2.2 緒言

AMG531（一般名：ロミプロスチム（遺伝子組換え））は米国 Amgen Inc. が創製した大腸菌由来の遺伝子組換え融合タンパク質（分子量約 59 kDa）である。AMG531 は、トロンボポエチン受容体（c-Mpl）結合領域 2 ヵ所を含むペプチド鎖とヒト IgG1 の Fc 領域の C-末端が結合した一本鎖がジスルフィド結合した二量体構造である。一本鎖は 269 個のアミノ酸からなり、糖鎖を有していない。AMG531 は、c-Mpl を活性化させ血小板産生を亢進させる血小板造血刺激因子製剤であり、c-Mpl に結合することで骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における細胞の増殖及び分化を促進し、結果として血小板を増加させると考えられている。AMG531 は免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）患者や骨髄異形成症候群患者を対象とした治験で、血小板増加作用を示すことが確認されてきた。2008 年 7 月に豪州で「成人慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病患者における血小板減少症」の効能・効果で承認されて以降、2017 年 7 月までに米国及び欧州主要国を含む 66 ヵ国で承認され、Nplate®等の販売名で製造販売されている。

本邦では、AMG531 は 20[redacted] 年に当時米国 Amgen Inc. の日本法人であったアムジェン株式会社により成人慢性 ITP 患者における血小板減少症を対象に開発が開始された。その後、2010 年 3 月に協和発酵キリン株式会社が国内外の臨床試験成績等をもとに製造販売承認申請を行い、2011 年 1 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、「ロミプレート® 皮下注 250 μg 調製用」の販売名で製造販売している。

AMG531 は ITP 以外の様々な疾患に伴う血小板減少症に対しても有効であることが期待されている。c-Mpl は、巨核球系前駆細胞のみならず、骨髄中のより未分化な造血幹／前駆細胞にも発現しており（Alexander et al, 1996; Solar et al, 1998）、TPO は c-Mpl を活性化させることで多系統の血球産生を促進することが示唆されている（Kaushansky et al, 1995; Sawai et al, 2000; Miyazaki, 2002）。再生不良性貧血患者では、エリスロポエチン、G-CSF 等の造血因子の血中濃度が上昇していることから、c-Mpl を介した多能性前駆細胞の増加により、血小板のみならず、赤血球及び好中球造血の亢進が期待される。これらの背景をもとに、末梢血中のすべての血球の減少（汎血球減少）と骨髄の細胞密度の低下（低形成）を特徴とする再生不良性貧血にも効果が期待された。協和発酵キリン株式会社は、AMG531 の再生不良性貧血患者に対する有効性、安全性を検討するために、成人再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験として、20[redacted]年より韓国人再生不良性貧血患者を対象とした第 II 相臨床試験（531-KR001 試験）を開始した。その後、20[redacted] 年の医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#P[redacted]）及び医薬品追加相談（オーファン以外）（#P[redacted]）を経て、20[redacted] 年より、日本人及び韓国人再生不良性貧血患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（531-002 試験）を実施している。

今般、531-002 試験の中間報告結果（2018 年 6 月 5 日データカットオフ）が得られ、AMG531 10 μg/kg で週 1 回 SC 投与を開始し、その後は血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に AMG531 の用量を 5～20 μg/kg で適宜調整することによって、顕著な血液学的反応（血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応）が得られることが明らかとなった。また、AMG531 の安全性のプロファイルは、これまでに得られている AMG531 で認められたプロファイルと同様であった。以上のように、AMG531 の再生不良性貧血患者に対する有効性及び安全性が確認されたことから、531-KR001 試験及び 531-002 試験（中間報告）を評価資料として、本邦での再生不良性貧血に対する適応追加を目的とした医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととした。

【参考文献】

Alexander et al, 1996

Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, Li R, Metcalf D. Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietin receptor c-Mpl. Blood. 1996;87:2162-70.

Kaushansky et al, 1995

Kaushansky K, Broudy VC, Grossmann A, Humes J, Lin N, Ren HP, et al. Thrombopoietin expands erythroid progenitors, increases red cell production, and enhances erythroid recovery after myelosuppressive therapy. J Clin Invest. 1995;96:1683-7.

Miyazaki, 2002

Miyazaki H. Future prospect of thrombopoietin. Japanese Journal of Transfusion Medicine. 2000;46:311-6. (Article Written in Japanese)

Sawai et al, 2000

Sawai N, Koike K, Mwamtemi HH, Ito S, Kurokawa Y, Sakashita K, et al. Thrombopoietin enhances neutrophil production by bone marrow hematopoietic progenitors with the aid of stem cell factor in congenital neutropenia. J Leukoc Biol. 2000;68:137-43.

Solar et al, 1998

Solar GP, Kerr WG, Zeigler FC, Hess D, Donahue C, de Sauvage FJ, et al. Role of c-mpl in early hematopoiesis. Blood. 1998;92:4-10.