

審議結果報告書

令和5年12月11日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] レボレード錠12.5mg、同錠25mg
[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] 令和5年4月26日

[審議結果]

令和5年12月8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6年1日とされた。

[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

令和 5 年 11 月 28 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] 令和 5 年 4 月 26 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 (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、本品目の免疫抑制療法¹⁾ 未治療の再生不良性貧血の 6 歳以上の小児患者におけ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]

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 再生不良性貧血

(変更なし)

[用法及び用量]

- 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。

¹⁾ CsA 単剤、ATG 単剤又は ATG+CsA 併用療法

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、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして75 mgを1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして37.5 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、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)

令和5年10月13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] 令和5年4月26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・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

(変更なし)

[申請時の用法・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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5 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、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)

[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	6
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	18
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	18

[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髓の低形成を特徴とする骨髓不全症候群の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、感染症等を生じるが、AAの治療は年齢、重症度、ドナーの有無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適合同胞ドナーからの骨髓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（本薬）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4年度改訂版〈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）。

本薬は、英国 GlaxoSmithKline 社により開発されたトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であり、巨核球及び骨髓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髓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」、2017年8月に「再生不良性貧血」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、ATG未治療の小児及び成人 AA 患者を対象とした国際共同第II相試験において、ATG未治療の小児 AA 患者における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3月現在、米国及び欧州を含む100以上の国又は地域で承認されている。AAについて、免疫抑制療法抵抗性の成人の重症再生不良性貧血（SAA）に対し、2014年8月に米国で、2015年9月に欧州でそれぞれ承認されている。成人及び2歳以上小児の重症 AA 患者に対する免疫抑制療法との併用による一次治療については、2018年11月に米国で承認されている。

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

本申請は新用量に係るものであるが、本薬の AA に対する薬理作用は成人の AA の承認時に評価済みであることから（「レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg」審査報告書〈平成29年7月20日〉）、新たな試験成績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（「レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg」審査報告書〈平成22年8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（「レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg」審査報告書〈平成 22 年 8 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

生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する新たな資料は提出されていない。

国際共同第 II 相試験（G2201 試験）では市販製剤と同一処方の錠剤が用いられた。本申請で提出された臨床試験における血漿中本薬濃度の測定法は既存治療で効果不十分な AA の承認時と同一であり（「レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg 審査報告書」〈平成 29 年 7 月 20 日〉）、血漿中本薬未変化体濃度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 ATG 未治療 AA 患者を対象とした国際共同第 II 相試験(CTD 5.3.5.2-1:試験番号 CETB115G2201 <2020 年 11 月~2022 年 6 月 10 日カットオフ>)

6 歳以上の小児及び成人で ATG 未治療の東アジア人 SAA 患者（目標症例数 36 例）を対象に本薬の薬物動態が検討された（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

用法・用量は、12 歳以上の患者では本薬 75 mg/日、6 歳以上 12 歳未満の患者では本薬 37.5 mg/日を開始用量とし、1 日 1 回食事の前 1 時間及び食事の後 2 時間を避けて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 12 歳以上の被験者では 25 mg/日、6 歳以上 12 歳未満の被験者では 12.5 mg/日ずつ用量調節することとされた。

本試験に組み入れられた 36 例のうち、本薬が 1 回以上投与され、1 つ以上の薬物動態サンプルが得られた 35 例²⁾ が薬物動態解析集団とされた。日本人 SAA 患者 5 例（6 歳以上 12 歳未満 3 例、12 歳以上 18 歳未満 2 例）、及び中国人成人 AA 患者 22 例のうち、複数回の採血に同意が得られ、75 mg/日を反復投与された最初の 12 例（合計 17 例）において、投与開始 14 日目に複数回採血が行われ、薬物動態パラメータが算出された。

日本人 AA 患者又は中国人成人 AA 患者に、本薬 37.5 又は 75 mg/日を 1 日 1 回投与したときの投与開始 14 日目における薬物動態パラメータは表 1、投与開始 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 1 本薬の薬物動態パラメータ

人種	対象	本薬投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	AUC _{tau} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	C _{4h} (µg/mL)
日本人	6 歳以上 12 歳未満の AA 患者	37.5 mg	3	17.7±8.4	352±194	3.9 (1.9, 4.0)	17.4±8.3
	12 歳以上 18 歳未満の AA 患者	75 mg	2	40.6, 44.0 ^{b)}	705, 721 ^{b)}	3.1 (2.1, 4.0)	36.1, 40.6 ^{b)}
中国人	成人 AA 患者	75 mg	12	30.8±12.6	559±246 ^{c)}	4.1 (1.9, 23.7)	27.6±12.1

平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値、最大値）、b) 2 例の個別値、c) 10 例

²⁾ 中国人成人 AA 患者 22 例のうち 10 例、中国人小児 AA 患者 3 例（6 歳以上 12 歳未満 1 例、12 歳以上 18 歳未満 2 例）、韓国人成人 AA 患者 3 例及び台湾人成人 AA 患者 2 例ではトラフ値のみが得られており、日本人小児患者及び中国人成人患者と大きく異ならなかった。

表 2 本薬の血漿中本薬濃度（トラフ値）

人種	対象	本薬投与量	例数	C _{trough} ($\mu\text{g/mL}$)
日本人	6歳以上12歳未満の AA患者	37.5 mg	3	12.5 \pm 8.0
	12歳以上18歳未満の AA患者	75 mg	2	25.9, 26.1 ^{a)}
中国人	成人AA患者	75 mg	21	20.5 \pm 9.4

平均値 \pm 標準偏差

a) 2例の個別値

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 日本人AA患者における本薬の曝露量について

申請者は、日本人AA患者における本薬の曝露量について、以下のように説明している。

国際共同第II相試験（G2201試験）及びATG未治療の日本人成人AA患者を対象とした国内第II/III相試験（E1202試験）³⁾における血漿中本薬濃度は表3のとおりであった。

表 3 本薬の血漿中本薬濃度

試験名	人種	対象	本薬投与量	例数	C _{4h} ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{trough} ^{b)} ($\mu\text{g/mL}$)
G2201試験	日本人	6歳以上12歳未満の AA患者	37.5 mg	3	17.4 \pm 8.3	12.5 \pm 8.0
		12歳以上18歳未満の AA患者	75 mg	2	36.1, 40.6 ^{c)}	25.9, 26.1 ^{c)}
	中国人	成人AA患者	75 mg	21	27.6 \pm 12.1 ^{d)}	20.5 \pm 9.4
E1202試験	日本人	成人AA患者	75 mg	10	28.4 \pm 9.0	21.8 \pm 7.4

平均値 \pm 標準偏差

a) 投与開始14日目、b) 投与開始15日目、c) 2例の個別値、d) 12例

6歳以上12歳未満の日本人小児AA患者に本薬37.5mgを投与した場合、中国人及び日本人成人AA患者に本薬75mgを投与した場合と比較して血漿中本薬濃度が低くなる傾向が認められた。小児ITP患者における母集団薬物動態解析⁴⁾に基づき、6歳以上12歳未満のITP患者に成人ITP患者と同じ用量を投与した場合、C_{max}は1.46~1.71倍、AUC_{tau}は1.57~1.65倍となり、6歳以上12歳未満のITP患者に成人ITP患者の半量を投与した場合、曝露量は同程度又は低くなると推定され、小児AA患者に成人AA患者の半量を投与した場合に曝露量が低くなる傾向を示したことは、ITP患者における母集団薬物動態解析結果と一致していた。しかしながら、6歳以上12歳未満の日本人小児AA患者における本薬37.5mg投与時の有効性について、投与26週時の「奏効（CR又はPR）割合」は100%（3/3例）であり、臨床的に問題となるような影響は生じないと考える。

12歳以上18歳未満の日本人AA患者に本薬75mgを投与した場合、中国人及び日本人成人AA患者に本薬75mgを投与した場合と比較して、血漿中本薬濃度はやや高くなる傾向が認められたものの、中国人成人及び日本人成人の個別値の範囲内であった。12歳以上18歳未満の日本人AA患者の血漿中本薬濃度がやや高くなった原因の一つとして、組み入れられた症例数が限られており、性別と体重⁵⁾に偏りが生じたこと（12歳以上18歳未満の日本人AA患者：2例とも女性で体重は4■kg及び5■kg、中国

³⁾ 用法・用量は、本薬75mg/日から開始し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25mg/日ずつ用量調節することとされた。

⁴⁾ 1歳以上18歳未満のITP患者を対象とした海外第II相試験（TRA108062/PETIT試験）及び海外第III相試験（TRA115450/PETIT2試験）のデータを含む（Clin Pharmacol Ther 2018; 104: 1199-207）

⁵⁾ 本薬の成人における薬物動態については、体重及び性別の影響を受けることが明らかとなっている（Clin Pharmacol Ther 2018; 104: 1199-207）

人成人 AA 患者：女性の割合は 60.9%で体重（平均値）は 61.5 kg、日本人成人 AA 患者：女性の割合は 70.0%で体重（平均値）は 58.2 kg）が考えられる。12 歳以上 18 歳未満の日本人 AA 患者における本薬 75 mg 投与時の安全性について、症例数が限られていることに留意が必要であるものの、特に懸念すべき事象は認められなかった。

以上より、6 歳以上 12 歳未満又は 12 歳以上 18 歳未満の日本人 AA 患者における本薬の曝露量は、中国人及び日本人成人 AA 患者と比較して前者では低く、後者ではやや高かったものの、6 歳以上 12 歳未満の日本人 AA 患者における有効性及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人 AA 患者における安全性に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことから、薬物動態の観点からは、本薬の臨床使用において問題となる傾向は示唆されていないと考える。

機構は、G2201 試験での 6 歳以上 12 歳未満の日本人 AA 患者における有効性及び 12 歳以上 18 歳未満の日本人 AA 患者における安全性に臨床的に問題となるような傾向は認められていない結果を見る限り、G2201 試験の日本人 AA 患者と E1202 試験の日本人成人 AA 患者との間で認められた本薬の曝露量の差異が臨床上問題となる可能性は低いとの申請者の説明は妥当と考える（用法・用量の適切性については 7.R.4.1 参照）。

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 4 に示す 1 試験の成績が提出された。

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	対象患者 (投与例数)	投与 期間	用量	主要評価項目
国際共同 第 II 相 (日本、中 国、韓国、台 湾)	CETB115 G2201	非盲検 非対照	ATG 未治療の SAA 患者 (成人、小児 ^{a)}) (36 例)	52 週間	<ul style="list-style-type: none"> 初回投与量 12 歳以上：75 mg/日 12 歳未満：37.5 mg/日 用量調節基準 (表 8) に従っ て 2 週間ごとに用量調節 rATG 及び CsA を併用 	投与 26 週時 の CR 率

a) 日本からは、6 歳以上 18 歳未満の患者のみが組み入れられた。

G2201 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 の重症度分類

重症度	基準
非重症 (NSAA)	重症・最重症の条件を満たさない
重症 (SAA)	骨髄細胞密度 25%未満 (又は 25%~50%で残存造血細胞が 30%未満の場合) かつ以下の 2 項目以上を満たす <ul style="list-style-type: none"> 好中球 500/μL 未満 血小板 20,000/μL 未満 網赤血球 20,000/μL 未満
最重症 (VSAA)	好中球 200/μL 未満に加え、重症の条件を満たす

表 6 効果判定基準

判定	基準
CR	以下の3項目をすべて満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> ・好中球 1,000/μL 超 ・血小板 100,000/μL 超 ・ヘモグロビン 100 g/L 超
PR	血球数がSAAの基準を満たさない(以下の2項目以上を満たす)が、CRの基準には不十分である場合 <ul style="list-style-type: none"> ・好中球 500/μL 以上 ・血小板 20,000/μL 以上 ・網赤血球 20,000/μL 以上
無効	PRの基準を満たさない場合
再発	奏効(CR又はPR)を達成したものの、その後無効となった被験者で、以下のいずれかの項目に該当する場合 <ul style="list-style-type: none"> ・再度SAAの基準を満たす ・輸血非依存であった被験者で再度輸血が必要となる ・末梢血で次の基準を満たす:好中球 500/μL 未満又は血小板 20,000/μL 未満
より厳格な基準に基づくCR ^{a)}	1週間以上間隔をあけた2つの連続する測定で、以下の3項目をすべて満たす場合 <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン濃度が年齢及び性別に応じた基準値範囲内 ・好中球 1,500/μL 超 ・血小板 150,000/μL 超

a) 日本人成人AA患者を対象としたE1202試験におけるCRの基準

7.1 国際共同第II相試験(CTD 5.3.5.2-1:試験番号 CETB115G2201 <2020年11月~2022年6月10日カットオフ(2023年10月時点で継続中)>)

6歳以上の小児及び成人でATG未治療のSAA患者⁶⁾(表7)(目標症例数36例⁷⁾)を対象に、本薬をATG及びCsAと併用したとき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を含む4つの国及び地域の12施設(国内3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"> ・6歳以上 ・SAAの基準(表5)を満たす患者 ・造血幹細胞移植が治療選択肢として適切ではない若しくは選択できない患者、又は造血幹細胞移植を拒否した患者
<p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ATG若しくはALGによる免疫抑制療法、アレムツズマブ、大量シクロフォスファミド(45mg/kg/日以上)、CsA(過去6カ月以内)又はTPO受容体作動薬による前治療歴を有する患者 ・以下の既往歴又は合併症を有する患者 <ul style="list-style-type: none"> ・先天性若しくは遺伝性の骨髄不全症候群又はAA患者(ファンコニー貧血、先天性角化不全症等) ・症候性のPNHを有する、又は多形核好中球又は赤血球のPNHクローンが50%超の患者(フローサイトメトリー法) ・MDSを有する患者 ・細胞遺伝学的異常のある患者

用法・用量は、本薬75mg(12歳以上)又は37.5mg(6歳以上12歳未満)から開始し1日1回食事の1時間前又は2時間後の空腹時に経口投与するとされた。血小板数に応じて2週間ごとに本薬を25mg(6歳以上12歳未満の患者では12.5mg)ずつ調節(表8)し、26週間投与するとされた。26週時に奏効(表6:CR又はPR)と判定された被験者は継続投与パートに移行し、52週時までの期間、初回投与量を超えない範囲で用量調節(表8)しながら投与するとされた。併用薬としてrATG及びCsAが投与され、rATGは2.5~3.5mg/kgを1日1回、本薬投与開始1日目から5日目まで点滴静注、CsAは1日量3~6mg/kgを1日2回に分けて、本薬投与開始1日目から26週まで経口投与された。CsAについては、26週時点の評価で奏効と判定された被験者には忍容性が良好であれば、治験担当医師の裁量で維持又は漸減し、2年目まで投与することが推奨された。

⁶⁾ 日本からは、6歳以上18歳未満の患者のみが組み入れられた。

⁷⁾ 実施可能性に基づいて36例と設定された。なお、36例における主要評価項目(CR率)の95%CIは最大で±17.1%になると想定された。

26 週時の評価で無効と判定された被験者、再発が認められた被験者、又は別の SAA 治療を開始した被験者は、治験治療（本薬、rATG、及び CsA）及び有効性評価を中止し、その他の理由で治験を中止した被験者は有効性評価を継続するとされた。本薬の最終投与後は 30 日間の安全性追跡調査が実施され、すべての被験者に対して 3 年目まで生存状況及びクローン進化の追跡調査が実施するとされた。

表 8 本薬の用量調節基準

26 週まで	
血小板数	本薬の投与量
血小板輸血をせず 200,000/ μ L 超	2 週間ごとに 25 mg（6 歳以上 12 歳未満の患者では 12.5mg）ずつ減量
血小板輸血をせず 400,000/ μ L 超	血小板数が 200,000/ μ L 未満になるまで少なくとも 1 週間休薬し、25 mg（6 歳以上 12 歳未満の患者では 12.5mg）減量した用量で投与再開（最小投与量は 12.5mg/日）
継続投与パート	
血球系の基準	本薬の投与量
8 週間以内に好中球、血小板又はヘモグロビンの増加が認められず、かつ、8 週間以上、以下の値を維持 <ul style="list-style-type: none"> ・好中球：1,000/μL 超 ・血小板：50,000/μL 超 ・ヘモグロビン：10 g/dL 超 	50%減量 減量前 75 mg→37.5 mg 減量前 50 mg→25 mg 減量前 37.5 mg→25 mg 又は 12.5 mg 減量前 25 mg→12.5 mg 減量前 12.5 mg→12.5 mg 隔日
50%減量してもさらに 8 週間、血液学的奏効及び上記の値を維持	休薬
CR を達成した被験者： 減量後又は休薬後に、以下のいずれかの値に低下（少なくとも 1 週間の間隔をおいて 2 回） <ul style="list-style-type: none"> ・好中球：1,000/μL 以下 ・血小板：100,000/μL 以下 ・ヘモグロビン：10.0 g/dL 以下 PR を達成した被験者： 減量後又は休薬後に、以下のいずれかの値に低下 <ul style="list-style-type: none"> ・好中球：500/μL 未満 ・血小板：30,000/μL 未満 ・ヘモグロビン：9 g/dL 未満 	減量後の場合は減量前の用量に増量、休薬後の場合は休薬前の用量で投与再開可能

本試験に組み入れられた 36 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 4 例（「有害事象」2 例、「死亡」及び「SAA に対する別治療の開始」各 1 例）が中止された。32 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 28 例が継続投与パートに移行した。データカットオフ時点で 15 例が継続投与パートを完了しており、11 例が投与継続中であった。継続投与パートで 2 例（「再発」及び「被験者の判断」各 1 例）が中止された。

有効性について、主要評価項目である「投与 26 週時の CR 率（表 6 の効果判定基準で CR に合致した被験者の割合）」 [95%CI]⁸⁾ は、16.7 [6.4, 32.8] %（6/36 例）であった。

安全性について、有害事象及び副作用はいずれも 100%（36/36 例）に認められた。10%以上に認められた有害事象及び副作用は表 9 及び表 10 のとおりであった。

⁸⁾ Clopper-Pearson 法により算出、欠測はノンレスポンドーとして補完

表9 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象	本薬 (36例)	事象	本薬 (36例)	事象	本薬 (36例)
全有害事象	100 (36)	上気道感染	22.2 (8)	胃腸障害	13.9 (5)
低カリウム血症	50.0 (18)	便秘	22.2 (8)	感染	13.9 (5)
ALT増加	38.9 (14)	血中クレアチニン増加	19.4 (7)	嘔吐	13.9 (5)
高尿酸血症	36.1 (13)	発疹	19.4 (7)	アレルギー性輸血反応	11.1 (4)
血中ブドウ糖増加	36.1 (13)	肺炎	16.7 (6)	AST増加	11.1 (4)
発熱	33.3 (12)	高血糖	16.7 (6)	血中尿素増加	11.1 (4)
高ビリルビン血症	30.6 (11)	高血圧	16.7 (6)	胸部不快感	11.1 (4)
γGTP増加	27.8 (10)	高トリグリセリド血症	16.7 (6)	頭痛	11.1 (4)
低アルブミン血症	27.8 (10)	口腔内潰瘍形成	16.7 (6)	高脂血症	11.1 (4)
血清病	25.0 (9)	過敏症	16.7 (6)	低蛋白血症	11.1 (4)
下痢	25.0 (9)	低ナトリウム血症	13.9 (5)	腎機能障害	11.1 (4)
体液貯留	25.0 (9)	口内炎	13.9 (5)		
血中ビリルビン増加	22.2 (8)	肝機能異常	13.9 (5)		

MedDRA/J ver.25.0 発現割合%（発現例数）

表10 10%以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

事象	本薬 (36例)
ALT増加	30.6 (11)
高ビリルビン血症	30.6 (11)
γGTP増加	19.4 (7)
血中ビリルビン増加	16.7 (6)
肝機能異常	11.1 (4)
高尿酸血症	11.1 (4)

MedDRA/J ver.25.0 発現割合%（発現例数）

死亡は1例⁹⁾（敗血症）に認められたが、本薬との因果関係は「関連なし」、CsA及びrATGとの因果関係は「関連あり」と判断された。重篤な有害事象は36.1%（13/36例：敗血症及び高尿酸血症各3例、低カリウム血症2例、薬物性肝障害、肝機能異常、带状疱疹、尿路感染、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、γGTP増加、好中球数減少、低ナトリウム血症、子宮平滑筋腫、乳房過形成及び重度月経出血各1例、重複あり）に認められ、薬物性肝障害、带状疱疹、ALT増加、AST増加、血中ビリルビン増加、γGTP増加、高尿酸血症及び乳房過形成各1例（重複あり）の因果関係は「関連あり」と判断された。投与中止に至った有害事象は5.6%（2/36例：薬物性肝障害及び肝機能異常各1例）に認められ、いずれも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.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、以下の検討から、ATG未治療の日本人小児AA患者における本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 G2201試験の試験デザイン及び審査方針について

申請者は、G2201試験に日本人を組み入れた経緯及びG2201試験の成績に基づいて日本人の小児AA患者の有効性を評価することの妥当性について、以下のとおり説明している。

G2201試験は、東アジア地域での免疫抑制療法で未治療のSAAに係る承認取得を目的とした試験である。東アジア地域におけるAAの罹患率は100万人あたり約4~7人（Blood 2006; 108: 2509-19、Haematologica 2008; 93: 489-92）であることから、統計的な仮説検定の設定は困難と判断し、実施可能性

⁹⁾ 5歳女性（中国）。本薬投与8日目にGrade 2の敗血症を発現し、抗菌剤投与等がなされたが、35日目に敗血症がGrade 4に悪化し、36日目に死亡した。

に基づく被験者数での非盲検非対照試験として計画された。また、以下のとおり、成人と小児で AA の病態生理等に大きな違いはないと考えられることから、成人だけではなく小児の AA 患者も対象とした試験として計画された。

- AA の病態生理は、遺伝子や染色体異常による造血幹細胞自身の質的異常と、ウイルス感染や環境毒への曝露をきっかけとした免疫学的機序による造血幹細胞の障害と考えられており、病態生理が年齢によって異なるとの報告はない。
- AA の診断基準は成人及び小児で同一であり、成人同様に SAA 及び VSAA が 50%～60%を占める（AA 診療の参照ガイド、造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血（小児）第 3 版 一般社団法人日本造血細胞移植学会）。
- 小児 AA の治療選択の原則は、成人と同様に免疫抑制療法及び造血細胞移植であり、ドナーの有無及び重症度を考慮して治療が選択され（Br J Haematol 2012; 157: 26-40、Blood Cells Mol Dis 2015; 55: 40-7、Br J Haematol 2018; 180: 201-5）、本薬の小児 AA における位置付けは成人と同様と考えられる。

国内での小児 AA の年間発症数は推定 70～100 人であり、極めて限られている（造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血（小児）第 3 版 一般社団法人日本造血細胞移植学会）。そこで、成人においてアジア人と日本人の間で薬物動態は類似していたこと、併用する ATG は hATG ではなく本邦でも使用可能な rATG を用いる計画であったこと等に鑑み、小児 AA 患者も対象として計画されていた G2201 試験に日本人小児 AA 患者を組み入れ、有効性及び安全性を評価することとした。

G2201 試験の主要評価項目は、ATG 未治療の SAA 患者を対象とした海外臨床試験（150 試験）を参考に、NIH の基準（Haematologica 2009; 94: 348-54）に基づく「投与 26 週時の CR 率」（表 6）とした。一方で、成人の ATG 未治療の AA 患者を対象とした国内臨床試験（E1202 試験）では、効果判定基準として表 11 の基準（Br J Haematol 2016; 172: 187-207）を用いた。いずれの効果判定基準も、SAA の基準を満たさなくなることを PR の判定基準としており、奏効（CR 又は PR）率の解釈に大きな違いはないものの、G2201 試験では、E1202 試験の成績と比較可能となるよう、E1202 試験で用いた基準に相当する「より厳格な基準に基づく CR」（表 6）を用いた CR 率の算出を補助的解析として行う計画とした。

表 11 E1202 試験における効果判定基準

	ベースラインが 重症又は最重症の場合	ベースラインが 中等症又はやや重症の場合
CR	以下のいずれにも該当 <ul style="list-style-type: none"> ・ヘモグロビン値 12 g/dL 以上（女性）、13 g/dL 以上（男性） ・好中球数 1,500/μL 以上 ・血小板数 150,000/μL 以上 	
PR	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 <ul style="list-style-type: none"> ・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が 6 g/dL 未満の場合、ベースライン値に比べ 3 g/dL 超上昇 ・ベースラインの好中球数が 500/μL 未満の場合、ベースライン値に比べ 500/μL 超の上昇 ・ベースラインの血小板数が 20,000/μL 未満の場合、ベースラインに比べ 20,000/μL 超の上昇
無効	悪化又は重症若しくは最重症のまま	悪化又は CR 及び PR の基準を満たさない

以上より、G2201 試験に本邦からも参加し、日本人小児 AA 患者において E1202 試験と同程度の有効性及び安全性が認められるかを検討するとともに、海外試験成績も参考にすることで、日本人小児 AA に対する本薬の有効性を評価する計画とした。

機構は、以下のように考える。

日本人小児 AA 患者は極めて限られていること、AA の病態生理等には成人と小児で大きな違いはないと考えられること、日本人成人とアジア人成人で本薬の薬物動態に大きな違いはないと考えられること等から、日本人小児における AA に対する本薬の有効性の評価をすることを目的として G2201 試験に本邦からも参加したことは妥当である。次項において、G2201 試験のうち日本人小児 AA 患者での試験成績に基づいて、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における本薬の有効性を検討する。

7.R.1.2 有効性について

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明している。

G2201 試験には 5 例の日本人（6 歳以上 12 歳未満：3 例、12 歳以上 18 歳未満：2 例）が組み入れられ、すべての被験者に本薬が 1 回以上投与され、有効性の評価対象とされた。4 例は投与 26 週時に奏効が認められ継続投与パートに移行したが、残り 1 例は SAA に対して別治療を開始したため投与 26 週に達する前に治験を中止した。データカットオフ時点で、継続投与パートに移行した 4 例中 3 例は継続投与パートを完了しており、1 例は継続中であった。

26 週時点で日本人 5 例中 CR が認められた被験者は 1 例、PR が認められた被験者は 3 例であり、CR 率 [95%CI] は 20.0 [0.5, 71.6] %、奏効率 [95%CI] は 80.0 [28.4, 99.5] %であった（表 12）。投与 52 週時点では、継続投与パートに移行した 4 例中 2 例で CR、1 例で PR が認められた（表 13）。データカットオフ時点までに治験担当医師により再発と判定された被験者はいなかった。なお、G2201 試験の日本人以外の集団では、6 歳以上 18 歳未満の被験者が 3 例組み入れられ、投与 26 週時点で 3 例中 CR が認められた被験者は 1 例、PR が認められた被験者は 1 例であった。

日本人成人 AA 患者を対象とした E1202 試験の判定基準（表 11）を用いた、G2201 試験の日本人集団における判定結果について、投与 26 週時の奏効率 [95%CI] は 60.0 [14.7, 94.7] %であり、E1202 試験における奏効率（70.0%）と同程度であった（表 12）。

表 12 日本人 AA 患者における投与 26 週時の奏効率（G2201 試験及び E1202 試験）

	G2201 試験（6 歳以上 18 歳未満）		E1202 試験（成人）
	G2201 試験の判定基準	E1202 試験の判定基準	
奏効率（該当例数/評価例数） [95%CI]	80.0 (4/5 例) [28.4, 99.5]	60.0 (3/5 例) [14.7, 94.7]	70.0 (7/10 例) [34.8, 93.3]
CR 率（例数）	20.0 (1)	0 (0)	0 (0)
PR 率（例数）	60.0 (3)	60.0 (3)	70.0 (7)

表 13 日本人集団における血液学的奏効の判定結果（G2201 試験）

	投与 13 週	投与 26 週	投与 52 週
1 歳 女性 VSAA	無効	— ^{a)}	— ^{a)}
1 歳 女性 SAA	PR	PR	CR
1 歳 男性 VSAA	PR	CR	CR
1 歳 女性 SAA	PR	PR	PR
1 歳 女性 SAA	PR	PR	— ^{b)}

a) 治験を中止したため未評価

b) データカットオフ時点で継続中のため未評価

副次評価項目である輸血に対する効果について、ベースライン時において血小板輸血依存及び赤血球輸血依存¹⁰⁾であった被験者はいずれも5例中4例であった。投与26週時点で輸血量がベースライン時と比べて50%以上減少した被験者の割合は、血小板輸血依存及び赤血球輸血依存ともに75.0% (3/4例)であった(表14)。また、データカットオフ時点までに少なくとも1回輸血非依存¹⁰⁾となった被験者の割合は、血小板輸血依存及び赤血球輸血依存ともに75.0% (3/4例)であった。

表14 日本人集団における輸血に対する効果 (G2201試験)

		投与13週	投与26週
輸血量が50%以上減少した被験者の割合	血小板輸血	25.0 (1/4例)	75.0 (3/4例)
	赤血球輸血	25.0 (1/4例)	75.0 (3/4例)

G2201試験に組み入れられた日本人AA患者は極めて少数であることから、G2201試験同様に小児AA患者も組み入れられた海外150試験の成績とG2201試験の日本人集団における成績も比較し、本薬の小児AA患者に対する有効性を検討した。なお、日本と海外で、AAの病態生理や診断基準、治療体系等に大きな違いはないことから、G2201試験と150試験を比較することは可能と考える。

G2201試験と150試験は、併用するATGの種類(G2201試験:rATG、150試験:hATG)や、150試験では投与スケジュールが異なる複数のコホートが設定されている点を除き、有効性評価基準を含めて試験計画は概ね同じである。なお、東アジア人では、それ以外の人種と比較してトラフ濃度が6割程度高かったことから、150試験では東アジア人の開始用量が半量とされたが、当該用量はG2201試験における投与量と同一であった。150試験は投与スケジュールが異なる3つのコホート(コホート1、2、3)及び延長コホート¹¹⁾から構成されているが、150試験とG2201試験での小児の成績を比較するにあたっては、G2201試験と同じ投与スケジュールであったコホート3及び延長コホートの併合成績を用いた。

投与6カ月時点のCR率及び奏効率について、年齢別(18歳未満、18歳以上65歳未満、65歳以上)の結果は表15のとおりであり、G2201試験の日本人集団におけるCR率(20.0%)及び奏効率(80.0%)は150試験の18歳未満の被験者におけるCR率(28.0%)及び奏効率(68.0%)と大きな違いはなかった。なお、150試験ではCR率及び奏効率のいずれも、18歳以上65歳未満に比べて18歳未満及び65歳以上で低い傾向が認められたが、疾患重症度別のCR率は重症(52.1%)に比べて最重症(33.3%)で低かったこと、最重症の被験者の割合は18歳以上65歳未満(34.0%)に比べて18歳未満(56.0%)及び65歳以上(60.0%)で高かったことから、18歳未満及び65歳以上の被験者で最重症の割合が高かったことが原因と考える。

表15 投与6カ月時の年齢別のCR率及び奏効率 (150試験のコホート3及び延長コホート併合、FAS)

	18歳未満 (25例)	18歳以上65歳未満 (47例)	65歳以上 (15例)
奏効率(例数) [95%CI]	68.0 (17) [46.5, 85.1]	89.4 (42) [76.9, 96.5]	66.7 (10) [38.4, 88.2]
CR率(例数)	28.0 (7)	55.3 (26)	33.3 (5)
PR率(例数)	40.0 (10)	34.0 (16)	33.3 (5)

¹⁰⁾ ベースライン時の血小板輸血依存: 投与1日目前4週間以内に血小板輸血を1回でも受けた場合
 ベースライン時の赤血球輸血依存: 投与1日目前8週間以内に赤血球輸血を1回でも受けた場合
 ベースライン後の血小板輸血非依存: ベースライン以降4週間以上、血小板輸血を受けなかった場合
 ベースライン後の赤血球輸血非依存: ベースライン以降8週間以上、赤血球輸血を受けなかった場合

¹¹⁾ コホート1及び2では、hATG投与開始14日目からそれぞれ6又は3カ月後まで、コホート3及び延長コホートではhATG投与開始日から6カ月後まで本薬が投与された。いずれのコホートでも、hATGは4日間投与され、CsAはhATG投与開始日から6カ月後まで投与された。また、6カ月時点での奏効例に対してCsAが維持用量で2年間投与された。

以上より、G2201 試験の日本人集団における CR 率及び奏効率は、日本人成人 AA 患者を対象とした E1202 試験及び海外 150 試験における 18 歳未満の被験者での CR 率及び奏効率と大きな違いは認められなかったことから、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

G2201 試験において E1202 試験と同様の効果判定基準（表 11）を用いた解析も実施されていること、G2201 試験と 150 試験のコホート 3 及び延長コホートでの試験計画は概ね同じであり、ともに東アジア人とそれ以外の人種での本薬の曝露量の差異を踏まえた用量設定がなされていることを踏まえると、G2201 試験の日本人集団における有効性を検討するにあたり、E1202 試験及び 150 試験と比較考察することは妥当である。G2201 試験に組み入れられた日本人 AA 患者の症例数は極めて少ないものの、日本人成人 AA 患者や外国人小児 AA 患者と同程度の CR 率及び奏効率が認められていること、副次評価項目でも有効性を示唆する結果が得られていることを踏まえると、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における本薬の有効性は期待できる。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討から、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における本薬の安全性は成人と同様であり、新たな安全性上の懸念はないと考える。

7.R.2.1 ATG 未治療の小児 AA 患者における安全性について

申請者は、ATG 未治療の小児 AA 患者における安全性について、以下のとおり説明している。

G2201 試験の日本人集団において、有害事象は全例、副作用は 80.0%（4/5 例）、Grade 3 以上の有害事象は 60.0%（3/5 例）に認められたが、死亡及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例（敗血症及び帯状疱疹各 1 例）に認められたが、敗血症は本薬との因果関係は「関連なし」とされた。帯状疱疹は本薬との因果関係は「関連あり」とされたが、本薬の用量調節又は休薬を要さず、本薬の投与継続中に回復した。個別の有害事象では、口内炎、発熱性好中球減少症、ALT 増加、発熱、便秘、高血圧及び嘔吐が比較的多く認められたが、2 例以上に認められた副作用は ALT 増加（2 例）のみであった。なお、発現時期別では、投与期間中の特定の時期に発現割合が高い傾向は認められなかった。

G2201 試験に組み入れられた日本人 AA 患者は極めて限られていることから、日本人成人を対象とした E1202 試験及び海外 150 試験（7.R.1.2 参照）の成績と比較し、本薬の小児 AA 患者に対する安全性を検討した。G2201 試験の日本人集団（5 例）及び全体集団（36 例）、E1202 試験（10 例）、並びに海外 150 試験の 18 歳未満の集団（26 例）及び全体集団（92 例）における有害事象の発現状況は表 16 のとおりであった。G2201 試験の日本人集団と G2201 試験の全体集団や E1202 試験における有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。また、150 試験は、本薬並びに併用薬である CsA 及び hATG で既知の事象は治験実施計画書で規定した基準に合致した場合のみ有害事象として報告する規定とされていたため、比較に限界はあるが、G2201 試験の日本人集団と 150 試験の 18 歳未満及び全体集団の有害事象の発現状況にも、問題となる違いは認められなかった。

表 16 有害事象の発現状況 (G2201 試験、E1202 試験及び 150 試験)

	G2201 試験		E1202 試験	150 試験	
	日本人集団 (5 例)	全体集団 (36 例)	18 歳以上 (10 例)	18 歳未満 (26 例)	全体集団 (92 例)
有害事象	100 (5)	100 (36)	100 (10)	80.8 (21)	78.3 (72)
副作用	80.0 (4)	83.3 (30)	50.0 (5)	73.1 (19)	70.7 (65)
重篤な有害事象	40.0 (2)	36.1 (13)	20.0 (2)	69.2 (18)	50.0 (46)
重篤な副作用	20.0 (1)	11.1 (4)	0 (0)	50.0 (13)	33.7 (31)
Grade3 以上の有害事象	60.0 (3)	66.7 (24)	80.0 (8)	73.1 (19)	64.1 (59)
Grade3 以上の副作用	60.0 (3)	41.7 (15)	10.0 (1)	65.4 (17)	58.7 (54)
死亡	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	0 (0)	5.6 (2)	10.0 (1)	7.7 (2)	4.3 (4)
投与中止に至った副作用	0 (0)	2.8 (1)	0 (0)	7.7 (2)	3.3 (3)
減量・中断に至った有害事象	40.0 (2)	19.4 (7)	30.0 (3)	23.1 (6)	30.4 (28)
減量・中断に至った副作用	40.0 (2)	16.7 (6)	10.0 (1)	23.1 (6)	29.3 (27)
G2201 試験の日本人集団で 2 例以上に発現した有害事象					
口内炎	80.0 (4)	13.9 (5)	30.0 (3)	0 (0)	2.2 (2)
発熱性好中球減少症	60.0 (3)	8.3 (3)	10.0 (1)	38.5 (10)	16.3 (15)
ALT 増加	60.0 (3)	38.9 (14)	30.0 (3)	23.1 (6)	29.3 (27)
発熱	60.0 (3)	33.3 (12)	40.0 (4)	0 (0)	1.1 (1)
便秘	60.0 (3)	22.2 (8)	40.0 (4)	0 (0)	1.1 (1)
高血圧	60.0 (3)	16.7 (6)	30.0 (3)	7.7 (2)	5.4 (5)
嘔吐	60.0 (3)	13.9 (5)	40.0 (4)	3.8 (1)	2.2 (2)
γGTP 増加	40.0 (2)	27.8 (10)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)
AST 増加	40.0 (2)	11.1 (4)	0 (0)	11.5 (3)	17.4 (16)
血中ビリルビン増加	40.0 (2)	22.2 (8)	30.0 (3)	11.5 (3)	17.4 (16)
サイトメガロウイルス感染再燃	40.0 (2)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
皮膚乾燥	40.0 (2)	5.6 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
頭痛	40.0 (2)	11.1 (4)	50.0 (5)	11.5 (3)	4.3 (4)
腎機能障害	40.0 (2)	11.1 (4)	40.0 (4)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.25.0 発現割合% (発現例数)

以上より、G2201 試験の日本人症例数が少なく結果の解釈に限界はあるものの、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における本薬の安全性プロファイルは、本薬の既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考える。

機構は、G2201 試験の試験成績及び申請者の説明を踏まえると、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における有害事象の発現状況について、日本人成人 AA 患者や外国人小児 AA 患者における発現状況と異なる傾向は認められておらず、既知の安全性プロファイルと比較して新たな安全性上の懸念はないと考える。

7.R.2.3 注目すべき有害事象について

申請者は、本薬の作用機序、既知の安全性プロファイル及び対象疾患を考慮し、注目すべき有害事象として、「肝機能障害¹²⁾」、「血栓塞栓症¹³⁾」、「出血¹⁴⁾」、「急性腎障害¹⁵⁾」及び「細胞遺伝学的異常/クローン進化¹⁶⁾」について、以下のように説明している。

¹²⁾ MedDRA SMQ で「薬剤に関連する肝障害—包括的検索」に該当する事象

¹³⁾ MedDRA SMQ で「塞栓および血栓」に該当する事象

¹⁴⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象

出血、出血性障害、新生児出血、特発性出血、皮下血腫、皮膚出血、皮膚粘膜出血、粘膜出血、血腫

¹⁵⁾ MedDRA PT で以下に該当する事象

中毒性腎症、乏尿、亜急性腎障害、急性腎障害、新生児腎不全、新生児腎障害、糸球体濾過率減少、腎クレアチニン・クリアランス減少、腎不全、腎前性腎不全、腎機能検査異常、腎機能障害、血中クレアチニン増加、血中クレアチニン異常、血中尿素増加、高クレアチニン血症、高窒素血症

¹⁶⁾ MedDRA HLT で「染色体分析」及び「染色体異常 NEC」並びに PT で「クローン進化」に該当する事象

G2201 試験の日本人集団（5 例）において、注目すべき有害事象のうち、「肝機能障害」及び「急性腎障害」が各 4 例に、また、本薬投与終了 30 日後以降に「細胞遺伝学的異常／クローン進化」が 1 例に認められたが、「血栓塞栓症」及び「出血」は認められなかった。

「肝機能障害」について、Grade 3 の事象は 2 例（ALT 増加及び ALT 増加・AST 増加・ γ GTP 増加各 1 例）に認められたが、いずれも本薬の休薬等の処置により回復した。重篤な事象は認められなかった。

「急性腎障害」について、すべての事象が Grade 2 以下であり、本薬との因果関係は「関連なし」とされた。

「細胞遺伝学的異常／クローン進化」について、本薬の最終投与から 186 日目に細胞遺伝学的異常（骨髓穿刺及び骨髓生検による 8 番染色体の異常所見）が認められたが、本薬との因果関係は「関連なし」とされた。同一症例におけるその後の検査では染色体異常は認められなかった。なお、G2201 試験の日本人以外の集団において、骨髓穿刺及び骨髓生検による染色体異常が 4 例（中国 2 例、韓国及び台湾各 1 名）に認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。

以上より、注目すべき有害事象について、ATG 未治療の日本人小児 AA 患者において、新たな安全性上の懸念は示されておらず、既存の添付文書における注意喚起を継続することで、リスクの最小化が可能と考える。

機構は、注目すべき有害事象について、G2201 試験に組み入れられた日本人症例数は極めて少ないため、結果の解釈に限界はあるものの、G2201 試験の日本人集団において、認められた事象は既知の安全性プロファイルから予測される範囲内であり、現行の添付文書における注意喚起に新たな注意喚起を加えることは不要と考える。

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、成人の慢性 ITP に対する治療薬として 2008 年 11 月 20 日に米国で初めて承認され、2023 年 3 月現在、100 以上の国又は地域で承認されている。小児に関する適応は、ITP について米国及び EU で、AA について米国で承認されて臨床使用されている。

最新の定期的安全性最新報告（調査単位期間：2021 年 10 月 1 日～2022 年 9 月 30 日）における国際誕生日から 2022 年 9 月 30 日までの推定使用患者数は、成人及び小児を含め、約 [REDACTED] 人・年であった。最新の調査単位期間中に、安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で、販売承認の取り下げ又は中止、販売承認更新の不可に至ったものはなかった。また、国際誕生日から 2022 年 9 月 30 日までの累積で 421 例の小児 AA 患者の有害事象報告が集積されているが、小児 AA 患者への使用に関する新たな安全性の懸念は特定されず、本薬の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルに変更はなかった。

機構は、現時点までの本薬の製造販売後の安全性情報から、本邦で既承認の慢性 ITP 及び成人 AA で既知とされたリスクの他に、新たな安全性の懸念事項は生じていないことから、これまでに得られた製造販売後の安全性情報に基づく新たな注意喚起は不要と考える。

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。

ATG 未治療の AA 患者を対象に本薬を rATG 及び CsA と併用した際の有効性及び安全性を検討した G2201 試験の日本人小児 AA 患者の成績から、小児 AA 患者においても成人と同程度の有効性が期待でき (7.R.1 参照)、小児 AA 患者における安全性プロファイルは、成人 AA 患者における既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではないと考えた (7.R.2 参照)。

本邦における最新の AA 診療の参照ガイドでは、Stage 2b~5 (輸血を要する中等症~最重症) の場合、40 歳未満の移植非適応の患者及び 40 歳以上の未治療の患者に対して ATG 及び CsA に本薬を併用することが推奨されている。小児でも治療選択の原則は成人と同様であり、重症以上でドナーが得られない等の移植非適応の場合には、ATG と CsA の併用を標準とした免疫抑制療法が選択されている。また、非重症であっても輸血依存の場合には SAA と同様の治療が選択される。G2201 試験は、重症以上の AA 患者を対象としていたが、中等症以上の日本人成人 AA 患者を対象とした E1202 試験では、重症度の違いによって本剤の有効性に問題となる傾向は認められていない (「レボレード錠 12.5 mg、同錠 25 mg」審査報告書 (平成 29 年 7 月 20 日))。したがって、本薬と ATG 及び CsA の併用投与は、小児においても成人と同様に、移植非適応で未治療の輸血を要する中等症以上の患者に対する治療選択肢となるものとする。

機構は、G2201 試験の日本人小児 AA 患者における成績より、ATG 未治療の小児 AA 患者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考えられることから、本薬は ATG 未治療の小児 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 用法・用量について

7.R.4.1 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。

150 試験では、東アジア人に対する用法・用量として、6 歳以上 12 歳未満は 37.5 mg/日、12 歳以上 18 歳未満は 75 mg/日で開始し、血小板数に応じて 2 週間ごとに 6 歳以上 12 歳未満は 12.5 mg ずつ、12 歳以上 18 歳未満は 25 mg ずつ調節した。150 試験において、本薬の曝露量は、6 歳以上 12 歳未満に 37.5 mg/日を投与した場合及び 12 歳以上 18 歳未満に 75 mg/日を投与した場合のいずれにおいても、成人に 75 mg/日を投与した場合と大きな違いは認められなかった。米国では、150 試験で本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、150 試験と同じ用法・用量で免疫抑制療法との併用による一次治療として承認されている。

G2201 試験では、150 試験の東アジア人に対する用法・用量と同一の用法・用量を設定し、日本人成人 AA 患者と同程度の有効性・安全性が認められるかを検討することで、本薬の小児 AA に対する有効性及び安全性を評価した。その結果、小児でも成人と同程度の血液学的奏効及び輸血に対する効果が認められ、成人 AA と同様に小児 AA に対しても有効性が期待できると考えられた (7.R.1.2 参照)。また、忍容性も良好で、安全性に関して小児特有の懸念は認められなかった (7.R.2 参照)。

以上より、ATG 未治療の小児 AA 患者に対する用法・用量は、G2201 試験の用法・用量と同じ「12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロ

ンボパグとして 37.5 mg を 1 日 1 回」とし、用量調節する場合は、12 歳以上の小児は 25 mg/日ずつ、6 歳以上 12 歳未満の小児は 12.5 mg/日ずつと設定することが適切と考える。

機構は、G2201 試験の日本人小児 AA 患者において、本薬の有効性に意義があり、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されたことから、ATG 未治療の小児 AA 患者における開始用量を 12 歳以上の小児では 75 mg/日、6 歳以上 12 歳未満の小児では 37.5 mg/日とし、それぞれ 25 mg/日及び 12.5 mg/日ずつ用量調節する旨設定することは妥当と考える。

7.R.4.2 ATG と本薬の併用開始時期について

申請者は、ATG と本薬の併用開始時期について、以下のように説明している。

ATG 未治療の AA 患者に対して、本薬は ATG 及び CsA と併用して使用するが、本薬及び ATG はともに肝機能障害のリスクを有すること、ATG の投与開始から ALT が増加するまでの期間の中央値（最小値，最大値）が 5（1, 10）日であったとの報告（Bone Marrow Transplant 1997; 19: 249-51）から、日本人成人 AA 患者を対象とした E1202 試験では、ATG の投与開始 15 日目から本薬の投与を開始した。そのため、本薬の現行の添付文書では、用法・用量に関連する注意の項において、ATG 投与後、一定期間経過後に本薬の投与を開始するよう注意喚起されている。一方で、150 試験では、コホート 1 及び 2 では ATG 投与開始 14 日目から本薬を投与開始していたものの、コホート 1 及び 2 における安全性情報を踏まえ、コホート 3 及び延長コホートでは本薬と ATG を同時に投与開始することとした¹¹⁾。その結果、コホート 3 及び延長コホートで認められた肝機能検査値異常の多くは一過性であり、本薬の減量又は休薬により管理可能であったことから、米国では本薬と ATG は同時投与開始可能として承認された。また、150 試験のコホート 1 並びにコホート 3 及びその延長コホートにおける 6 カ月時の CR 率はそれぞれ 33.3%（10/30 例）及び 43.7%（38/87 例）であり、本薬と ATG を同時に投与開始したコホート 3 及び延長コホートで CR 率が高い傾向が認められた。そこで、G2201 試験においては、150 試験のコホート 3 と同様に、本薬と ATG を同時に投与開始することと設定した。その結果、G2201 試験の全体集団において、重篤な肝機能障害¹²⁾は 2 例（薬物性肝障害及び肝機能異常各 1 例）に認められ、発現時期はともに投与開始後早期（投与 5 及び 15 日目）であったが、いずれも本薬の投与中止により回復した。肝機能障害が発現した 29 例の初回発現時期の中央値（最小値，最大値）は 9.0（1, 84）日であり、投与開始後早期に多い傾向が認められたが、E1202 試験における肝機能障害の初回発現時期（中央値（最小値，最大値）：8.0（4, 98）日）と大きな違いはなかった。なお、E1202 試験の判定基準（表 11）と同等の基準である「より厳格な基準に基づく CR」の基準（表 6）を用いたときの G2201 試験の全体集団における投与 26 週時の CR 率は 5.6%（2/36 例）であり、E1202 試験における CR 率（0%、表 12）と比較して高い傾向が認められた。

以上より、肝機能障害のリスクについては、現行の添付文書において注意喚起しているとおり、定期的な肝機能検査を実施し、必要に応じて本薬を減量又は休薬することにより管理可能と考えることから、本薬と ATG を同時に投与開始可能とすることは妥当と考える。

機構は、本薬と ATG を同時に投与開始した G2201 試験において、E1202 試験を超える肝機能障害のリスクは示唆されていないことから、添付文書における ATG 投与後一定期間経過後に本薬の投与を開始する旨の注意喚起を行わないことは妥当と考える。

7.R.5 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 17 のような特定使用成績調査を計画している。

表 17 特定使用成績調査計画書（案）

目的	ATG 未治療の小児 AA 患者を対象に、使用実態下で本薬を投与した際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 未治療の AA 患者）
目標症例数	10 例（安全性解析対象例数：10 例）
調査期間	2023 年 12 月～2027 年 9 月（再審査期間に基づく最長の登録期間）
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：肝機能検査値（AST、ALT、γGTP、ビリルビン^{a)}）、血液学的検査（赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、網赤血球数、血小板数）、末梢血塗抹標本検査骨髄検査：骨髄生検、骨髄穿刺輸血量：血小板輸血、赤血球輸血有効性：血液学的奏効

a) 肝機能に関連する有害事象を発現した症例のみ

機構は、申請者の提示している調査計画案は妥当と考える。

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、本品目の抗胸腺細胞免疫グロブリン未治療で 6 歳以上の小児の再生不良性貧血患者における有効性は示され、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。また機構は、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 11 月 28 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] 令和 5 年 4 月 26 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 有効性について

専門協議において、G2201 試験で得られた本薬の有効性の大きさについて、以下のような意見が出された。

- G2201 試験の全体集団において、主要評価項目である「投与 26 週時の CR 率（表 6 の効果判定基準で CR に合致した被験者の割合）」の結果（16.7%）が、G2201 試験の計画時に仮定されていた 44.0% から乖離した理由も考察した上で、本薬の有効性を検討すべきである。

申請者は、G2201 試験の全体集団における主要評価項目の結果が事前の仮定から乖離した理由について、以下のように説明した。

G2201 試験計画時の投与 26 週時の CR 率は 150 試験に基づき仮定したが、併用する ATG として、150 試験では hATG を使用していた一方で、G2201 試験では rATG を使用した。ATG としての有効性は、rATG より hATG の方が高いことを示唆する複数の報告があり（Blood 2012; 119: 5391-6、N Engl J Med 2011; 365: 430-8）、当該報告を踏まえて海外の診療ガイドラインでは hATG が第一選択として推奨されている（Blood Cells Mol Dis 2015; 55: 40-7、Br J Haematol 2016; 172: 187-207）。以上より、併用した ATG の種類が異なることが G2201 試験の結果に影響した可能性があると考えられる。なお、G2201 試験における投与 26 週時の奏効率は 77.8%（28/36 例）で、150 試験における投与 6 カ月時の奏効率 79.3%と同程度であり、CR 率とは異なる結果を示した。また、G2201 試験における投与 26 週時までの輸血非依存の持続期間（投与 26 週時の評価直前の輸血日から評価日までの期間）（中央値）は、血小板輸血で 119.5 日、赤血球輸血で 113.5 日であった。直近 4 週間（赤血球輸血では直近 8 週間）における輸血量（平均値）については、ベースライン時では、血小板輸血で 5.501 units、赤血球輸血で 7.422 units であったが、投与

26 週時では、血小板輸血で 0.621 units、赤血球輸血で 2.800 units に減少した。

主要評価項目の結果は事前の仮定と乖離があったものの、奏効率や輸血の減少効果も踏まえると、G2201 試験の全体集団において本薬の有効性は示されていると考える。

機構は、以下のように考える。

現時点の臨床試験の結果や文献報告等の情報に基づく申請者の考察に限界はあるものの、併用した ATG の種類の違いが影響し、本薬による CR 率が想定より低い結果となった可能性はあると考える。ATG 未治療の AA 患者を対象とした G2201 試験において、「投与 26 週時の CR 率」は事前の仮定より低かったものの、奏効率や輸血に対する効果や、日本人集団における E1202 試験や 150 試験との比較結果 (7.R.1.2 参照) 等も踏まえれば、総合的に ATG 未治療の日本人小児 AA 患者における本薬の有効性は期待できる。

以上の検討を経て、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」に記載した本薬の有効性に対する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 安全性について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

1.3 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」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、本薬の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【用法・用量】 (AA に係る記載のみ抜粋)

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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルロンボパグとして 37.5 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、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・用量に関連する注意】 (AA に係る記載のみ抜粋)

〈効能共通〉

- 本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので、食事の前後 2 時間を避けて空腹時に服用すること。

- 制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前 4 時間及び後 2 時間はこれらの摂取を避けること。

〈再生不良性貧血〉

- 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（抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の 6 歳以上 12 歳未満の小児は 12.5 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の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。~~
 - 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電子添文を熟読すること。
 - 血小板数が 200,000/μL を超えた場合には本剤の減量を考慮すること。
 - 血小板数が 400,000/μL 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/μL 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。
 - 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
 - 血小板数 50,000/μL 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。
 - 血小板数が 100,000/μL～200,000/μL の場合には減量を考慮すること。
 - 血小板数が 200,000/μL 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/μL 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。
 - 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。
- 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/μL を超える、輸血非依存下でヘモグロビン値 10 g/dL を超える、好中球数 1,000/μL 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/μL 未満、ヘモグロビン値 9 g/dL 未満、好中球数 500/μL 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。

（下線部追記、取消線部削除）

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.5 製造販売後の検討事項について」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、本剤の医薬品リスク管理計画について、現時点では、表 18 に示す安全性及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 19 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 20 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 18 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 骨髓線維化 	<ul style="list-style-type: none"> 血栓性微小血管症 造血器腫瘍 腎尿管毒性 骨内膜過骨症 白内障 	<ul style="list-style-type: none"> なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での再生不良性貧血患者（成人）に対する有効性 		

(既存効能から下線部を追加)

表 19 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	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査（AA/小児） 特定使用成績調査（AA/成人） 特定使用成績調査（AA/小児） 	<ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（AA/成人） 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供（AA/小児）

(既存効能から下線部を追加)

表 20 特定使用成績調査計画書（案）

目的	ATG 未治療の小児 AA 患者を対象に、使用実態下で本薬を投与した際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 未治療の AA 患者）
目標症例数	10 例（安全性解析対象例数：10 例）
調査期間	2023 年 12 月～2027 年 9 月（再審査期間に基づく最長の登録期間）
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：肝機能検査値（AST、ALT、γGTP、ビリルビン）^{a)}、血液学的検査（赤血球数、白血球数、白血球分画、ヘモグロビン、網赤血球数、血小板数）、末梢血塗抹標本検査 骨髄検査：骨髄生検、骨髄穿刺 輸血量：血小板輸血、赤血球輸血 有効性：血液学的奏効

a) 肝機能に関連する有害事象を発現した症例のみ

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	10	既存治療で効果不十分な AA の承認時	成人の AA の承認時
9	9	薬剤性肝障害	薬物性肝障害
9	11	薬剤性肝障害	薬物性肝障害

3. 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。本品目は、「再生不良性貧血」を予定する効能・効果として 2016 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定されているが、再生不良性貧血の効能・効果で成人の用法・用量が 2017 年 8 月に承認され、本邦において一定の使用経験を有すること等から、小児の用法・用量に関する 10 年にわたる使用成績を基に再審査を実施する必要まではないと判断した。そこで、本品目の再審査期間は医薬品、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第 14 条の 4 第 1 項第 1 号

イの規定に基づき、「6年を超え10年を超えない範囲」として、6年1日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

(変更なし)

[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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5 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、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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
150 試験	—	米国国立衛生研究所により実施された、ATG 未治療 SAA 患者を対象に hATG 及び CsA に対する本薬の上乗せ効果を検討した非盲検非対照試験（試験番号 NIH 12-H-0150/CETB115AUS01T）
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 4 年度改訂版（令和 5 年 3 月改訂、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）
ALG	Antilymphocyte globulin	抗リンパ球グロブリン
ALT	Alanine 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-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUC	Area under the concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
C _{4h}	Plasma concentration at 4hours	投与 4 時間後の血漿中濃度
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CsA	Ciclosporin	シクロスポリン
CR	Complete response	完全奏効
C _{trough}	Plasma concentration at the end of dosing interval	血漿中トラフ濃度
E1202 試験	—	ATG 未治療の成人 AA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（試験番号 CETB115E1202）
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
G2201 試験	—	ATG 未治療の 6 歳以上の小児及び成人 SAA 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（試験番号 CETB115G2201）
γGTP	γ-glutamyltranspeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
hATG	Horse anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
HLT	High Level Term	高位語
ITP	Idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
MDS	Myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
PR	Partial response	部分奏効
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PT	Preferred term	基本語
SAA	Severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
SMQ	Standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
rATG	Rabbit anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
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
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

本剤	—	レボレド錠 12.5 mg、同錠 25 mg
本薬	—	エルトロンボパグ オラミン