

審査報告書

令和5年8月7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] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年11月11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、本品目の免疫抑制療法¹⁾ 未治療の再生不良性貧血に対する有効性は示され、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]

- 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

(取消線部削除、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

¹⁾ CsA 単剤、ATG 単剤又は ATG+CsA 併用療法

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。

（取消線部削除、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)

令和 5 年 7 月 20 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] 協和キリン株式会社

[申請年月日] 令和 4 年 11 月 11 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

[申請時の効能・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

(取消線部削除、下線部追加)

[申請時の用法・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。

なお、免疫抑制療法未治療の場合は、免疫抑制療法剤と併用すること。

(取消線部削除、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	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
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	3
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	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
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	4
7. 臨床の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	26
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	26

[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（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、本邦では指定難病に指定されている（平成27年1月1日付け 厚生労働省 告示番号60）。AA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、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、中等症以下のAAで輸血が不要な場合はシクロスポリン（CsA）が、40歳未満で輸血が必要な場合や重症以上のAAではヒト白血球抗原（HLA）適合同胞ドナーからの骨髄移植が第一選択とされている。40歳以上や、40歳未満でもドナーが得られない場合等に抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）、CsA及びエルトロンボパグ オラミン（EPAG）の3剤併用が推奨されている（再生不良性貧血診療の参照ガイド令和1年改訂版〈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班〉、AA診療の参照ガイド）。

ロミプロスチム（遺伝子組換え）（本薬）は、米国Amgen社により創製されたトロンボポエチン（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・効果で承認されており、その後、2019年6月に「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の効能・効果が追加で承認されている。

今般、申請者は、免疫抑制療法²⁾未治療の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2023年6月現在、特発性血小板減少性紫斑病等の効能・効果で欧米等60カ国以上で承認されているが、免疫抑制療法未治療のAA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に対する薬理作用は既存治療で効果不十分なAAの承認時に評価済みであることから（「ロミプレート皮下注250µg調製用」審査報告書〈令和元年5月15日〉）、新たな資料は提出されていない。

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ことから（「ロミプレート皮下注250µg調製用」審査報告書〈平成22年11月17日〉）、新たな資料は提出されていない。

²⁾ CsA単剤、ATG単剤又はATG+CsA併用療法

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るが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから（「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

国際共同第 II/III 相試験（531-003 試験）及び国際共同第 II/III 相試験（531-004 試験）では、市販製剤と同一の製剤が使用された。

血清中本薬濃度は、既存治療で効果不十分な AA に係る承認時と同一の酵素免疫測定法（ELISA）で測定され、定量下限は 15 pg/mL であった。血清中の抗本薬抗体及び抗 TPO 抗体は、電気化学発光法（ECL）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（003 試験）（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 531-003 <2019 年 4 月～2021 年 5 月>）

免疫抑制療法²⁾ 未治療の日本、韓国及び台湾の AA 患者を対象に、ATG 及び CsA と併用投与した際の本薬反復皮下投与時の血清中本薬濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、Week 4 までは本薬 10 µg/kg、Week 5～26 は血小板数に応じて 0～20 µg/kg を週 1 回皮下投与することとされた。延長投与を希望する被験者には、Week 30 の追跡期終了時検査後に本薬を再投与し、最長で Week 53 まで本薬を投与することとされた。Week 14 以降に 4 週連続して効果判定基準に基づく CR となった場合は、投与量を維持したまま 2 週に 1 回の投与に変更することとされた（試験の概略並びに有効性及び安全性の結果は 7.1.1 参照）。

本薬の投与量推移及び血清中の本薬トラフ濃度の推移はそれぞれ表 1 及び図 1 のとおりであり、本薬濃度は、韓国の被験者では Week 4 以降は一定となったのに対し、日本の被験者では Week 13 まで緩やかに上昇し、その後緩やかに下降したが、台湾の被験者も含め、Week 53 時には概ね同様の値を示した。

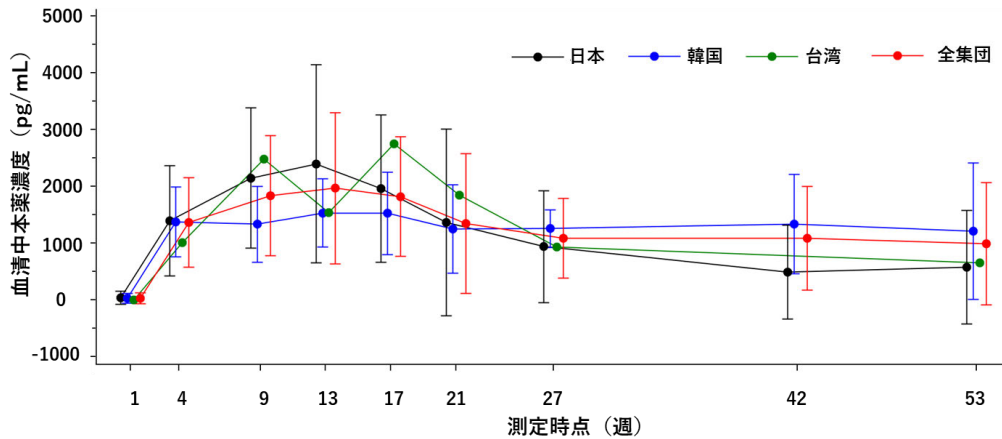
表 1 本薬の投与量推移（µg/kg）（003 試験）

週	1～4 ^{a)}	5	9	13	17
日本	10.0 (9)	15.0±0.0 (9)	20.0±0.0 (9)	17.5±7.1 (8)	17.5±7.1 (8)
韓国	10.0 (7)	15.0±0.0 (7)	20.0±0.0 (7)	20.0±0.0 (7)	20.0±0.0 (7)
台湾	10.0 (1)	15.0 (1)	20.0 (1)	20.0 (1)	20.0 (1)
週	21	26	30	42	52
日本	15.6±7.3 (8)	7.1±9.1 (7)	8.3±10.4 (3)	6.7±11.5 (3)	6.7±11.5 (3)
韓国	20.0±0.0 (7)	17.1±7.6 (7)	20.0±0.0 (7)	18.6±3.8 (7)	11.4±10.7 (7)
台湾	20.0 (1)	20.0 (1)	20.0 (1)	20.0 (1)	20.0 (1)

平均値±標準偏差（例数）

2 週に 1 回の投与に移行した被験者については、投与がない週の投与量を 0 µg/kg として集計した。

a) 平均値（例数）（固定用量のため標準偏差は示していない）



週		1	4	9	13	17	21	27	42	53
例数	日本	9	9	9	8	8	8	7	3	3
	韓国	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	台湾	1	1	1	1	1	1	1	0	1

図1 AA患者における血清中本薬トラフ濃度推移（地域別）（平均値±標準偏差）（003試験）

抗本薬抗体及び抗TPO抗体は、いずれの被験者においても認められなかった。

6.2.2 国際共同第II/III相試験（004試験）（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 531-004 <2019年11月～2021年10月>）

免疫抑制療法未治療の日本及び韓国のAA患者を対象に、CsAと併用投与した際の本薬反復皮下投与時の血清中本薬濃度が検討された。

本薬の用法・用量は、Week 4までは本薬10 µg/kg、Week 5～26は血小板数に応じて0～20 µg/kgを週1回皮下投与することとされた。Week 14以降に4週連続して効果判定基準に基づくCRとなった場合は、投与量を維持したまま2週に1回の投与に変更することとされた（試験の概略並びに有効性及び安全性の結果は7.1.2参照）。

本薬の投与量推移及び血清中の本薬トラフ濃度の推移はそれぞれ表2及び図2のとおりであり、韓国の被験者では投与量が概ね一定に維持された後、血清中本薬濃度がやや低下する傾向が認められた一方で、日本の被験者では血清中本薬濃度がWeek 17まで上昇し、その後は概ね一定の濃度が維持された。

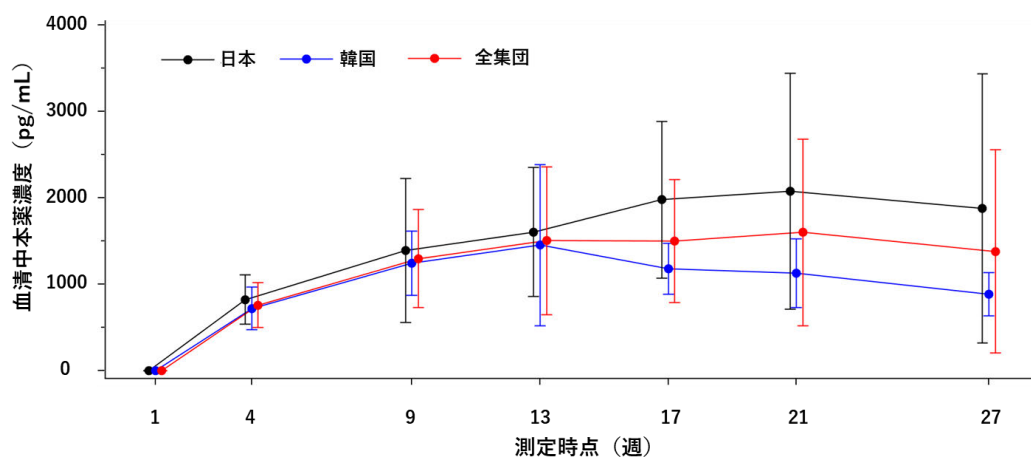
表2 本薬の投与量推移（µg/kg）（004試験）

週	1～4 ^{a)}	5	9	13	17	21	26
日本	10.0 (9)	14.4±1.7 (9)	17.8±6.7 (9)	18.9±3.3 (9)	19.4±1.7 (9)	17.8±6.7 (9)	18.3±5.0 (9)
韓国	10.0 (15)	15.0±0.0 (15)	20.0±0.0 (14)	20.0±0.0 (14)	18.5±5.5 (13)	20.0±0.0 (13)	18.5±5.5 (13)

平均値±標準偏差（例数）

2週に1回の投与に移行した被験者については、投与がない週の投与量を0 µg/kgとして集計した。

a) 平均値（例数）（固定用量のため標準偏差は示していない）



週		1	4	9	13	17	21	27
例数	日本	9	8	7	6	6	6	5
	韓国	15	14	12	12	9	6	5

図2 AA患者における血清中本薬トラフ濃度推移（地域別）（平均値±標準偏差）（004試験）

抗本薬抗体及び抗TPO抗体の発現状況については、7.R.2.3参照。

6.2.3 母集団薬物動態解析（CTD 5.3.3.5-1）

免疫抑制療法未治療のAA患者を対象とした003試験及び004試験、並びに既存治療で効果不十分なAA患者を対象としたKR001試験及び002試験で得られた血清中本薬濃度データ（82例、818測定時点）を用いて母集団薬物動態解析が実施された（使用ソフトウェア：NONMEM Version 7.4.4）。

AA患者における本薬の薬物動態は、1次吸収過程を含む2-コンパートメントモデルにより記述された。共変量³⁾として、CL/Fに対して年齢及び血小板数が選択された。

最終モデルから推定された、日本人及び外国人のAA患者に本薬10 µg/kgを単回皮下投与したときの本薬の薬物動態パラメータは表3のとおりである。日本人のAA患者における曝露が外国人のAA患者と比較して高い傾向にあるものの、分布は概ね重なっており、申請者は、日本人と外国人のAA患者における本薬の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異はないと説明した。

表3 母集団薬物動態モデルを用いて推定した本薬単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	日本人/外国人	例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)
本薬 10 µg/kg	日本人	17	5,340±2,810	418,000±190,000
	外国人	22	4,320±725	301,000±63,500

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

申請者は、004試験における日本及び韓国のAA患者の血清中本薬トラフ濃度の推移について、以下のように説明した。

004試験の被験者における血清中本薬トラフ濃度の個別推移は図3のとおりであり、一部の被験者（日本人：ID ████████ 及び ████████、韓国人：ID ████████）を除き、日本人被験者と韓国人被験者で、血清中本薬トラフ濃度の分布は概ね重なっていた。血清中本薬トラフ濃度が高かった3例について、患者の背

³⁾ 共変量として、CL/Fに対し、性、民族（日本人/外国人）、年齢グループ（65歳未満/以上）、年齢、血小板数、ヘモグロビン濃度、好中球数及び試験開始前の免疫抑制療法の有無が、k_aに対し、民族（日本人/外国人）が、V₁/Fに対し、民族（日本人/外国人）及び試験開始前の免疫抑制療法の有無がそれぞれ検討された。

景情報⁴⁾ から、血清中本薬トラフ濃度が高かった原因を考察したところ、血清中本薬トラフ濃度が高い被験者は高齢者が多い傾向にあることから、被験者 ID ■■■■ (8 歳) 及び ■■■■ (7 歳) は、高齢により CL/F が低下したことで血清中本薬トラフ濃度が上昇したと考えた。一方、被験者 ID ■■■■ は年齢が 3 歳であったことから、年齢以外の要因が影響した可能性があると考えたが、原因の特定には至らなかった。なお、被験者 ID ■■■■ は、Week 13 で治験中止となったことから、以降の血清中本薬トラフ濃度のデータは収集されなかった。

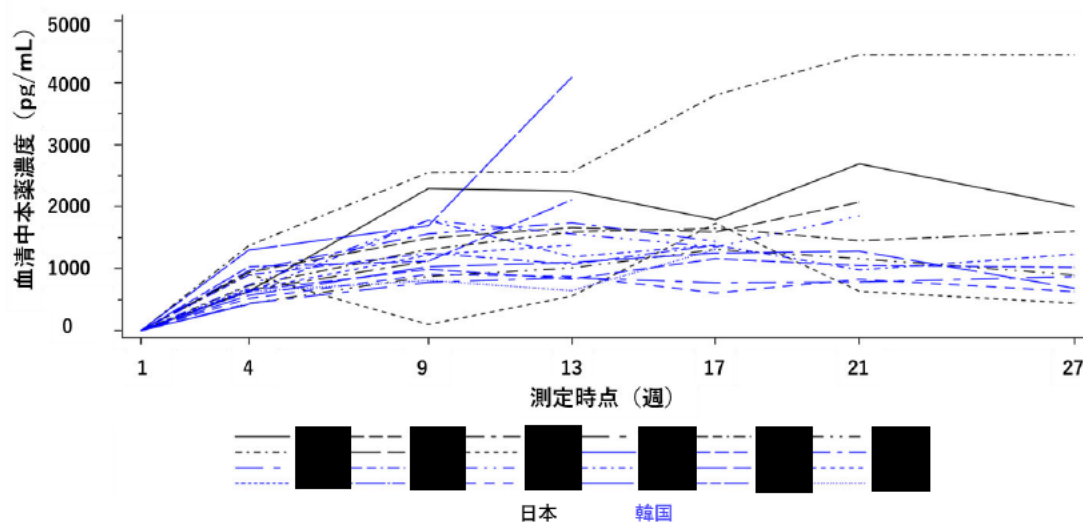


図3 個々の被験者の血清中本薬トラフ濃度推移 (004 試験)

機構は、以下のように考える。

004 試験において、日本人被験者で血清中本薬濃度推移のばらつきが大きく、かつ平均値が韓国人被験者より大きい値で推移した。一部の被験者で血清中本薬トラフ濃度が高い濃度で推移した背景要因として、申請者の説明どおり「高齢」が一因である可能性はあるものの、明確な要因は不明である。しかしながら、以下の点を踏まえると、004 試験における日本人被験者と韓国人被験者の薬物動態について、臨床的意義のある違いはないものと考えられる。

- 日本人被験者で血清中本薬濃度の平均値が韓国人被験者より大きい値で推移した理由として、日本人被験者において血清中本薬濃度が高い濃度で推移した被験者 2 例では Week 27 まで本薬投与が継続されたのに対し、韓国人被験者においては血清中本薬濃度が高い濃度で推移した被験者 1 例では Week 13 で治験中止となったことが一因と考えられること
- 母集団薬物動態解析 (6.2.3) からは民族 (日本人/外国人) の違いは薬物動態パラメータに対する共変量として選択されなかったこと
- 有効性について、003 試験及び 004 試験の主要評価項目である Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」の地域ごとの結果に临床上問題となるような違いは認められないこと (7.R.1.2)
- 安全性について、003 試験及び 004 試験の有害事象の地域ごとの発現状況に临床上問題となるような差は認められないこと (7.R.2.1)

⁴⁾ 民族的要因、体重、BMI、年齢、性、血小板数の経時的推移、ベースライン時の AST 活性、ベースライン時の ALT 活性、ベースライン時の血清クレアチニン値及び抗本薬抗体の発現の有無が検討された。

7. 臨床の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4に示す国際共同試験2試験が提出された。

表4 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相 (参加国)	試験番号	試験 デザイン	対象 (投与例数)	投与期間	用法・用量	主要評価項目
国際共同 第II/III相 (日本、韓国、 台湾)	531-003	非盲検 非対照	免疫抑制療法 ^{a)} 未治療のAA患者 (17例)	最長53週間	<ul style="list-style-type: none"> ATG及びCsAと併用 Week4まで 本薬10µg/kgを週1回 Week5以降 本薬0~20µg/kgを週1 回又は2週に1回 	Week27の 奏効割合
国際共同 第II/III相 (日本、韓国)	531-004	非盲検 非対照	免疫抑制療法 ^{a)} 未治療のAA患者 (24例)	26週間	<ul style="list-style-type: none"> CsAと併用 Week4まで 本薬10µg/kgを週1回 Week5以降 本薬0~20µg/kgを週1 回又は2週に1回 	Week27の 奏効割合

a) CsA単剤、ATG単剤又はATG+CsA併用療法

国際共同試験におけるAAの重症度基準は表5、効果判定基準は表6のとおりとされた。

表5 AAの重症度基準

重症度	基準
VSAA (最重症)	重症の基準のうち、好中球数200/µL未満
SAA (重症)	骨髓細胞密度25%未満かつ、以下の2つ以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> 好中球数500/µL未満 血小板数20,000/µL未満 網赤血球数20,000/µL未満
NSAA (非重症)	SAA (重症)、VSAA (最重症)の定義を満たさない

表6 効果判定基準

判定	基準
CR	以下の全てを満たす <ul style="list-style-type: none"> Hb濃度^{a)} ≥10 g/dL 好中球数^{b)} ≥1,000/µL 血小板数^{c)} ≥100,000/µL
PR	<ul style="list-style-type: none"> VSAA又はSAA(表5参照)の患者 血小板輸血及び赤血球輸血非依存、かつ以下の基準のうち2つ以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> 好中球数^{b)} ≥500/µL 血小板数^{c)} ≥20,000/µL 網赤血球数 ≥20,000/µL 血小板輸血又は赤血球輸血を必要とするNSAA(表5参照)の患者 血小板輸血及び赤血球輸血非依存
NR	上記の基準を満たさない

a) 赤血球輸血後28日以内のHb濃度は欠測として取り扱う。

b) G-CSF製剤投与後7日以内の好中球数は欠測として取り扱う。ただし、ベースラインの重症度判定は、500/µL以下であれば採用。

c) 血小板輸血後7日以内の血小板数は欠測として取り扱う。ただし、ベースラインの重症度判定は、20,000/µL以下であれば採用。

7.1 国際共同第II/III相試験(003試験) (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 531-003<2019年4月~2021年5月>)

免疫抑制療法²⁾ 未治療の AA 患者（表 7）（目標症例数 14 例⁵⁾）を対象に、ATG 及び CsA に本薬を併用した際の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、韓国及び台湾の 21 施設（国内 14 施設）で実施された。

表 7 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・20 歳以上（韓国は 19 歳以上） ・免疫抑制療法未治療、かつ ATG+CsA 併用療法が必要と判断された AA 患者（NSAA では血小板輸血又は赤血球輸血依存の患者）
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ATG、CsA 又はアレムツズマブ（遺伝子組換え）^{a)} の治療歴がある ・急性骨髄性白血病又は慢性骨髄性白血病と診断されている ・AA 以外の原因（骨髄異形成症候群、特発性血小板減少症、肝硬変等）による血小板減少症を有する ・発作性夜間ヘモグロビン尿症（PNH）で、LDH が施設基準値上限の 1.5 倍超かつ PNH 細胞（typeIII）1%以上 ・骨髄レチクリンが Grade 2（標本の大部分に細網線維の集まりが認められる）以上 ・骨髄中の芽球比率が 2%超 ・総ビリルビンが施設基準値上限の 1.5 倍以上 ・ALT 又は AST が施設基準値上限の 3 倍以上 ・クレアチニンが 2.0 mg/dL 超 ・造血幹細胞移植が試験期間内に予定されている ・4 週間以内の蛋白同化ステロイド又はコルチコステロイドの全身投与 ・トロンボポエチン受容体作用薬の治療歴がある

a) 本邦では、AA に対して未承認

本試験は、事前検査期（最大 8 週間）、投与期（26 週間：Week 1～Week 27 検査まで）、追跡期（3 週間：Week 27 検査後～Week 30 検査まで）、延長期（23 週間：Week 30 検査後～Week 53 検査まで）及び延長後追跡期（3 週間：Week 53 検査後～Week 56 検査まで）で構成された。

用法・用量は、ATG+CsA 併用療法⁶⁾ に本薬を併用し、Week 4 までは本薬 10 µg/kg を週 1 回皮下投与、以降は 0～20 µg/kg の範囲で表 8 の基準に基づき用量調節し、Week 26 まで投与するとされた。延長期に移行した被験者については、投与期の最終用量にて Week 30 から投与を再開し、最長 Week 52 まで投与するとされた。

⁵⁾ 実施可能性に基づいて 14 例と設定された。なお、14 例の場合、主要評価項目である Week 27 の奏効割合が 60%であるとき、95%CI の下限値が閾値割合 20%を上回る確率は 80%以上であるとされた。

⁶⁾ ATG は Day 1 から 5 日間、rabbit-ATG 2.5 mg/kg を生理食塩液又は 5%ブドウ糖注射液 500 mL で希釈し、6 時間以上かけて点滴静注。CsA は 1 日量 5 又は 6 mg/kg を開始用量とし、1 日 2 回に分けて経口投与。治験担当医師が各国の診療ガイドライン等を参考に適宜増減しながら少なくとも Week 26 まで投与し、以降は治験担当医師が不要と判断するまで投与可能とされた。

表 8 用法・用量

用法
週 1 回皮下投与 (Week 14 以降、条件に合致した場合は 2 週間に 1 回投与)
用量調節の段階
5 段階 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) : 0、5、10、15、20
用量調節
Week 1~4 : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ Week 5 以降 : 血小板数 200,000 / μL 未満 : 4 週ごとに 1 段階ずつ増量 (有害事象が発現した場合は治験担当医師の判断で増量せず維持)
<減量又は休薬>
・血小板数 200,000 / μL 超 : 1 段階減量 (投与量が 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の場合は休薬) 400,000 / μL 超 : 直ちに休薬
・安全性 (有害事象) 有害事象が発現した場合は治験担当医師の判断で随時休薬又は 1 段階減量が可能
<休薬後の再開>
・血小板数に基づく休薬の場合 200,000 / μL 未満 : 休薬時より 1 段階下げて再開 (休薬時の投与量が 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の場合は同量で再開) 50,000 / μL 以下に低下した場合は休薬時と同量で再開
・安全性に基づく休薬の場合 治験担当医師が安全性の懸念がないと判断した場合、休薬時より 1 段階下げて再開 (休薬時の投与量が 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の場合は同量で再開) 増量は血小板数によらず、治験担当医師の判断に基づき実施
<投与間隔の延長>
・Week 14 以降、CR (表 6) となり 4 週間維持された場合、投与間隔を 2 週間に 1 回投与に変更 ・CR を維持できない場合は週 1 回投与に戻す

組み入れられた 17 例 (日本 9 例、韓国 7 例及び台湾 1 例) 全例に本薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。Week 27 までの中止例は 2 例 (「有害事象が発現し、治験責任医師等が中止すべきと判断」及び「被験者の都合」各 1 例、いずれも日本人) であった。11 例 (日本 3 例、韓国 7 例及び台湾 1 例) が延長期に移行し、中止例はなかった。

有効性について、主要評価項目である Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」 [95%CI]⁷⁾ は、76.5 [50.1, 93.2] % (13/17 例) で、95%CI の下限値は予め設定された閾値の 20%を上回った (日本人の結果は、7.R.1 参照)。

安全性について、有害事象は 100% (17/17 例)、副作用は 29.4% (5/17 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、 γ GTP 増加 11.8% (2/17 例) のみであった。

⁷⁾ 欠測は NR として補完、95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

表 9 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (17 例)		本薬群 (17 例)
全有害事象	100 (17)	腹痛	11.8 (2)
便秘	41.2 (7)	下痢	11.8 (2)
頭痛	35.3 (6)	悪心	11.8 (2)
上腹部痛	23.5 (4)	非心臓性胸痛	11.8 (2)
発熱性好中球減少症	23.5 (4)	歯肉炎	11.8 (2)
低マグネシウム血症	23.5 (4)	帯状疱疹	11.8 (2)
浮腫	23.5 (4)	上咽頭炎	11.8 (2)
発熱	23.5 (4)	上気道感染	11.8 (2)
発疹	23.5 (4)	アレルギー性輸血反応	11.8 (2)
背部痛	17.6 (3)	γGTP 増加	11.8 (2)
血中ビリルビン増加	17.6 (3)	体重減少	11.8 (2)
咳嗽	17.6 (3)	高血糖	11.8 (2)
消化不良	17.6 (3)	高カリウム血症	11.8 (2)
血液量増加症	17.6 (3)	低カリウム血症	11.8 (2)
高血圧	17.6 (3)	高脂血症	11.8 (2)
不眠症	17.6 (3)	鉄過剰	11.8 (2)
点状出血	17.6 (3)	筋肉痛	11.8 (2)
血小板数減少	17.6 (3)	腎機能障害	11.8 (2)
白血球数減少	17.6 (3)	呼吸困難	11.8 (2)
ドライアイ	11.8 (2)	鼻漏	11.8 (2)
結膜充血	11.8 (2)	そう痒症	11.8 (2)
エプスタイン・ バーウイルス検査陽性	11.8 (2)		

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は 1 例 (肺炎⁸⁾) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は、41.2% (7/17 例: 発熱性好中球減少症 2 例、敗血症・脳出血・脳梗塞・急性腎障害、発熱性好中球減少症・ブドウ球菌性咽頭炎、発熱性好中球減少症・喀血、悪心及び紫斑各 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。本薬の投与中止に至った有害事象は、死亡例以外は認められなかった。

7.2 国際共同第 II/III 相試験 (004 試験) (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 531-004<2019 年 11 月~2021 年 10 月>)

免疫抑制療法²⁾ 未治療の AA 患者 (表 7) (目標症例数 24 例⁹⁾) を対象に、CsA に本薬を併用した際の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 8 施設及び韓国 5 施設で実施された。

本試験は、事前検査期 (最大 8 週間)、投与期 (26 週間: Week 1~Week 27 検査まで) 及び追跡期 (3 週間: Week 27 検査後~Week 30 検査まで) で構成された。

用法・用量は、CsA¹⁰⁾ と併用し、Week 4 までは本薬 10 μg/kg を週 1 回皮下投与、以降は 0~20 μg/kg の範囲で 003 試験と同様の基準 (表 8) に基づき用量調節し、Week 26 (2 週に 1 回投与の場合 Week 25) まで投与するとされた。

組み入れられた 24 例 (日本人 9 例及び韓国人 15 例) 全例に本薬が投与され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 2 例 (「有害事象が発現

⁸⁾ 61 歳男性 (日本)。間質性肺疾患の既往歴あり。本薬投与 11 日目に肺炎が発現し、抗菌剤投与や人工呼吸器による呼吸管理がなされたが、64 日目に死亡。

⁹⁾ 実施可能性に基づいて、24 例と設定された。なお、24 例の場合、主要評価項目である Week 27 の奏効割合が 50% であるとき、95%CI の下限値が閾値割合 20% を上回る確率は 80% 以上であるとされた。

¹⁰⁾ CsA は 1 日量 5 又は 6 mg/kg を開始用量とし、1 日 2 回に分けて経口投与。治験担当医師が各国の治療ガイド等を参考に適宜増減しながら少なくとも Week 26 まで投与し、以降は治験担当医師が不要と判断するまで投与可能とされた。

し、治験責任医師等が中止すべきと判断」及び「その他、治験責任医師等が中止すべきであると判断」各 1 例、いずれも韓国人)であった。

有効性について、主要評価項目である Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」 [95%CI]¹¹⁾ は、41.7 [22.1, 63.4] % (10/24 例) で、95%CI の下限値は予め設定された閾値の 20%を上回った (日本人の結果は、7.R.1 参照)。

安全性について、有害事象は 91.7% (22/24 例) に、副作用は 12.5% (3/24 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は表 10 のとおりであった。2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 10 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (24 例)		本薬群 (24 例)
全有害事象	91.7 (22)	口腔カンジダ症	8.3 (2)
悪心	29.2 (7)	上気道感染	8.3 (2)
頭痛	25.0 (6)	ブドウ球菌性菌血症	8.3 (2)
消化不良	20.8 (5)	口腔ヘルペス	8.3 (2)
腹痛	16.7 (4)	輸血反応	8.3 (2)
低マグネシウム血症	16.7 (4)	挫傷	8.3 (2)
関節痛	12.5 (3)	AST 増加	8.3 (2)
便秘	12.5 (3)	肝酵素異常	8.3 (2)
下痢	12.5 (3)	血液量増加症	8.3 (2)
発熱性好中球減少症	8.3 (2)	低リン血症	8.3 (2)
結膜出血	8.3 (2)	食欲減退	8.3 (2)
歯肉出血	8.3 (2)	背部痛	8.3 (2)
歯肉肥厚	8.3 (2)	浮動性めまい	8.3 (2)
嘔吐	8.3 (2)	譫妄	8.3 (2)
末梢性浮腫	8.3 (2)	不眠症	8.3 (2)
過敏症	8.3 (2)	高血圧	8.3 (2)
インフルエンザ	8.3 (2)		

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は 2 例 (肺炎¹²⁾ 及び真菌性肺炎¹³⁾ 各 1 例) 認められたが、本薬との因果関係は否定された。死亡を除く重篤な有害事象は 29.2% (7/24 例: ブドウ球菌性菌血症・COVID-19、急性胆管炎・急性胆嚢炎、腸炎、発熱性好中球減少症、扁桃炎、骨髄異形成症候群及び尿路感染各 1 例) に認められた。これらのうち、骨髄異形成症候群は副作用とされ、転帰は未回復であった。本薬の投与中止に至った有害事象は、死亡例以外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、免疫抑制療法²⁾ 未治療の 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 試験デザインについて

申請者は、免疫抑制療法未治療の AA に対する開発の経緯並びに 003 試験及び 004 試験の試験デザインについて、以下のように説明している。

¹¹⁾ 欠測は NR として補完、95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

¹²⁾ 71 歳女性 (韓国)。本薬投与 17 日目に肺炎が発現し、抗菌剤等を投与。85 日目に本薬最終投与。91 日目に死亡。

¹³⁾ 51 歳女性 (韓国)。本薬投与 16 日目に真菌性肺炎が発現し、抗真菌剤等を投与。43 日目に本薬最終投与。50 日目に敗血症性ショックとなり死亡。

本薬は、既存治療¹⁴⁾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 (002 試験) の成績に基づき、2019 年 6 月に「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の効能で承認された。本薬と同じ TPO 作動薬である EPAG は、ATG 未治療の AA 患者に対しても ATG+CsA 併用療法との併用で使用されていることから、本薬も ATG 未治療の AA 患者に対し有効性が期待できると考え、ATG+CsA 併用療法が必要と判断された免疫抑制療法未治療の AA 患者 (表 7) を対象に、ATG 及び CsA と本薬の 3 剤を併用する 003 試験を実施した。また、臨床現場において、ATG が適用できない患者が一定数認められること (7.R.3 参照) から、ATG を含まない治療法のニーズがあると考え、CsA と本薬の 2 剤を併用する 004 試験を実施した。003 試験と 004 試験は本薬と併用する薬剤が異なるが、対象患者及び有効性評価方法は同一である。003 試験及び 004 試験の対象となる AA の患者数は限られていること¹⁵⁾ から、いずれの試験でも対照群は設定せず、目標症例数は実施可能性を考慮して設定した。また、日本及び韓国で実施した 002 試験の試験成績を踏まえて免疫抑制療法未治療の AA においても顕著な民族差はないと考え、003 試験と 004 試験も日本及び韓国を主とした国際共同試験として実施した。

主要評価項目は、他剤の臨床試験 (N Engl J Med. 2017;376:1540-50) でも使用実績がある国際基準 (一部改変) (Br J Haematol 2009;147:43-70) (表 6) に基づく「奏効 (CR 又は PR) 割合」とした。評価時期については、ATG の治療効果判定は治療開始後 6 カ月で実施されていたことから、ATG+CsA 併用療法への本薬の上乗せ効果を確認するためには治療開始後 6 カ月時点 (Week 27) とすることが適切と考えた。効果判定の閾値については、少なくとも ATG の国内臨床試験の治療開始後 6 カ月時点の奏効率 (17.9%) (サイモグロブリン点滴静注用 25 mg 添付文書) を上回る必要があると考え、「奏効 (CR 又は PR) 割合」の 95%CI の下限値が 20%を超えることと設定した。

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験の試験デザインについて、対象は ATG+CsA 併用療法が必要とされる重症度の AA であり、免疫抑制療法未治療の患者数は限られていることから、非盲検非対照試験として実施したことはやむを得ない。日本及び韓国を主とした国際共同試験として実施したことについて、002 試験で顕著な民族差は認められなかったこと (「ロミプレート皮下注 250 µg 調製用」審査報告書〈令和元年 5 月 15 日〉) 等を踏まえると妥当である。また、申請者が考える本薬の臨床的位置付けを踏まえると、ATG の有効性を上回ることを考慮して設定した主要評価項目及び効果判定の閾値についても妥当と考える。

7.R.1.2 主要評価項目の結果について

申請者は、003 試験及び 004 試験の主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験の主要評価項目である Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」は、表 11 のとおりであった。いずれの試験においても、95%CI の下限値は予め設定された閾値の 20%を上回り、本薬の有効性が示された。また、地域 (日本、韓国及び台湾) 別の Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」について、日本の被験者と韓国の被験者の間で問題となるような差はなく、台湾の被験者は 003 試験の 1 例であり検討は困難であったが、地域の違いは本薬の有効性に大きな影響を与えていないことから、日

¹⁴⁾ 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

¹⁵⁾ 本邦における AA の患者数は 2013 年時点で約 14,000 人 (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) であり、医学専門家への意見聴取の結果から、ATG 療法が必要と判断される AA 患者は約 200 例と推定された。さらに、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした 002 試験の実施医療機関のヒアリング調査も踏まえ、試験の実施可能性が検討された。

本人 AA 患者における ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用、並びに CsA と本薬の 2 剤併用の有効性も期待できる。

表 11 主要評価項目 (Week 27 の奏効割合) (003 試験及び 004 試験 : FAS)

	003 試験				004 試験		
	全体集団 (17 例)	日本 (9 例)	韓国 (7 例)	台湾 (1 例)	全体集団 (24 例)	日本 (9 例)	韓国 (15 例)
奏効 割合 ^{a)}	76.5 (13) [50.1, 93.2]	66.7 (6) [29.9, 92.5]	85.7 (6) [42.1, 99.6]	100 (1) [2.5, 100]	41.7 (10) [22.1, 63.4]	33.3 (3) [7.5, 70.1]	46.7 (7) [21.3, 73.4]
CR	35.3 (6)	55.6 (5)	14.3 (1)	0	12.5 (3)	11.1 (1)	13.3 (2)
PR	41.2 (7)	11.1 (1)	71.4 (5)	100 (1)	29.2 (7)	22.2 (2)	33.3 (5)

% (例数) [95%CI]、欠測は NR として補完

a) 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

その他の被験者背景別の結果は、表 12 のとおりであった。症例数が少ない集団では十分な検討は困難であったが、003 試験ではいずれの集団においても Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」は 50%を上回っていた。004 試験では 003 試験に比べ「奏効割合」が低い傾向が認められ、特に「重症度が VSAA」の集団では Week 27 の「奏効割合」が認められなかったことから、重症度が高い場合は 2 剤併用の有効性が低いことに注意が必要である。

表 12 被験者背景別の Week 27 の奏効割合 (003 試験及び 004 試験 : FAS)

		003 試験 (17 例)	004 試験 (24 例)
年齢	65 歳未満	73.3 (11/15)	44.4 (8/18)
	65 歳以上	100 (2/2)	33.3 (2/6)
性	男性	75.0 (6/8)	50.0 (5/10)
	女性	77.8 (7/9)	35.7 (5/14)
重症度	VSAA	50.0 (3/6)	0 (0/4)
	SAA	100 (6/6)	46.2 (6/13)
	NSAA	80.0 (4/5)	57.1 (4/7)
ベースラインの 血小板数	20,000/μL 未満	75.0 (12/16)	36.4 (8/22)
	20,000/μL 以上	100 (1/1)	100 (2/2)
ベースラインの 網状赤血球数	20,000/μL 未満	70.0 (7/10)	25.0 (3/12)
	20,000/μL 以上	85.7 (6/7)	58.3 (7/12)

% (達成例数/該当例数)、欠測は NR として補完

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験の主要評価項目である Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」について、いずれの試験においても 95%CI の下限値が予め設定された閾値の 20%を上回ったことから、本薬の一定の有効性が確認されたと判断される。また、症例数が限られているため検討には限界があるが、地域ごとの結果に臨床的に意義があるような違いはないことから、日本人 AA 患者における、ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用、並びに CsA と本薬の 2 剤併用の有効性は期待できる。

ただし、004 試験では、003 試験と比較して Week 27 の「奏効 (CR 又は PR) 割合」が低い傾向が認められ、被験者背景別の「重症度が VSAA」の集団では奏効例が認められなかったことから、両試験の有効性の違いには注意が必要である。003 試験と 004 試験の効果の差異を踏まえた本薬の臨床的位置付けについては、7.R.3 で議論する。

7.R.1.3 輸血量について

申請者は、本薬の輸血量の低減効果について、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験では、ベースライン時に輸血依存状態の被験者における輸血量について、副次評価項目として評価した。Week 27 時点の輸血状況は表 13 のとおりであり、輸血量が減少した被験者の

割合は 003 試験及び 004 試験で 7～8 割程度であり、輸血非依存となった被験者は 003 試験では 7 割以上、004 試験では 4 割程度認められ、本薬により輸血量が低減していた。

表 13 Week 27 の輸血状況 (003 試験及び 004 試験 : FAS、ベースライン時に輸血依存の被験者)

	003 試験 (17 例)		004 試験 (24 例)	
	血小板輸血	赤血球輸血	血小板輸血	赤血球輸血
ベースライン時輸血依存例数	16 例	16 例	19 例	22 例
輸血量の減少	87.5 (14)	81.3 (13)	73.7 (14)	68.2 (15)
輸血非依存	75.0 (12)	75.0 (12)	42.1 (8)	40.9 (9)

% (例数)

輸血依存：評価日を含む 28 日以内の血小板輸血あり、又は評価日を含む 56 日以内の赤血球輸血あり

輸血量の減少：評価日を含む 28 日間の総輸血量がベースラインまでの 28 日間と比べ減少

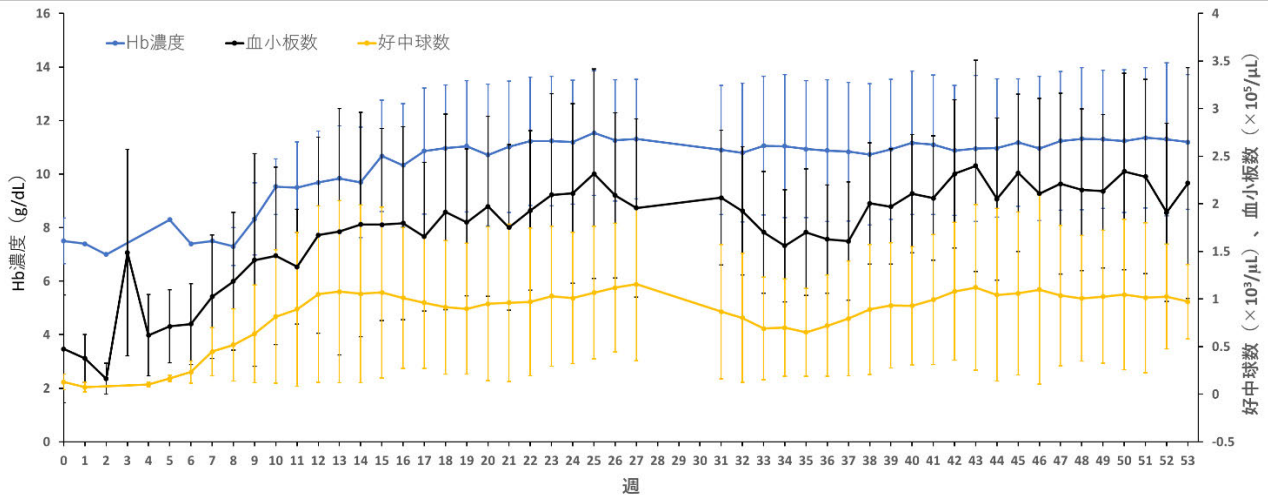
輸血非依存：輸血依存に該当しない場合

機構は、003 試験及び 004 試験における輸血量の結果から、本薬により輸血依存状態の AA 患者に対する輸血量の低減が期待できると考える。

7.R.1.4 長期投与時の有効性について

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

003 試験では、投与期 (26 週間 : Week 1～Week 27 検査まで) の後、追跡期 (3 週間 : Week 27 検査後～Week 30 検査まで) 及び延長期 (23 週間 : Week 30 検査後～Week 53 検査まで) を設定した。003 試験に組み入れられた 17 例のうち 11 例が延長期に移行し、本薬を Week 52 まで継続投与した。Week 53 までの血液学的検査値 (Hb 濃度、好中球数及び血小板数) の推移は図 4 のとおりであり、Week 27 以降もベースラインより高値を推移していた。なお、血小板数がやや低下した時期があるが、これは 4 例で血小板数が 200,000/ μ L を上回ったため、本薬を減量又は休薬し、一時的に血小板数が低下したことが影響したと考える。



週	例数 (例)																										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
Hb 濃度 ^{a)}	17	1	1	0	0	1	1	1	2	4	7	8	9	10	12	10	11	10	10	11	12	12	12	12	13	13	14
血小板数 ^{b)}	17	3	0	0	3	4	7	7	9	10	10	10	10	10	11	10	11	11	12	13	12	12	13	13	13	13	13
好中球数 ^{c)}	17	11	5	7	9	11	14	14	14	14	14	14	14	14	14	13	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	15
週	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53
Hb 濃度 ^{a)}	14	0	0	0	11	10	9	9	9	10	10	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	10	11
血小板数 ^{b)}	13	0	0	0	10	9	9	9	10	10	10	10	10	10	10	9	9	10	10	9	10	10	10	10	10	8	9
好中球数 ^{c)}	16	0	0	0	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11	10	11	11	11	11	11	11

- a) 赤血球輸血後 28 日以内の Hb 濃度は欠測として取り扱った。
- b) G-CSF 製剤投与後 7 日以内の好中球数は欠測として取り扱った。ただし、ベースライン (Week 0) は、500/μL 以下であれば採用した。
- c) 血小板輸血後 7 日以内の血小板数は欠測として取り扱った。ただし、ベースライン (Week 0) は、20,000/μL 以下であれば採用した。

図 4 血液学的検査値の推移 (003 試験、平均値±標準偏差)

機構は、Week 27 以降も本薬を継続投与した被験者において、Hb 濃度、好中球数及び血小板数は維持される傾向であったことから、長期投与時も本薬の有効性が期待できると考える。

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、免疫抑制療法²⁾ 未治療の AA に対する、ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用時、並びに CsA と本薬の 2 剤併用時の安全性は、適切な対策を行うことで管理可能であり、本薬の有効性を考慮すれば臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.1 003 試験及び 004 試験における有害事象の発現状況について

申請者は、003 試験及び 004 試験における有害事象の発現状況について、以下のように説明している。

003 試験と 004 試験では併用薬が異なる (003 試験 : ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用、004 試験 : CsA と本薬の 2 剤併用) が対象患者は同様であることから、両試験の併合解析を実施し、有害事象の発現状況を検討した (表 14)。併合解析で 10% 以上の被験者に認められた副作用はなく、複数例で認められた副作用は γGTP 増加 4.9% (2/41 例) のみであった。死亡に至った有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、重篤な有害事象は、「骨髓異形成症候群」1 例を除きいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 14 10%以上に認められた有害事象の発現状況 (003 試験及び 004 試験と併合解析)

	003 試験 (17 例)	004 試験 (24 例)	併合解析 (41 例)
有害事象	100 (17)	91.7 (22)	95.1 (39)
副作用	29.4 (5)	12.5 (3)	19.5 (8)
死亡	5.9 (1)	8.3 (2)	7.3 (3)
重篤な有害事象	41.2 (7)	33.3 (8)	36.6 (15)
中止に至った有害事象	5.9 (1)	4.2 (1)	4.9 (2)
頭痛	35.3 (6)	25.0 (6)	29.3 (12)
便秘	41.2 (7)	12.5 (3)	24.4 (10)
悪心	11.8 (2)	29.2 (7)	22.0 (9)
消化不良	17.6 (3)	20.8 (5)	19.5 (8)
低マグネシウム血症	23.5 (4)	16.7 (4)	19.5 (8)
腹痛	11.8 (2)	16.7 (4)	14.6 (6)
発熱性好中球減少症	23.5 (4)	8.3 (2)	14.6 (6)
下痢	11.8 (2)	12.5 (3)	12.2 (5)
背部痛	17.6 (3)	8.3 (2)	12.2 (5)
高血圧	17.6 (3)	8.3 (2)	12.2 (5)
血液量増加症	17.6 (3)	8.3 (2)	12.2 (5)
不眠症	17.6 (3)	8.3 (2)	12.2 (5)
上腹部痛	23.5 (4)	4.2 (1)	12.2 (5)
発熱	23.5 (4)	4.2 (1)	12.2 (5)
発疹	23.5 (4)	4.2 (1)	12.2 (5)

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (発現例数)

発現時期別の有害事象の発現状況は表 15 のとおりであった。多くの有害事象が投与開始後比較的早期に発現しており、本薬の長期投与に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 15 発現時期別の有害事象の発現状況 (003 試験及び 004 試験の併合解析)

	1~85 日 (41 例)	86~183 日 (39 例)	184~274 日 (38 例)	275~365 日 (11 例)	365 日超 (11 例)	合計 (41 例)
有害事象	90.2 (37)	66.7 (26)	34.2 (13)	36.4 (4)	18.2 (2)	95.1 (39)
副作用	14.6 (6)	2.6 (1)	2.6 (1)	9.1 (1)	0	19.5 (8)
死亡	7.3 (3)	0	0	0	0	7.3 (3)
重篤な有害事象	26.8 (11)	10.3 (4)	5.3 (2)	0	0	36.6 (15)
投与中止に至った有害事象	4.9 (2)	0	0	0	0	4.9 (2)
頭痛	22.0 (9)	7.7 (3)	0	9.1 (1)	0	29.3 (12)
便秘	22.0 (9)	2.6 (1)	0	0	0	24.4 (10)
悪心	22.0 (9)	5.1 (2)	0	0	0	22.0 (9)
消化不良	17.1 (7)	0	0	9.1 (1)	9.1 (1)	19.5 (8)
低マグネシウム血症	17.1 (7)	2.6 (1)	0	0	0	19.5 (8)

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (発現例数)、個別事象は合計の発現割合が 15%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
003 試験の治験薬投与は最長 Week 52 まで、004 試験の治験薬投与は Week 26 まで

地域別の有害事象の発現割合は表 16 のとおりであり、消化不良及び低マグネシウム血症の発現割合が韓国・台湾で高い傾向が認められたが、いずれも重症度は軽度又は中等度であり、その他は地域別で臨床上問題となるような大きな違いは認められなかった。また、その他、性別、年齢、ベースラインの重症度等の影響についても検討したが、有害事象の発現状況に臨床上問題となるような違いは認められなかった。

表 16 地域別の有害事象発現状況 (003 試験及び 004 試験の併合解析)

	日本 (18 例)	韓国・台湾 (23 例)
有害事象	100 (18)	91.3 (21)
副作用	27.8 (5)	13.0 (3)
死亡	5.6 (1)	8.7 (2)
重篤な有害事象	33.3 (6)	39.1 (9)
投与中止に至った有害事象	5.6 (1)	4.3 (1)
頭痛	22.2 (4)	34.8 (8)
便秘	22.2 (4)	26.1 (6)
悪心	22.2 (4)	21.7 (5)
消化不良	5.6 (1)	30.4 (7)
低マグネシウム血症	0	34.8 (8)

発現割合% (発現例数)、個別事象は合計の発現割合が 15%以上の事象

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験はいずれも症例数が限られているものの、死亡に至った副作用は認められず、重篤な副作用は「骨髄異形成症候群」1 例のみであった。治験薬の投与中止に至った有害事象 (2 例) はいずれも治験薬との因果関係が否定され、有害事象の発現状況に臨床上問題となる傾向は認められていない。また、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現が増加するような傾向はなく、地域別の有害事象の発現割合に臨床上問題となるような差はなかった。したがって、免疫抑制療法未治療の AA 患者における、ATG 及び CsA と本薬の 3 剤を併用時及び CsA と本薬の 2 剤を併用時の安全性について、臨床上問題となる懸念が生じる可能性は低い。

7.R.2.2 注目すべき有害事象について

申請者は、注目すべき有害事象として、過敏症関連事象、血栓塞栓症関連事象、血小板減少症関連事象、出血関連事象、骨髄線維症関連事象及び血液悪性腫瘍関連事象を挙げ、それぞれ 7.R.2.2.1~7.R.2.2.4 のように説明している。

7.R.2.2.1 過敏症関連事象について

申請者は、過敏症関連事象について、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験における過敏症関連事象¹⁶⁾の発現状況は、表 17 のとおりであった。地域別の過敏症関連事象の発現割合は、日本で 61.1% (11/18 例)、韓国で 13.6% (3/22 例) であり、韓国と比較して日本で高かったが、いずれの事象も NCI-CTCAE v4.0 の Grade 2 (中等症) 以下であり、本薬との因果関係は否定されたことから、忍容性に大きな問題はない。

¹⁶⁾ MedDRA SMQ で「過敏症 (狭域)」に分類される事象

表 17 過敏症関連事象の発現状況（003 試験及び 004 試験と併合解析）

	003 試験 (17 例)	004 試験 (24 例)	併合解析 (41 例)
過敏症関連事象	70.6 (12)	12.5 (3)	36.6 (15)
発疹	23.5 (4)	4.2 (1)	12.2 (5)
過敏症	0	8.3 (2)	4.9 (2)
アレルギー性輸血反応	11.8 (2)	0	4.9 (2)
湿疹	5.9 (1)	0	2.4 (1)
斑状丘疹状皮疹	5.9 (1)	0	2.4 (1)
血清病	5.9 (1)	0	2.4 (1)
蕁麻疹	5.9 (1)	0	2.4 (1)
注入に伴う反応	5.9 (1)	0	2.4 (1)
肛門湿疹	5.9 (1)	0	2.4 (1)

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (発現例数)

機構は、003 試験及び 004 試験において認められた過敏症関連事象はいずれも軽度又は中等度で、本薬との因果関係は否定されていることから、現時点では臨床上大きな問題にはならないと考える。

7.R.2.2.2 血栓塞栓症関連事象について

申請者は、血栓塞栓症関連事象について、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験において認められた血栓塞栓症関連事象¹⁷⁾は、脳梗塞（003 試験、日本）及び急性心筋梗塞（004 試験、韓国）各 1 例で、いずれも本薬との因果関係は否定され、民族差を含め問題となる傾向はない。

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験における血栓塞栓症関連事象の発現状況に臨床上問題となる傾向は認められていない。ただし、臨床試験に組み入れられた症例数は限られており十分な検討はできないこと、及び本薬は血球系の増加作用を有することを踏まえ、本薬の現行の添付文書で注意喚起されているように、血栓塞栓症等の発現に注意する必要がある。

7.R.2.2.3 血小板減少症関連事象及び出血関連事象について

申請者は、血小板減少症関連事象及び出血関連事象について、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験において認められた血小板減少症関連事象¹⁸⁾は、血小板数減少 3 例（いずれも 003 試験、日本）であったが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

003 試験及び 004 試験における出血関連事象¹⁹⁾の発現状況は、表 18 のとおりであった。重症度は、鼻出血、咯血、脳出血及び口腔粘膜血腫の各 1 例が NCI-CTCAE v4.0 の Grade 3 以上で、その他は Grade 2 以下であった。地域別の出血関連事象の発現割合は、日本 22.2% (4/18 例) 及び韓国 40.9% (9/22 例) で、日本と比較して韓国で高かったが、日本及び韓国で認められたいずれの事象も本薬との因果関係は否定されており、民族差を含め問題となる傾向はない。

¹⁷⁾ MedDRA SMQ で「動脈の塞栓および血栓（狭域）」、「静脈の塞栓および血栓（狭域）」又は「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

¹⁸⁾ MedDRA SMQ で「造血障害による血小板減少症」に分類される事象

¹⁹⁾ MedDRA SMQ で「出血関連臨床検査用語」又は「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に分類される事象

表 18 出血関連事象の発現状況 (003 試験及び 004 試験と併合解析)

	003 試験 (17 例)	004 試験 (24 例)	併合解析 (41 例)
出血関連事象	35.3 (6)	33.3 (8)	34.1 (14)
歯肉出血	5.9 (1)	8.3 (2)	7.3 (3)
点状出血	17.6 (3)	0	7.3 (3)
結膜出血	0	8.3 (2)	4.9 (2)
挫傷	0	8.3 (2)	4.9 (2)
鼻出血	5.9 (1)	4.2 (1)	4.9 (2)
喀血	5.9 (1)	4.2 (1)	4.9 (2)
吐血	0	4.2 (1)	2.4 (1)
血尿	0	4.2 (1)	2.4 (1)
口腔粘膜血種	0	4.2 (1)	2.4 (1)
脳出血	5.9 (1)	0	2.4 (1)
血腫	5.9 (1)	0	2.4 (1)
紫斑	5.9 (1)	0	2.4 (1)
網膜出血	5.9 (1)	0	2.4 (1)
便潜血陽性	5.9 (1)	0	2.4 (1)

MedDRA/J ver.24.1 発現割合% (発現例数)

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験において認められた血小板減少症関連事象及び出血関連事象は、いずれも本薬との因果関係は否定されており、原疾患に起因すると推定されることから、両試験においては、血小板減少や出血が本薬使用を制限するような傾向は示されていない。したがって、血小板減少症関連事象及び出血関連事象が臨床上問題となる可能性は低い。

7.R.2.2.4 骨髄線維症関連事象及び血液悪性腫瘍関連事象について

申請者は、骨髄線維症関連事象及び血液悪性腫瘍関連事象について、以下のように説明している。

本薬は、TPO 受容体を活性化し、骨髄造血幹細胞及び造血前駆細胞の増殖及び分化を促進することで、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。003 試験及び 004 試験において認められた骨髄線維症関連事象²⁰⁾は、レチクリン増加 (003 試験、台湾) 及び骨髄レチクリン線維症 (003 試験、韓国) 各 1 例であり、レチクリン増加は本薬との因果関係は否定されなかった。

003 試験及び 004 試験において、血液悪性腫瘍関連事象²¹⁾は認められなかったが、004 試験の 1 例が骨髄異形成症候群に移行し、本薬との因果関係は否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験において、骨髄線維症関連事象や血液悪性腫瘍関連事象の発現割合は高くなかったが、臨床試験に組み入れられた症例数及び試験で評価可能な投与期間は限られており十分な検討はできていないこと、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から、骨髄線維症や血液悪性腫瘍のリスクについては、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象に実施中の特定使用成績調査²²⁾等も含め、引き続き情報収集し検討する必要がある。

7.R.2.3 本薬又は TPO に対する中和抗体等について

²⁰⁾ MedDRA PT で「レチクリン増加」、「骨髄レチクリン線維症」及び「骨髄線維症」

²¹⁾ MedDRA SMQ で「血液学的悪性腫瘍」に分類される事象

²²⁾ 観察期間は 52 週間であるが、骨髄線維化関連事象及び造血器腫瘍関連事象の発現状況を検討するため、調査可能な症例では、本薬投与開始後最長 2 年まで調査を実施。

申請者は、003 試験及び 004 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。

抗本薬抗体は、003 試験では認められず、004 試験で 1 例（Week 27）に結合抗体が認められたが、本薬の中和抗体は陰性であった。抗 TPO 抗体は、003 試験では認められず、004 試験で 1 例（Week 1：治験薬投与開始前）に結合抗体が認められたが、TPO の中和抗体は陰性であり、治験薬投与開始後は結合抗体も陰性であった。

機構は、003 試験及び 004 試験での AA 患者における本薬及び TPO に対する中和抗体の発現例は認められず、現時点では中和抗体が本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

7.R.2.4 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 に関する適応で 2008 年 7 月にオーストラリアで初めて承認されて以降、2022 年 7 月時点で本邦及び欧米等の 72 カ国で承認されており、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（調査単位期間 2019 年 8 月 1 日～2022 年 7 月 31 日までの期間）において、本薬のリスクプロファイルに重要な変更はない。

本邦では、本薬は 2011 年 1 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」、2019 年 6 月に「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の効能・効果で承認されている。慢性 ITP に対しては、本薬が投与された全例を対象とした特定使用成績調査を実施し、1,775 例の安全性を検討した結果、本薬使用実態下での安全性に問題は認められず、2022 年 12 月に再審査が完了している。既存治療で効果不十分な AA に対しては、本薬が投与された全例を対象とした特定使用成績調査（調査予定症例数：200 例）を実施中である。本調査では、最新のデータカットオフ時点（2022 年 7 月 31 日）で 519 例が登録され、このうち安全性解析対象患者は 177 例であり、投与期間（平均値±標準偏差）は 275.79±181.90 日であった。安全性解析対象患者において、現時点までに追加の安全対策が必要となる情報はない。また、本邦における販売開始（2011 年 4 月 13 日）から 2022 年 7 月 31 日までの出荷数量は ████████ バイアル、推定投与患者数は約 ████████ 名であり、国内における副作用報告等から、本薬の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見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、当該効能・効果で認められた安全性プロファイルの範囲内であり、現時点において今回の審査における新たな注意喚起の根拠となるような情報は収集されていないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、免疫抑制療法²⁾ 未治療の AA に対する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、重症度（表 19）、年齢、ドナーの有無及び CsA 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）。

表 19 本邦における AA の重症度基準 (AA 診療の参照ガイド)

stage	重症度	基準
stage 1	軽症	下記以外で輸血を必要としない
stage 2	中等症 a b	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
		a 赤血球輸血を必要としない b 赤血球輸血を必要とするが、毎月 2 単位未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の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 40,000/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

Stage 1～2a (軽症～輸血不要の中等症) では、CsA を投与しても効果不十分な場合は、輸血の必要性や貧血症状・出血傾向の有無等により、ATG、EPAG 又は本薬の併用等を選択するとされている。Stage 2b～5 (輸血を必要とする中等症～最重症) では、40 歳以上又は骨髄移植を行わない場合は ATG+CsA 併用療法又は当該併用療法に EPAG を併用し、EPAG を使用しても効果がなければ本薬に切り替えるとされている。

本薬は、EPAG と同様に TPO 受容体作動作用を有することから、AA の治療において EPAG と同じ位置付けで使用可能と考え、003 試験では免疫抑制療法未治療の AA 患者を対象とし、ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用療法の有効性及び安全性を検討した。その結果、主要評価項目である Week 27 の「奏効割合」 [95%CI] は 76.5 [50.1, 93.2] % (13/17 例) と有効性が示され、安全性も許容可能と考えたことから、EPAG と同様に、ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用療法は、免疫抑制療法未治療の AA 患者に対する治療選択肢の 1 つとなると考える。

一方、ATG は、医学専門家へのヒアリングにおいて、高齢や合併症等のため使用できない患者が 20～30%程度いるとの見解があり、また、入院下で投与する必要があるため、入院ができない患者には投与できない。実態把握のため市場調査 (対象: 直近 1 年間の AA 診療患者数が 1 例以上かつ血液内科を主な診療科とする医師、調査期間: 2022 年 11 月 25 日～12 月 7 日、回答医師数: 152 名) を実施した結果、ATG の治療適応となる stage 2b～5 の AA 患者のうち、ATG の忍容性がない患者は 20%程度、ATG の忍容性はあるが安全性の懸念等から敢えて ATG を使用しない患者は stage 2b 及び 3 で 27%程度、stage 4 及び 5 では 15%程度であった。このように、ATG の投与が困難な患者が一定数存在し、ATG を含まない治療法のニーズがあることから、004 試験では ATG は併用せず、CsA と本薬の 2 剤併用療法の有効性及び安全性を検討した。その結果、004 試験における Week 27 の「奏効割合」 [95%CI] は 41.7 [22.1, 63.4] % (10/24 例)、国際基準による重症度別の奏効割合は VSAA : 0%、SAA : 46.2%、NSAA : 57.1%であり (表 12)、003 試験に比べ特に VSAA の患者で奏効割合が低かった。AA 患者を対象に ATG+CsA 併用療法を行った臨床試験のメタ解析 (Int J Hematol 2017; 105: 578-86) によると、治療開始後 6 カ月時点における奏効率は 33.3～56.6%と報告されている。医学専門家からは、004 試験は 003 試験より奏効割合が低く、VSAA 患者では ATG 及び CsA と本薬の 3 剤併用療法が推奨されるが、メタ解析結果と 004 試験の結果も踏まえると、ATG の忍容性がない患者や入院投与が困難な患者等では、CsA と本薬の 2 剤併用療法が治療選択肢の 1 つになり得るとの見解を得ている。以上より、ATG の忍容性がない患者等では、CsA と本薬の 2 剤併用療法が治療選択肢の 1 つになる可能性があると考えられる。

機構は、以下のように考える。

003 試験の主要評価項目の結果（7.1 参照）等から、免疫抑制療法未治療で、ATG、CsA 及び EPAG の 3 剤併用療法の適応となる重症度の AA 患者（AA 診療の参照ガイド）において、ATG 及び CsA と本薬を併用する 3 剤併用療法は意義のある有効性を示したことから、本薬と同様の作用機序である EPAG と同じく、ATG 及び CsA と併用する 3 剤併用療法を実施する際に用いる治療選択肢の 1 つとなる。また、004 試験では 003 試験よりも奏効割合が低い傾向であったものの、一定の有効性が示されたこと（7.2 参照）を踏まえて、ATG が適用できない患者では、CsA と本薬の 2 剤併用療法も免疫抑制療法未治療の AA に対する治療の選択肢の 1 つになり得ると判断する。

7.R.4 効能・効果について

機構は、免疫抑制療法²⁾ 未治療の AA 患者を対象とした 003 試験及び 004 試験において本薬の有効性は示唆され（7.R.1）、安全性は管理可能（7.R.2）と考える。003 試験及び 004 試験の対象患者並びに試験結果を踏まえると、本薬の効能・効果を「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」から「再生不良性貧血」へ変更することは妥当と考える。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 開始用量、用量調節方法及び最高用量について

申請者は、本薬の開始用量、用量調節方法及び最高用量について、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験の用法・用量は、既承認の既存治療で効果不十分な AA 患者に対する本薬の用法・用量に準じ、10 µg/kg を開始用量とし、Week 4 までは 10 µg/kg を週 1 回皮下投与し、Week 5 以降は血球数や患者の状態に応じて 5~20 µg/kg の範囲（1 回の増減幅は 5 µg/kg）で週 1 回皮下投与するとした（表 8）。

003 試験及び 004 試験において、各時点における投与量の分布（被験者割合）の推移は表 20 のとおりであり、投与期では Week 9 以降の投与量は 20 µg/kg の割合が高かった。

表 20 本薬の投与量の分布の推移（003 試験及び 004 試験の併合解析）

		本薬の投与量 (µg/kg)				
		0	5	10	15	20
投与期 ^{a)}	Week 1 時点 (41 例)	0	0	100 (41)	0	0
	Week 5 時点 (40 例)	0	0	2.4 (1)	97.6 (40)	0
	Week 9 時点 (40 例)	2.5 (1)	0	0	0	97.5 (39)
	Week 17 時点 (38 例)	5.3 (2)	0	0	2.6 (1)	92.1 (35) ^{c)}
	Week 25 時点 (36 例)	2.8 (1)	5.6 (2) ^{d)}	5.6 (2) ^{d)}	0	86.1 (31) ^{e)}
延長期 ^{b)}	Week 30 時点 (11 例)	9.1 (1)	9.1 (1)	0	0	81.8 (9) ^{d)}
	Week 38 時点 (11 例)	18.2 (2)	0	0	0	81.8 (9) ^{d)}
	Week 50 時点 (11 例)	36.4 (4)	0	0	0	63.6 (7) ^{d)}

被験者割合% (例数)

a) 003 試験及び 004 試験

b) 003 試験のみ

c) うち、4 例が 2 週に 1 回の投与に移行

d) うち、1 例が 2 週に 1 回の投与に移行

e) うち、2 例が 2 週に 1 回の投与に移行

用量と安全性について、003 試験及び 004 試験における有害事象発現時の投与量別の発現割合は、休薬時 44.4% (4/9 例)、5 µg/kg 投与時 33.3% (2/6 例)、10 µg/kg 投与時 82.9% (34/41 例)、15 µg/kg 投与時 61.0% (25/41 例) 及び 20 µg/kg 投与時 79.5% (31/39 例) であり、投与間隔延長の基準を満たした被験者 (9 例) では、4 例で 2 週に 1 回の投与時に有害事象が発現した。副作用発現時の投与量別の発現

割合は、休薬時 0% (0/9 例)、5 µg/kg 投与時 0% (0/6 例)、10 µg/kg 投与時 9.8% (4/41 例)、15 µg/kg 投与時 0% (0/41 例) 及び 20 µg/kg 投与時 12.8% (5/39 例) であり、2 週に 1 回の投与時は副作用は認められなかった。本薬の投与量と有害事象及び副作用の発現に明らかな相関は認められなかった。

003 試験及び 004 試験の結果、本薬の有効性は示され (7.R.1)、安全性に大きな問題は認められず (7.R.2)、投与量が増加しても有害事象が増えるような傾向はなかったことも踏まえると、本薬の免疫抑制療法²⁾未治療の AA 患者に対する用法・用量は 003 試験及び 004 試験に準じ、10 µg/kg から開始し、投与開始後は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が適切と考えた。また、本薬の用量調節方法についても、003 試験及び 004 試験に準じることが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

003 試験及び 004 試験の用法・用量は、既承認である既存治療で効果不十分な AA 患者に用いる用法・用量に準じて設定され、両試験の結果から本薬の意義のある有効性 (7.R.1) 及び許容可能な安全性 (7.R.2) が確認された。したがって、免疫抑制療法未治療の AA 患者に対する本薬の用法・用量を、既存治療で効果不十分な AA 患者に対する用法・用量と同様に、本薬 10 µg/kg の週 1 回皮下投与から開始し、血球数や患者の状態に応じて 5~20 µg/kg の範囲で適宜増減すること、用量調節方法は 003 試験及び 004 試験での方法に準じることが妥当である。

7.R.5.2 投与間隔の延長について

申請者は、持続的な血球回復が得られた場合に投与間隔を延長することについて、以下のように説明している。

003 試験及び 004 試験では、持続的な血球回復 (4 週間連続して CR) が得られた場合の減量方法として、既存治療で効果不十分な AA 患者における減量方法と異なり、本薬の投与量を維持したまま、投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回に延長することとした (表 8)。003 試験では、Week 27 までに投与間隔延長の基準を満たした 5 例のうち 4 例が 2 週に 1 回の投与を 10 週間行い、いずれも Week 27 時点で CR かつ血小板及び赤血球輸血非依存の状態であった。残りの 1 例では、投与間隔延長の基準を満たすと同時に血小板数増加に伴う休薬・減量基準にも該当したため、2 週に 1 回の投与は行われなかった。004 試験では、投与間隔延長の基準を満たした 2 例のうち 1 例は Week 18 から 2 週に 1 回の投与を開始したが、Week 19 に PR となり、Week 20 から週 1 回投与に戻し CR で試験を終了した。もう 1 例は、投与間隔延長の基準を満たすと同時に血小板数増加に伴う休薬・減量基準にも該当したため 2 週に 1 回の投与は行われなかった。003 試験及び 004 試験で 2 週に 1 回の投与が行われた被験者での結果から、持続的な血球回復が得られた場合に、投与量は変えず投与間隔を 2 週に 1 回に延長することは可能と考える。なお、003 試験及び 004 試験は免疫抑制療法未治療の AA 患者を対象とした試験であるが、既存治療で効果不十分な AA 患者 (ATG 及び CsA と併用せず本薬単独で投与する場合) であっても本薬の 2 週に 1 回投与時の薬物動態及び薬理作用は同様と考える。

以上より、免疫抑制療法未治療の AA 患者及び既存治療で効果不十分な AA 患者のいずれにおいても、持続的な血球回復が得られた場合の減量方法の選択肢の 1 つとして、投与量を変えずに投与間隔を 2 週に 1 回に延長する方法を設定することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

持続的な血球回復が得られた場合の投与間隔の延長について、003 試験及び 004 試験の結果と申請者の説明を踏まえると、免疫抑制療法未治療の AA 患者において血球が回復し維持している場合に、本薬の 1 回投与量は変えずに投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回に延長することは妥当と判断できる。また、既存治療で効果不十分な AA 患者においても本薬の薬物動態と薬理作用は同様との申請者の説明を踏まえれば、本薬の投与量を変更せず投与間隔を 2 週に 1 回に延長することでも、既存の減量方法と同様の有効性及び安全性が維持できる。

7.R.5.3 投与継続の要否の判断時期について

申請者は、本薬の投与継続の要否の判断時期について、以下のように説明している。

本薬の投与継続の要否を検討する時期について、既承認の既存治療で効果不十分な AA 患者では、002 試験の中止基準に基づき、最高用量として週 1 回 20 µg/kg を 8 週間連続投与した時点を目安とするよう、既承認の添付文書で注意喚起している。一方、免疫抑制療法未治療の AA 患者における本薬の投与継続の要否を検討する時期は、以下の理由から、投与開始後 26 週を目安とすることが適切と考える。

- ガイドライン（AA 診療の参照ガイド）では、本薬と同じ TPO 受容体作動薬である EPAG を ATG+CsA 療法と併用した際の効果判定は 3 カ月から 6 カ月程度が適切とされており、003 試験及び 004 試験では、効果の有無にかかわらず本薬を 26 週間継続投与したこと。
- 003 試験の奏効割合は Week 14 が 41.2%、Week 27 が 76.5%、004 試験の奏効割合は Week 14 が 29.2%、Week 27 が 41.7%であり、いずれの試験においても Week 14 より Week 27 で奏効割合が高かったこと。

機構は、免疫抑制療法未治療の AA 患者における本薬の投与継続の要否を判断する時期について、003 試験及び 004 試験の結果と申請者の説明を踏まえると、投与開始後 26 週を目安とすることは妥当と考える。

7.R.5.4 併用薬について

申請者は、免疫抑制療法未治療の AA 患者に本薬を投与する場合の併用薬について、以下のように説明している。

003 試験では ATG 及び CsA を併用し、004 試験では CsA を併用し、本薬の有効性（7.R.1）及び安全性（7.R.2）が確認された。したがって、免疫抑制療法未治療の AA 患者に本薬を投与する場合の併用薬については、用法・用量に「なお、免疫抑制療法未治療の場合は、免疫抑制療法剤と併用すること。」と記載し、用法・用量に関連する注意に「免疫抑制療法未治療の場合は、通常、抗胸腺細胞免疫グロブリン及びシクロスポリンとの併用、又はシクロスポリンとの併用において投与する。併用する免疫抑制療法剤は「17.臨床成績」の項の内容を熟知した上で、選択すること。」と記載し注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本薬を免疫抑制療法未治療の AA 患者に投与する際には、ATG 及び CsA と併用（3 剤併用）、又は CsA と併用（2 剤併用）する必要がある。併用薬の選択について、004 試験（2 剤併用）の有効性は 003 試験（3 剤併用）に比べて低い傾向であったことから（表 11）、免疫抑制療法未治療の AA 患者に対しては、ATG が投与可能であれば、ATG 及び CsA と本薬を併用する 3 剤併用療法が推奨される（7.R.3 参

照)。したがって、併用薬の選択について、添付文書において、原則として、ATG 及び CsA と併用（3 剤併用）し、ATG が適用できない場合に CsA と併用（2 剤併用）するよう注意喚起するとともに、試験成績の詳細について医療従事者向け資材等で情報提供する必要がある。添付文書の具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて判断する。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、以下の理由から、製造販売後調査は不要と説明している。

新たに本薬の投与対象となる免疫抑制療法²⁾ 未治療の AA と、既承認の効能・効果である「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」では、対象疾患及び用法・用量は同じである。003 試験及び 004 試験において認められた安全性プロファイルは、既承認の効能・効果で得られている安全性情報（「ロミプレート皮下注 250 µg 調製用」審査報告書〈令和元年 5 月 15 日〉）と同様であり、新たなリスクは認められていない。したがって、免疫抑制療法未治療の AA における本薬の安全性を検討するにあたり、既存治療で効果不十分な AA の安全性情報も利用可能と考える。また、既存治療で効果不十分な AA を対象とした KR001 試験（35 例）及び 002 試験（31 例）の安全性情報は、初回承認の効能・効果である慢性特発性血小板減少性紫斑病で得られている安全性情報と大きな違いはないことが確認されている（「ロミプレート皮下注 250 µg 調製用」審査報告書〈令和元年 5 月 15 日〉）。さらに、製造販売後の安全性情報においても、安全性に関する新たな懸念は認められていない（7.R.2.4 参照）。

以上のように、免疫抑制療法未治療の AA 患者における安全性の検討に利用可能な一定の本薬の安全性情報は既に得られており、新たな懸念は認められていないことから、現時点では、追加の医薬品安全性監視活動として検討すべき新たなリサーチクエスションはなく、免疫抑制療法未治療の AA 患者を対象とした製造販売後調査は不要と判断した。

機構は、申請者の説明は妥当であり、免疫抑制療法未治療の AA 患者を対象とした製造販売後調査を改めて実施することの必要性は低いと考える。

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適合性書面調査を実施した。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 5.3.5.2-1）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、本品目の免疫抑制療法²⁾ 未治療の再生不良性貧血に対する有効性は示され、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。本品目は再生不良性貧血における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年8月7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] 協和キリン株式会社
[申請年月日] 令和4年11月11日

[略語等一覧]
別記のとおり。

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 有効性及び安全性について

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」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 効能・効果について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能・効果について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本剤の効能・効果を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、AAに係る効能・効果に関連する注意について、申請時案のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

【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

(取消線部削除、下線部追加)

【効能・効果に関連する注意】(AAに係る記載のみ抜粋)

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

「17.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、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

(取消線部削除)

1.3 用法・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.5 用法・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。

機構は、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。また、併用薬について、原則として、ATG 及び CsA と併用（3 剤併用）し、ATG が適用できない場合に CsA と併用（2 剤併用）するよう注意喚起すべきとの機構の判断は専門委員から支持されたこと、及び審査報告（1）の「7.R.5 用法・用量について」における議論を踏まえ、AA に係る用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが必要と判断し、申請者は適切に対応した。

【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。

（取消線部削除、下線部追加）

【用法・用量に関連する注意】（AA に係る記載のみ抜粋）

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

- シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合は、原則として両剤と併用すること。シクロスポリンのみとの併用は、抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用できない場合に考慮すること。また、併用薬の電子添文を確認すること。
- 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。
- 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1 回 5 µg/kg ずつ調節すること。
- 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。
- 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用する。

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 µg/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。

- 以下の表を目安とし、3 血球系統のみが改善し、（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/ μ L を超える) が輸血をせずに 4~8 週間以上持続した場合には、減量すること。1 回投与量の減量に代わり、同一用量で投与間隔を 2 週に 1 回に延長してもよい。

3 血球システムの改善の目安

血小板数	100,000/ μ L 超 (既存治療で効果不十分な場合は 50,000/ μ L 超)
ヘモグロビン濃度	10 g/dL 超
好中球数	1,000/ μ L 超

減量後もの投与量で 4 週間 3 血球システムの改善を維持した場合には、更に減量し、以降 4 週ごとに更に投与量の減量を考慮すること (投与量が 5 μ g/kg 以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に 3 血球システム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には、休薬前の投与量で再開してもよい)。2 週に 1 回投与中に増量する場合には、1 回の投与量は変えず、投与間隔を週 1 回投与に戻すこと。

- 最高投与量として週 1 回 20 μ g/kg を 8 週間連続以下の時点まで本剤を投与しても、3 血球システム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。
 - シクロスポリン又は抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合：本剤投与開始後 26 週時点
 - 既存治療で効果不十分な場合：最高投与量として週 1 回 20 μ g/kg を 8 週間連続投与した時点
(取消線部削除、下線部追加)

1.4 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。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 21 に示す安全性検討事項を設定すること、表 22 に示す追加の医薬品安全性監視活動を継続することが適切と判断した。

表 21 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"> 骨髄線維化 造血器腫瘍 	<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 		

(変更なし)

表 22 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 (既存治療で効果不十分な再生不良性貧血) 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし

(変更なし)

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、以下の効能・効果及び用法・用量で本品目を承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血に対する残余期間 (令和 7 年 4 月 17 日まで) と設定する。

[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~~

(取消線部削除、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 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ とする。

(取消線部削除、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。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
002 試験	—	既存治療で効果不十分な AA 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第 II/III 相試験 (試験番号 531-002)
003 試験	—	ATG 又は CsA 未治療の AA 患者を対象に ATG + CsA 療法に本薬を併用した際の本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第 II/III 相試験 (試験番号 531-003)
004 試験	—	ATG 又は CsA 未治療の AA 患者を対象に CsA 療法に本薬を併用した際の本薬の有効性及び安全性を検討した国際共同第 II/III 相試験 (試験番号 531-004)
AA	Aplastic anemia	再生不良性貧血
AA 診療の参照ガイド	—	再生不良性貧血診療の参照ガイド令和 1 年改訂版 (令和 2 年 3 月 2 日改訂、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班)
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 immunoglobulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUC	Area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
CL/F	Apparent oral clearance after administration of the drug	見かけの経口クリアランス
C _{max}	Maximum observed concentration of drug	最高薬物濃度
CR	Complete response	完全奏効
CsA	Ciclosporin A	シクロスポリン A
ECL	Electrochemiluminescence	電気化学発光法
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定
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
G-CSF	Granulocyte colony stimulating factor	顆粒球コロニー形成刺激因子
γGTP	Gamma glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
k _a	Rate constant of absorption	吸収速度定数
KR001 試験	—	既存治療で効果不十分な AA 患者を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験 (試験番号 531-KR001)
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

NCI-CTCAE v4.0	National cancer institute-common terminology criteria for adverse events version 4.0	米国国立がん研究所有害事象共通用語規準第 4.0 版
NR	No response	反応なし
NSAA	Non-severe aplastic anemia	非重症再生不良性貧血
PR	Partial response	部分奏効
SAA	Severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
V ₁ /F	Apparent central volume of distribution of the drug	中央コンパートメントにおけるみかけの分布容積
VSAA	Very severe aplastic anemia	最重症再生不良性貧血
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本薬	—	ロミプロスチム（遺伝子組換え）