 本薬又は TPO に対する中和抗体等について

申請者は、AA 患者を対象とした臨床試験における本薬又は TPO に対する中和抗体の発現状況について、以下のように説明している。

国際共同第 II/III 相試験において、抗本薬抗体陽性例が 3.2% (1/31 例)、抗 TPO 抗体陽性例が 3.2% (1/31 例) に認められた。しかしながら、いずれの被験者においても本薬及び TPO に対する中和抗体は陰性であり、有効性及び安全性への影響も認められなかった (6.2.1 参照)。

機構は、現時点で AA 患者において本薬及び TPO に対する中和抗体の発現が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.5 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売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 に対する適応で 2008 年 7 月にオーストラリアで初めて承認されて以降、2019 年 3 月現在、本邦及び欧米等 60 カ国以上で承認されている。最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告/定期的安全性最新報告 (以下、「PBRER/PSUR」、調査単位期間 2017 年 8 月 1 日～2018 年 7 月 31 日までの期間) を踏まえ、全世界における本薬の製造販売後の使用経験は累積で約 █████ 人年と推計した。また、最新の PBRER/PSUR で報告された製造販売後の有害事象 20,296 件のうち重篤な副作用は 13,116 件であり、主な重篤な副作用は、血小板数減少 665 件及び血小板減少症 463 件であったが、いずれも既知の副作用であった。

また、本邦で実施中の慢性 ITP 患者対象の特定使用成績調査について、最新の安全性定期報告 (調査単位期間: 2017 年 7 月 31 日～2018 年 7 月 30 日) において、本邦における販売開始時点 (2011 年 4 月 13 日) から最新の安全性定期報告の調査期間 (2018 年 7 月 30 日まで) に収集された安全性解析対象集団 1,695 例のうち、副作用は 25.7% (436 例) に認められた。主な副作用は、白血球数増加 3.1% (52 例)、頭痛 1.7% (29 例)、貧血 1.6% (27 例)、血小板数減少 1.4% (23 例)、倦怠感 1.2% (21 例) 及び好中球数増加 1.1% (18 例) であり、いずれも既知の副作用であった。

以上より、現時点における本薬の製造販売後の安全性情報において、本薬の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな事象は認められていない。

機構は、本薬の既承認の効能・効果における国内外の製造販売後の安全性情報について、現時点において安全性で特段問題となるような事象は認められ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

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

AA 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治療方針が決定される (AA 診療の参照ガイド 2018)。40 歳以上や HLA 適合同胞ドナーが得られない患者では ATG/CsA 等

による免疫抑制療法が行われるが、初回の免疫抑制療法で効果不十分な場合、ATG/CsA の再投与又は EPAG の追加（初回に未投与の場合）等が検討される。本薬は EPAG と同様の TPO 受容体作動薬であることから、既存治療で効果不十分な AA に対して EPAG と同じ治療アルゴリズムのカテゴリーに位置すると考える。

機構は、本薬は EPAG と同様の TPO 受容体作動作用を有すること、既存治療で効果不十分な AA 患者対象の国際共同試験成績等から、本薬は既存治療で効果不十分な AA 患者に対し EPAG と同様の位置付けでの使用が想定される薬剤であると考え。また、本薬は既存治療で効果不十分な AA に対する治療選択肢の一つになり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験において本薬の有効性が期待でき（7.R.1）、安全性は許容可能であること（7.R.2）と考える。実施した臨床試験の対象は既存治療で効果不十分な AA 患者であったこと等も踏まえると、本薬の効能・効果については、承認申請時の「再生不良性貧血」から「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」と変更することが適切と考える。なお、本薬の投与対象については、AA 診療の参照ガイドを参考に判断する必要があると考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、本薬の用法・用量について、以下のように説明している。

海外第 II 相試験の 1～8 週時において、本薬 1、3、6 又は 10 µg/kg を週 1 回 8 週間皮下投与した結果、9 週時の血小板反応率は 10 µg/kg 群で 70.0%（7/10 例）と最も高く、10 µg/kg 未満の用量では AA 患者に対する本薬の有効性が期待できなかったこと（7.1 参照）等から、国際共同第 II/III 相試験における本薬の開始用量を 10 µg/kg に設定した。また、海外第 II 相試験において、投与開始 9 週以降は、本薬の用量を血小板数や有害事象等に応じて 1～20 µg/kg の範囲で適宜調整した。その結果、海外第 II 相試験において本薬 20 µg/kg まで増量した患者が 88.6%（31/35 例）認められたが、安全性に大きな問題は認められなかった。したがって、国際共同第 II/III 相試験においても最高用量を 20 µg/kg とし、血球数や有害事象等に応じて本薬の用量を適宜調整することとした（表 11）。

国際共同第 II/III 相試験において、各時点における投与量の分布（被験者割合）は表 22 のとおりであった。

有効性について、当該試験における 53 週時の投与量別の血液学的反応率は、本薬 5 µg/kg 投与例 100%（4/4 例）、10 µg/kg 投与例 100%（2/2 例）、15 µg/kg 投与例 100%（3/3 例）及び 20 µg/kg 投与例 92.9%（13/14 例）であり、投与量別で血液学的反応率に大きな違いはなかった。

安全性について、当該試験における 53 週時までの有害事象発現時の投与量別の発現割合は、休薬時 33.3%（2/6 例）、5 µg/kg 投与時 62.5%（5/8 例）、10 µg/kg 投与時 58.1%（18/31 例）、15 µg/kg 投与時 59.3%（16/27 例）及び 20 µg/kg 投与時 90.5%（19/21 例）であった。副作用発現時の投与量別の発現割合は、休薬時 0%（0/6 例）、5 µg/kg 投与時 12.5%（1/8 例）、10 µg/kg 投与時 29.0%（9/31 例）、15 µg/kg 投与時 22.2%（6/27 例）及び 20 µg/kg 投与時 28.6%（6/21 例）であった。副作用発現時の投与量別の発現割合に大きな違いは認められなかった。

以上より、本薬の用法・用量は、国際共同第 II/III 相試験で設定した用法・用量に準じて、10 µg/kg から開始し、投与開始後は患者の状態（血球数等）に応じて適宜増減し、最高用量を 20 µg/kg とし週 1

回皮下投与することは妥当と考えた。また、本薬の用量調整方法について、国際共同第 II/III 相試験に準じることで問題ないと考えた。

表 22 本薬の投与量の分布 (国際共同第 II/III 相試験)

投与期間	本薬の投与量 (μg/kg)				
	0	5	10	15	20
13 週時 (31 例)	3.2 (1)	0 (0)	9.7 (3)	32.3 (10)	54.8 (17)
27 週時 (28 例)	7.1 (2)	3.6 (1)	10.7 (3)	21.4 (6)	57.1 (16)
40 週時 (27 例)	3.7 (1)	11.1 (3)	11.1 (3)	25.9 (7)	48.1 (13)
53 週時 (27 例)	14.8 (4)	14.8 (4)	7.4 (2)	11.1 (3)	51.9 (14)

被験者割合% (例数)

機構は、本薬の用法・用量について、10 μg/kg から開始すること、投与開始後は患者の状態に応じて適宜増減し、最高用量を 20 μg/kg とし週 1 回皮下投与することは差し支えないと考える。また、本薬の用量調整方法について、国際共同第 II/III 相試験に準じることは特段問題ないとする。

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 23 のような特定使用成績調査を計画している。

表 23 特定使用成績調査実施計画骨子 (案)

目的	既存治療で効果不十分な 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等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AA 患者
予定症例数	60 例 (解析対象症例として)
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、AA の重症度及び治療歴、既往歴、合併症等) 本薬の投与状況 (1 回投与量、投与開始日及び中止日、投与中止理由等) 血小板輸血及び赤血球輸血の施行状況 (1 回量、実施日) 併用薬剤の使用状況 (薬剤名、使用理由等) 臨床検査値 (赤血球数、Hb 濃度、白血球数、血小板数等) 有害事象 (発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等)

機構は、国際共同第 II/III 相試験における症例数は極めて限られていることから、以下の点について製造販売後に情報収集する必要があると考える。

- 血小板増加関連事象及び血栓塞栓症関連事象
- 投与中止又は終了後の血小板減少及び出血
- 造血器腫瘍関連事象
- 骨髓線維化関連事象

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 (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、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対する本品目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)

令和元年 5 月 15 日

申請品目

[販 売 名] ロミプレート皮下注 250 µg 調製用
[一 般 名] ロミプロスチム (遺伝子組換え)
[申 請 者] 協和発酵キリン株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 7 月 31 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

専門協議において、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・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

以上より、機構は、本薬の AA に係る【効能又は効果】及び【用法及び用量】並びに添付文書の AA に係る<効能又は効果に関連する使用上の注意>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】

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

<効能又は効果に関連する使用上の注意>

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

【臨床成績】の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、再生不良性貧血診療の参照ガイド 2018 年改訂を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

【用法及び用量】

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

通常、成人には、ロミプロスチム (遺伝子組換え) として初回投与量 10 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20 µg/kg とする。

<用法及び用量に関連する使用上の注意>

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

1. 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週 1 回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4 週に 1 回を目安に血球数を測定すること。
2. 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ずつとすること。
3. 同一用量を 4 週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から 20,000 / μL 以上増加、又は血小板数が 10,000 / μL 以上で本剤投与開始前から 100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。
4. 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量でを使用すること。

血小板数	調節方法
200,000 / μL ～400,000 / μL	減量する。
400,000 / μL 超	休薬する。休薬後、血小板数が 200,000 / μL まで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。 なお、休薬前の投与量が 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下のときは、血小板数が 50,000 / μL まで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

5. 3 血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で、血小板数が 50,000 / μL を超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が 10 g/dL を超える、かつ好中球数が 1,000 / μL を超える）が 8 週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で 4 週間 3 血球系統の改善を維持した場合には、さらに減量し、以降 4 週ごとに減量を考慮すること（投与量が 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以下の場合には休薬を考慮すること）。減量後に 3 血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること（休薬中であった場合は、休薬前の投与量で再開してもよい）。
6. 最高投与量として週 1 回 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 8 週間連続投与しても、3 血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、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。なお、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ AA 患者対象の臨床試験成績は極めて限られていることから、全症例を対象に製造販売後調査を実施する必要がある。また、本薬により TPO 受容体が活性化されると造血器腫瘍や骨髄線維化を進行させる可能性があることから、AA 患者対象の特定使用成績調査において、少なくとも 1 年間の観察を行い、長期投与時の造血器腫瘍及び骨髄線維化の発現状況について情報収集することが適切である。

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 24 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 25 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 26 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 24 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"> ・ 出血 ・ 血栓塞栓症 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 造血器腫瘍 ・ 骨髄線維化 	<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"> ・ 該当なし 		

表 25 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"> ・ 特定使用成績調査（慢性 ITP） ・ 市販直後調査（AA） ・ 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 26 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	既存治療で効果不十分な 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等の検討
調査方法	全例調査方式
対象患者	既存治療で効果不十分な AA 患者
予定症例数	全症例
観察期間	1 年間（1 年間を超えて本薬が継続投与された患者は最長 2 年間）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、AA の重症度及び治療歴、既往歴、合併症等） ・ 本薬の投与状況（1 回投与量、投与開始日及び中止日、投与中止理由等） ・ 血小板輸血及び赤血球輸血の施行状況（1 回量、実施日） ・ 併用薬剤の使用状況（薬剤名、使用理由等） ・ 臨床検査値（赤血球数、Hb 濃度、白血球数、血小板数等） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

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、効能・効果及び用法・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。なお、本申請は、希少疾病用医薬品として承認された新有効成分含有医薬品に対する希少疾病用医薬品に指定されていない効能・効果の追加に係るものであることから、本申請に係る効能・効果及びその用法・用量の再審査期間は 5 年 10 カ月と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

慢性特発性血小板減少性紫斑病

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

(下線部追加)

[用法・用量]

慢性特発性血小板減少性紫斑病

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 1 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 10 µg/kg とする。

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量 10 µg/kg を皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週 1 回皮下投与する。また、最高投与量は週 1 回 20 µg/kg とする。

(下線部追加)

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AA	Aplastic anemia	再生不良性貧血
AA 診療の参照ガイド平成26年度改訂版	—	再生不良性貧血診療の参照ガイド平成26年度改訂版（平成27年2月22日改訂、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）
AA 診療の参照ガイド2018	—	再生不良性貧血診療の参照ガイド2018年改訂（平成30年5月13日改訂、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）
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
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	Anti-human thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
ATG/CsA	Anti-human thymocyte globulin/ ciclosporin A	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
CsA	Ciclosporin A	シクロスポリン
ELISA	Enzyme linked immuno sorbent assay	酵素免疫測定法
EPAG	Eltrombopag olamine	エルトロンボパグ オラミン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable	—
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor	顆粒級コロニー形成刺激因子
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HLA	Human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ICH	International council for harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	—	MedDRA における基本語
SMQ	—	MedDRA における標準検索式

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
海外第 II 相試験	—	海外第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 531-KR001)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国際共同第 II/III 相試験	—	国際共同第 II/III 相試験 (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 531-002)
副作用	—	本薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	ロミプレート皮下注 250 µg 調製用
本薬	—	ロミプロスチム (遺伝子組換え)