AMG531

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

略号

略号	略していない用語
AA	Aplastic anemia（再生不良性貧血）
AML	Acute myeloid leukemia（急性骨髄性白血病）
ATG	Anti-human thymocyte immunoglobulin（抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン）
BMI	Body mass index（体重（kg）/身長（m）^{2}）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CsA	Ciclosporin A（シクロスポリン A）
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸癌研究グループ）
eTPO	Endogenous thrombopoietin（内因性トロンボポエチン）
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）
GIMEMA	Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
HLA	Human leukocyte antigen（ヒト白血球抗原）
ITP	Immune thrombocytopenia / Idiopathic thrombocytopenic purpura（免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病）
MDS	Myelodysplastic syndrome（骨髄異形成症候群）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PPS	Per protocol set（治験実施計画書に適合した解析対象集団）
PS	Performance status（全身状態）
RBC	Red blood cell（赤血球）
SC	Subcutaneous（皮下）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）

用語の定義

用語	定義
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中薬物濃度－時間曲線下面積
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血清中薬物濃度
EOS	治験の最終検査日
HBs	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	医薬品規制調和国際会議
Intensive PK group	531-002 試験において、PK パラメータを評価するために頻回採血する被験者グループ
k_a	吸収速度定数
LLT	MedDRA における下層語
MedDRA	医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬用語集
PT	MedDRA における基本語
Q/F	コンパートメント間のみかけのクリアランス
$R_{obs,\ AUC0-t}$	AUC_{0-t} の累積係数
$R_{obs,\ Cmax}$	C_{max} の累積係数
$R_{obs,\ Ctrough}$	C_{trough} の累積係数
SMQ	MedDRA における標準検索式

用語	定義
SOC	MedDRA における器官別大分類
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血清中薬物濃度到達時間
Trough PK group	531-002 試験において、投与前濃度測定のために採血する被験者グループ
V_1/F	中央コンパートメントにおけるみかけの分布容積
V_2/F	抹消コンパートメントにおけるみかけの分布容積
一変申請	医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.5 臨床に関する概括評価 7
1 製品開発の根拠 7
1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景 7
1.1.1 再生不良性貧血の病態及び疫学的側面 7
1.1.1.1 診断基準 7
1.1.1.2 病型分類及び重症度分類 8
1.1.2 再生不良性貧血の既存治療における問題点 8
1.1.3 AMG531 の薬理学的特性 11
1.1.4 再生不良性貧血を目標適応症として開発に着手した背景 11
1.2 臨床開発計画 12
1.2.1 国内臨床開発の経緯 12
1.2.2 申請データパッケージ 12
1.3 GCP 遵守に関する記述 14
2 生物薬剤学に関する概括評価 15
3 臨床薬理に関する概括評価 16
3.1 再生不良性貧血患者における AMG531 の薬物動態（002 試験、5.3.5.2-2） 16
3.2 再生不良性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析による AMG531 の薬物動態特性（5.3.3.5-1） 16
3.3 日本人と韓国人における薬物動態の類似性（2.7.2.3.3） 17
3.4 免疫原性 19
3.4.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 19
3.4.2 002 試験（5.3.5.2-2） 20
4 有効性の概括評価 21
4.1 有効性評価計画 21
4.1.1 有効性評価項目 21
4.1.2 有効性解析方法 23
4.1.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 23
4.1.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 25
4.2 日本人と韓国人における試験結果の類似性 27
4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性 34
4.4 有効性評価結果 35
4.4.1 血液学的反応を示した被験者の割合 35
4.4.2 血小板反応／血液学的反応を示した期間、血小板反応／血液学的反応を示すまでの期間 38
4.4.3 血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少 40

4.4.4 治験薬の投与量漸減及び投与中止 41
4.4.5 出血指標 42
4.4.6 部分集団における結果の比較 42
4.5 長期投与時における効果の持続、耐薬性 43
4.5.1 長期投与時の有効性 43
4.5.2 効果の持続性及び耐薬性 47
4.6 用法及び用量の設定 47
5 安全性の概括評価 50
5.1 安全性評価の計画 50
5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4 1.1.1） 50
5.1.2 安全性の評価方法 50
5.2 動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（1.13.1.3） 52
5.3 安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度 52
5.3.1 主な組み入れ基準 52
5.3.2 曝露の状況（2.7.4 1.2.2） 54
5.3.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 54
5.3.2.2 002 試験 54
5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4 1.3） 54
5.3.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 54
5.3.3.2 002 試験（5.3.5.2-2） 54
5.4 有害事象 55
5.4.1 日本人被験者及び韓国人被験者における安全性の類似性の検討（002 試験）（2.7.4 2.1 1）） 56
5.4.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4 2.1.1） 57
5.4.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 57
5.4.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 58
5.4.3 死亡に至った有害事象（2.7.4 2.1.2） 59
5.4.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 59
5.4.3.2 002 試験（5.3.5.2-2） 59
5.4.4 その他の重篤な有害事象（2.7.4 2.1.3） 59
5.4.4.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 59
5.4.4.2 002 試験（5.3.5.2-2） 59
5.4.5 他の重要な有害事象（2.7.4 2.1.4） 59
5.4.5.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 59
5.4.5.2 002 試験（5.3.5.2-2） 59
5.4.6 有害事象の部分集団解析（2.7.4 2.1.1.2.3） 60
5.4.6.1 内因性要因 60
5.4.6.2 外因性要因 61
5.5 臨床検査値の評価 62
5.5.1 血液学的検査、血液生化学検査 62
5.5.2 骨髄検査 62

5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 63
5.7 リスク評価 64
5.7.1 血栓塞栓症関連事象 64
5.7.2 血液悪性腫瘍関連事象 64
5.7.3 血小板減少症関連事象 64
5.7.4 出血関連事象 64
5.7.5 過敏症関連事象 65
5.7.6 骨髄線維化関連事象 65
5.7.7 血小板数増加関連事象 65
5.7.8 AMG531 又は TPO に対する中和抗体 65
5.7.9 リスク評価のまとめ 66
5.8 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性 66
5.8.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 66
5.8.2 002 試験（5.3.5.2-2） 66
5.9 有害事象の予防、軽減及び管理方法 66
5.10 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象 67
5.10.1 過量投与（2.7.4 5.5） 67
5.10.2 薬物乱用（2.7.4 5.6） 67
5.10.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4 5.7） 67
5.11 市販後の使用経験（2.7.4 6） 67
5.11.1 市販後の使用経験 67
6 ベネフィットとリスクに関する結論 69
6.1 治療の背景 69
6.1.1 疾患又は症状 69
6.1.2 現行の治療 69
6.2 ベネフィット 69
6.2.1 AMG531 は ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者の汎血球減少を改善する 70
6.2.1.1 血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応）を期待できる 70
6.2.1.2 AMG531 の効果は治療開始後の 5～6 週から期待できる 70
6.2.1.3 AMG531 は血小板輸血から離脱又は血小板輸血量を減少させることができる 71
6.2.2 AMG531 による造血改善効果は長期間持続する 71
6.2.3 AMG531 による造血改善効果により治療薬中止を達成することが期待できる 71
6.2.4 AMG531 はコンプライアンスを良好に保ち、治療に関わる変更を遅滞なく決定できる 71
6.3 リスク 71
6.4 ベネフィット・リスク評価 72
7 参考文献 74

2.5 臨床に関する概括評価

1 製品開発の根拠

1.1 申請医薬品の試験を行った科学的背景

1.1.1 再生不良性貧血の病態及び疫学的側面

再生不良性貧血（AA）は、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）を特徴とする疾患である。実際には、同様な特徴を有する、概念がより明確な他の疾患を除外することにより AA と診断されるが、病気の本態は「骨髄毒性を示す薬剤の影響がないにもかかわらず、造血幹細胞が持続的に減少した状態」といえる（参照ガイド 2018 年改訂）。AA は成因により先天性と後天性の 2 種類に分けられている。先天性の AA には Fanconi 貧血等の遺伝性の疾患がある。一方、後天性の AA には、放射線被曝やベンゼン等の化学物質による二次性 AA、造血幹細胞自身の異常や、免疫学的機序による造血の抑制を示唆する臨床所見が認められる特発性（一次性）AA、肝炎後の発症や発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う特殊型の AA がある。AA の自覚症状としては、労作時の息切れ、動悸、めまい等の貧血症状、感染による発熱並びに皮下出血斑、歯肉出血、鼻出血等の出血傾向が認められる。他覚所見としては、顔面蒼白、貧血様の眼瞼結膜、皮下出血、歯肉出血等が認められる。更に、骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）への移行、出血傾向又は感染症が原因で死に至ることがある（参照ガイド 2018 年改訂）。

AA は 1972 年に厚生労働省により指定難病に指定されている。平成 26 年度の調査報告（太田 and 島田, 2015）では、AA の国内の総患者数（特定疾患医療受給者証所持者数及び特定疾患登録者証所持者数）は 2013 年に約 14000 人であった。また、受給申請時に提出される臨床調査個人票による調査では、2004～2012 年の 9 年間の罹患数は約 9500 人と、年間で約 1000 人が罹患しており、人口 100 万人あたりの年間罹患率は 8.2 人と推計された（太田 and 島田, 2014）。罹患率の性比（女／男）は 1.16 であり、罹患率は男女とも 10～20 歳代と 70～80 歳代でピークが認められ、高齢のピークの方が大きかった。なお、人口 100 万人あたりの年間罹患率は、日本が 8.2 人（太田 and 島田, 2014）、アジア全体では 4～5 人（Issaragrisil et al, 1997）、欧米諸国が 1.5～2.5 人（Mary et al, 1990; Montané et al, 2008）と報告されており、欧米諸国に比べてアジアの罹患率は高いことが知られている。

1.1.1.1 診断基準

本邦では、AA の診断に際して、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」によって作成された診断基準が用いられている（参照ガイド 2018 年改訂）。AA の診断には、臨床所見として貧血、出血傾向、ときに発熱を認め、ヘモグロビン（Hb）濃度 10 g/dL 未満、好中球数 1500/μL 未満、血小板 100000/μL 未満の 3 項目のうち少なくとも 2 つを満たすことが必要である。更に、血球減少、骨髄低形成及び他の汎血球減少の原因となる疾患が否定できる場合には AA と診断されるが、MDS との鑑別が困難な場合がある。

1.1.1.2 病型分類及び重症度分類

1）病型分類

AA は、成因によって先天性と後天性に分けられる。先天性のうち最も頻度が高いのは Fanconi 貧血であり、常染色体劣性の遺伝性疾患で、骨髄低形成に加えて骨格系の奇形、低身長、性腺機能不全等の奇形を特徴とする。また、後天性の AA には特発性（一次性）、様々な薬剤や放射線被曝・ベンゼン等の化学物質による二次性、及び肝炎後の発症や発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う特殊型がある。後天性の AA のうち、国内では大部分が特発性（一次性）とされている。

2）重症度基準

AA は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、血球減少の程度によって重症度を判定している。国際的には Camitta らの分類（Camitta et al, 1976）が用いられているが、本邦では、最重症、重症、やや重症、中等症、軽症の 5 段階に重症度が分けられている。これまで平成 16 年度に修正された重症度基準が用いられてきた（参照ガイド 2016 年改訂）。AA 診療の参照ガイド 2018 年改訂（平成 30 年 5 月 13 日改訂）では、重症度基準の一部が修正され、軽症、中等症及びやや重症での赤血球輸血に関する記載が明記され、更に赤血球輸血の必要性で中等症が stage 2a、2b に細分されたほか、重症での網赤血球数の基準が 20000/μL 未満から 40000/μL 未満に変更された（Table 1.1.1.2-1）が、平成 16 年度修正基準との大きな差異はない。

Table 1.1.1.2-1 AA の重症度基準（平成 29 年度修正）

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 項目以上を満たし、 赤血球輸血を必要としない。 赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。 網赤血球 60000/μL 未満 好中球 1000/μL 未満 血小板 50000/μL 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 60000/μL 未満 好中球 1000/μL 未満 血小板 50000/μL 未満
stage 4	重症	以下の 2 項目以上を満たす 網赤血球 40000/μL 未満 好中球 500/μL 未満 血小板 20000/μL 未満
stage 5	最重症	好中球 200/μL 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす 網赤血球 20000/μL 未満 血小板 20000/μL 未満

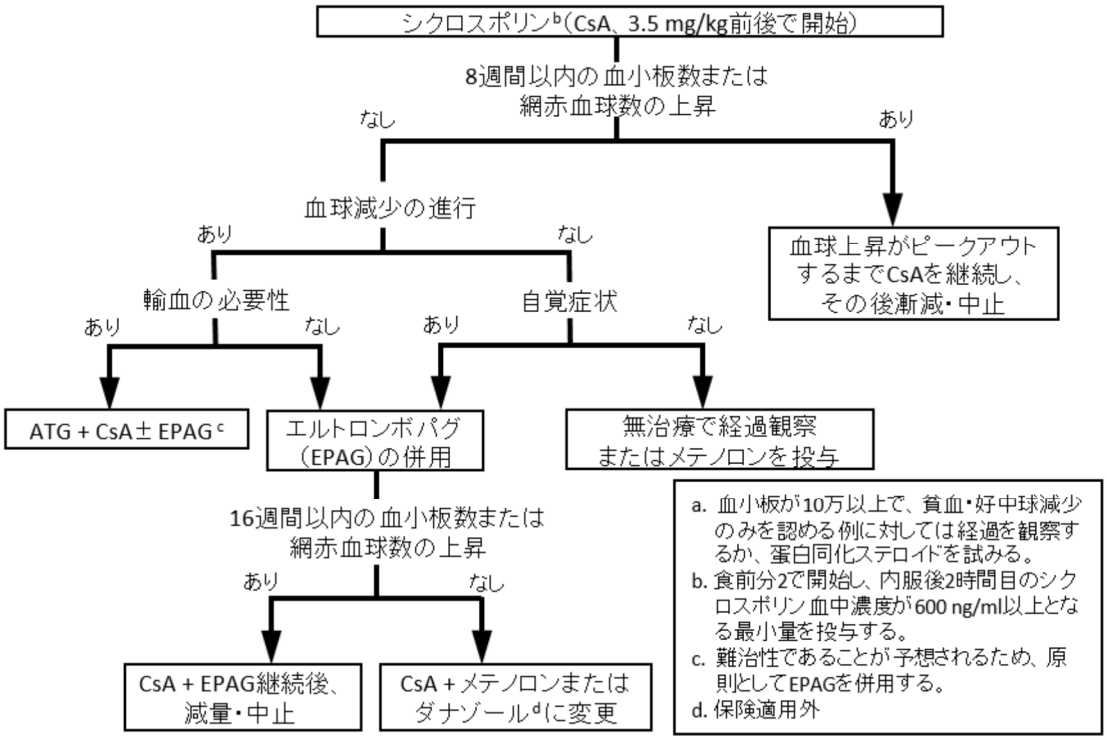
1.1.2 再生不良性貧血の既存治療における問題点

AA の治療には、血小板や赤血球の輸血、顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）等の造血因子の投与といった支持療法と、造血機能の回復を目指した治療として、免疫抑制療法、蛋白同化ステロイド療法、造血幹細胞移植がある。AA は重症度によって予後や治療方針が大きく異なるため、重症度別に治療指針が示されている。

本邦での AA に対する治療指針については、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」作成の AA 診療の参照ガイドで示されている。最新の AA 診療の参照ガイド（2018 年改訂）では、新規治療薬として、2017 年 8 月に経口のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であるエルトロンボパグ（EPAG）が日本で承認されたことから、これまでの 2016 年改訂から重症度別の治療指針が変更されている（参照ガイド 2018 年改訂）。2018 年改訂で示された stage 1～2a（軽症～輸血不要の中等症）の AA 患者に対する治療指針を Figure 1.1.2-1 に、stage 2b～5（輸血を必要とする中等症～最重症）の AA 患者に対する治療指針を Figure 1.1.2-2 に示す。

stage 1～2a の AA 患者では、これまで明らかな進行がなければ無治療の経過観察が勧められてきた。しかし、血球減少が自然に回復することは稀である。日本や欧州の小児非重症 AA を対象とした報告でも、無治療で経過を観察した輸血非依存性 AA 患者の多くがその後輸血が必要となり、その時点で免疫抑制療法を実施しても改善が得られないことが示されている（Howard et al, 2004; Nishio et al, 2009）。そのような背景からも、治療指針では、stage 1～2a の AA 患者（血小板数 100000/μL 以上、貧血及び好中球数減少のみを認める患者は除く）に対してシクロスポリン A（CsA）での治療を開始し、その効果を検討することを推奨している。CsA での治療反応は遅くとも 8 週以内に現れることから、治療後 8 週以内に血小板数又は網赤血球数の上昇が認められなかった場合には、血球減少の進行の有無、輸血の必要性、自覚症状の有無等により、抗ヒト胸腺細胞グロブリン（ATG）や EPAG の併用等、それぞれに適した治療法を選択することになる（Figure 1.1.2-1）。

Figure 1.1.2-1　stage 1～2a（軽症～輸血不要の中等症）の AA 患者に対する治療指針 [a]



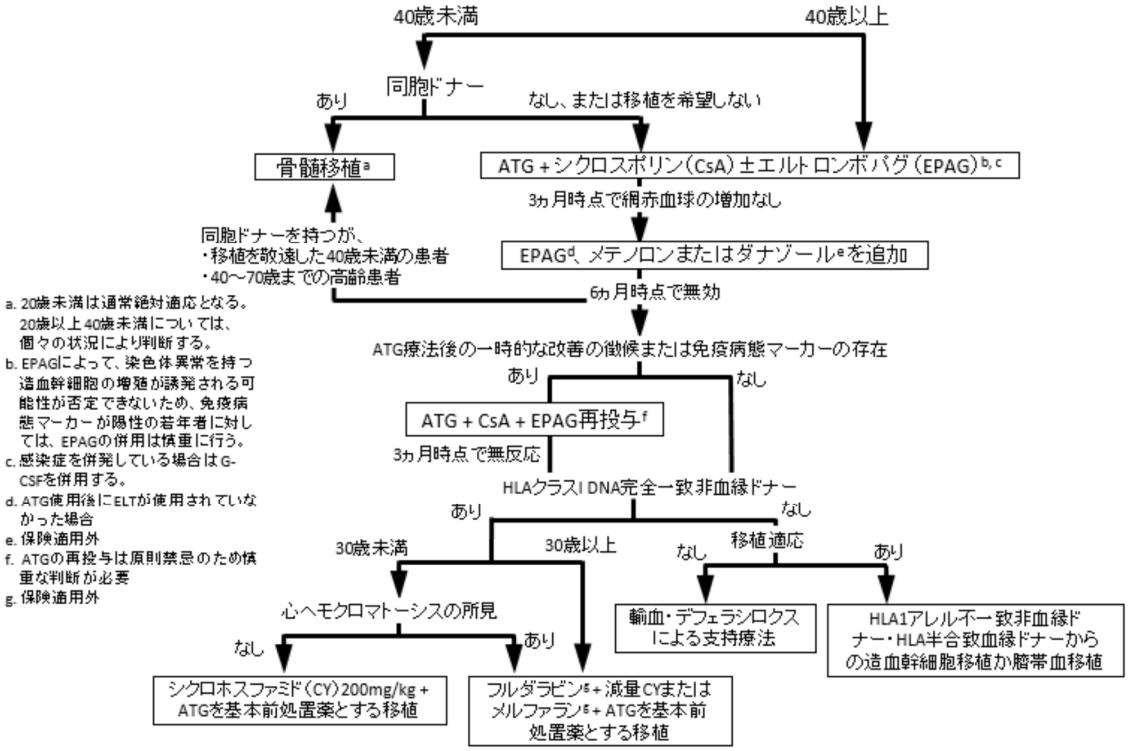
stage 2b～5 の AA 患者では、40 歳未満でヒト白血球抗原（HLA）適合同胞ドナーがいる患者では造血幹細胞移植が主な治療法とされているが、対象となる患者は限られており、移植が適応とならない患者及び 40 歳以上の患者では主に ATG、CsA 等による免疫抑制療法による治療

が行われている。これらの治療のうち、造血幹細胞移植では 10～20%の患者で移植関連死が発現することが問題とされており、免疫抑制療法では、治療が奏効したにもかかわらず、その長期生存患者の約 5～10%が MDS 又は AML へ移行することが問題となっている。また、免疫抑制療法の奏効率は 33～57%程度であり（Hayakawa et al, 2017）、免疫抑制療法に不応又は適用とならない患者に対しては、輸血（赤血球輸血、血小板輸血、顆粒球輸血）や造血因子を中心とした支持療法で延命しているのが実状である。貧血や血小板減少の程度が強い場合、それに伴う中等症以上の臨床症状を認める場合には輸血が実施される。一方で、未知の感染症（Dodd, 2003）、抗 HLA 抗体産生による血小板輸血不応の発現（Ikeda et al, 1989）が報告されていること及び造血幹細胞移植時の拒絶のリスクから、輸血は最小限にとどめるべきとされている。また、重症感染症のリスクが高い好中球数 500/μL 以下の患者では、G-CSF が投与されるが、その効果は一時的であることが知られている（Kojima and Matsuyama, 1994）。

日本では新たな治療薬として EPAG が使用できるようになったことから、改訂された治療指針において、stage 2b～5 の AA 患者で造血幹細胞移植の対象とならない患者では、ATG+CsA 療法に加えて、EPAG との併用を検討することが追加された（Figure 1.1.2-2）。また、ATG 療法後に一時的な改善の徴候又は免疫病態マーカーが認められた場合には、薬物療法として ATG、CsA、EPAG の再投与が選択肢として示されている。免疫抑制療法不応性の重症 AA 患者に対して、EPAG を投与したところ、その 44%に血液学的反応が認められた（Olnes et al, 2012; Desmond et al, 2014）ほか、ウマ ATG+CsA と EPAG との併用療法では、部分奏効以上の反応が全体の 87%に認められた（Townsley et al, 2017）と報告されている。このように、これまでの治療法に加えて EPAG を併用することによって治療成績が向上することが期待され、治療指針に組み込まれた（Figure 1.1.2-2）。一方で、EPAG の臨床試験データでは、既存治療で効果不十分な AA 患者における、投与半年後の血液学的反応率は 50%未満である（レボレード錠審査結果報告書, 2017）。このように免疫抑制療法を中心とした既存治療で効果不十分な AA 患者で、新たな薬物療法でも血液学的反応が得られない患者が存在している。また、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした場合、肝障害を有する患者、高齢により服薬コンプライアンスの順守が難しい患者等、EPAG の投与が懸念されるような患者も想定され、現状では個々の患者に最適な治療を選択できる有効な薬物療法が十分ではない。

以上のことから、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない患者の中には、造血機能の回復を目指した薬物療法では効果が得られない患者が存在し、安全でより有効性の高い治療法が必要とされている。

Figure 1.1.2-2 stage 2b～5（輸血を必要とする中等症～最重症）の AA 患者に対する治療指針



1.1.3 AMG531 の薬理学的特性

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、TPO 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 と内因性トロンボポエチン（eTPO）にアミノ酸配列相同性はないため、抗 AMG531 抗体が産生された場合でも、eTPO に結合して血小板減少を引き起こす可能性は低い。

1.1.4 再生不良性貧血を目標適応症として開発に着手した背景

AMG531 は 1.1.3 に記載したとおり、c-Mpl に対する結合ペプチドにヒト IgG1 の Fc 領域を結合させたタンパク製剤であり、c-Mpl を介した TPO による血小板増加作用を活性化する。AMG531 は免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病（ITP）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。

AMG531 は ITP 以外の血小板数減少を伴う疾患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, 2000）。AA 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、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。実際に、AA 患者に見られるような多系統の造血不全を呈する化学療法剤／放射線誘発骨髄抑制マウスモデルに対して、AMG531 の投与により血小板及び赤血球の回復が促進されることが示されている（McElroy et al, 2015）。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 AA にも効果が期待されたことから、AA 患者を対象とした開発を開始した。

1.2 臨床開発計画

AMG531 は欧米では Amgen Inc. が開発を行っているが、AA 患者を対象とした臨床試験は実施していない。以下に国内臨床開発の経緯を示す。

1.2.1 国内臨床開発の経緯

本邦では、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。

1.1.4 に述べたように、AMG531 は AA 患者に対する効果が期待されたことから、成人 AA 患者を対象とした臨床試験として、20[redacted] 年より韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相臨床試験（531-KR001 試験、以下 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、2016 年より、日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相臨床試験（531-002 試験、以下 002 試験）を開始した。

20[redacted] 年[redacted] 月に実施した医薬品第 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]）では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より韓国人を対象とした KR001 試験を本邦における[redacted]ためには、002 試験を日本人及び韓国の国際共同として実施し、日本人及び韓国人における有効性、安全性、薬物動態（PK）成績等について[redacted]が確認され、かつ KR001 試験及び 002 試験において[redacted]必要があるとの助言を得た。また、KR001 試験より求められた[redacted]に基づいて AMG531 の[redacted]の妥当性については、002 試験で日本人及び韓国人 AA 患者の[redacted]を考察した上で、[redacted]確認することが求められた。これらを踏まえ、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない血小板減少症を有する日本人及び韓国人 AA 患者を対象に AMG531 の有効性、安全性、PK を検討する 002 試験を実施した。

1.2.2 申請データパッケージ

当該一変申請における申請データパッケージを Table 1.2.2-1 に示した。本申請では 002 試験を 2018 年 6 月 5 日にデータカットオフし、成績をまとめた。カットオフ時点までに、すべての投与継続被験者では追跡期間終了時検査（Week 56）まで、途中で中止した被験者では中止までの評価を終了した。

Table 1.2.2-1　申請データパッケージ

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	試験の進行状況・ 報告書の種類	試験報告書の添付場所
531-KR001 第 II 相 韓国	有効性 安全性 薬物動態	ランダム化 オープン 並行群間比較 用量設定	免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する再生不良性貧血患者	初期用量評価期（Week 1～8） 投与方法：週 1 回、皮下投与 投与量：1 μg/kg、3 μg/kg、6 μg/kg、10 μg/kg ※用量調整（増量又は減量）は行わない。 継続投与期（Week 9～52） 投与方法：週 1 回、皮下投与 投与量：最高用量を 20 μg/kg として、用量を調整してもよい。 長期投与期（Week 53～156） 投与方法：週 1 回、皮下投与 投与量：3～20 μg/kg の用量範囲で用量を調整する。	初期用量評価期 計 35 名 （1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 9 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名） 継続投与期 33 名 長期投与期 18 名	初期用量評価期： 8 週間 継続投与期終了まで： 52 週間 長期投与期終了まで： 156 週間	完了 完全な報告書	5.3.5.2-1
531-002 第 II/III 相 国際共同（日本、韓国）	有効性 安全性 薬物動態	オープン 個体内用量調整 延長投与	免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない再生不良性貧血患者	投与方法： 週 1 回、皮下投与 投与量： 投与開始時の用量は 10 μg/kg とし、Week 1～4 の間は固定用量とする。Week 5 以降は治験実施計画書で定める規定に従って 5～20 μg/kg の用量範囲で適宜増減する。	31 名	52 週間 （投与期間完了後、延長投与期間として投与継続可）	実施中 （2018 年 6 月 5 日データカットオフ） 中間報告書	5.3.5.2-2

1.3 GCP 遵守に関する記述

すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言の精神に基づき、各国の規制要件及び各臨床試験実施時における GCP を遵守し実施した。

2 生物薬剤学に関する概括評価

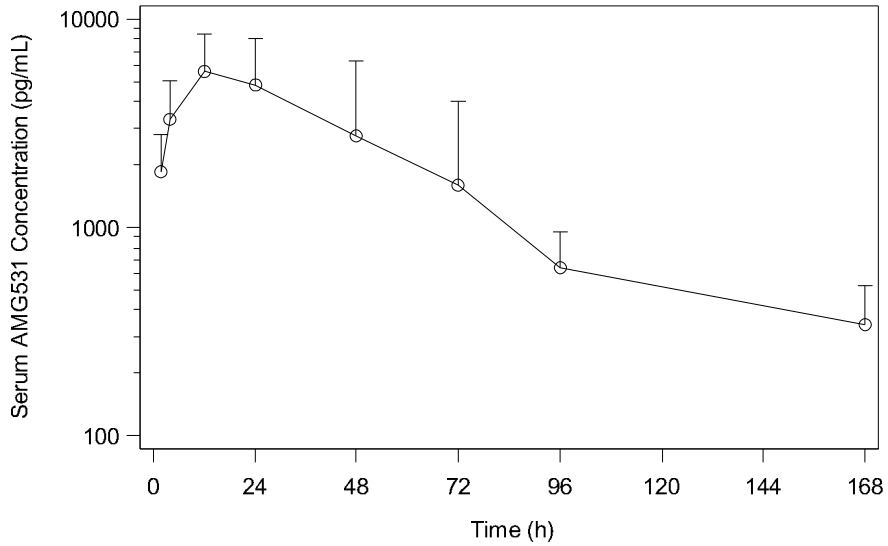
本申請では、生物薬剤学試験を実施していない。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 再生不良性貧血患者における AMG531 の薬物動態（002 試験、5.3.5.2-2）

日本人 8 名、韓国人 5 名の AA 患者に AMG531 10 µg/kg を単回皮下（SC）投与したときの t_{max} は 11.60 時間（中央値）であった。C_{max} は 6180±3640 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であり、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 305000±226000 pg·h/mL 及び 285000±147000 pg·h/mL（n=12）であった。$t_{1/2}$ は 65.1±18.2 時間（n=12）であった。単回 SC 投与したときの血清中 AMG531 濃度推移図を Figure 3.1-1 に示した。

Figure 3.1-1 AMG531 10 µg/kg を単回 SC 投与したときの血清中 AMG531 濃度推移（PK 解析対象集団）（002 試験）



Mean+SD
n=13
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-1

上記の AA 患者に AMG531 10 µg/kg を 1 週ごとに 4 回反復 SC 投与したときの t_{max} は 11.80 時間（中央値）であった。C_{max} は 5040±2800 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であり、AUC_{0-t} は 267000±150000 pg·h/mL であった。$t_{1/2}$ は 90.0±35.6 時間であった。単回及び反復投与後の血清中 AMG531 濃度は同程度であり、$R_{obs,Cmax}$、$R_{obs,AUC0-t}$ 及び $R_{obs,Ctrough}$ の平均値は 0.9～1.3 であった。

3.2 再生不良性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析による AMG531 の薬物動態特性（5.3.3.5-1）

KR001 試験と 002 試験（Week 27 まで）のいずれかの試験で少なくとも 1 時点で血清中薬物濃度が得られた 43 名の被験者データを併合して、母集団薬物動態解析を実施した。構造モデルとして一次吸収過程を伴う 2 コンパートメントモデルを採用し、推定する母集団パラメータの対象は、k_a、V_1/F、CL/F、V_2/F 及び Q/F とした。Q/F 以外の PK パラメータには個体間変動を考慮し、指数誤差モデルを採用した。残差誤差には、比例誤差モデルを仮定し、CL/F と V_1/F の個体間変動に共分散を仮定した。

PK パラメータを推定した結果、k_aは 0.162 h^{-1}、V_1/F は 1790 mL/kg、CL/F は 45.9 mL/h/kg、V_2/F は 1910 mL/kg、Q/F は 26.9 mL/h/kg であった。

AMG531 の PK に影響を及ぼす可能性のある内因性要因として、性別、民族（日本人及び韓国人）、年齢、体重、身長、Body mass index（BMI）、AST、ALT、Ccr 及びベースライン時の血小板数を選択し、モデルへの組み込みをステップワイズ法で検討したが、いずれの要因も共変量として組み込まれなかった。

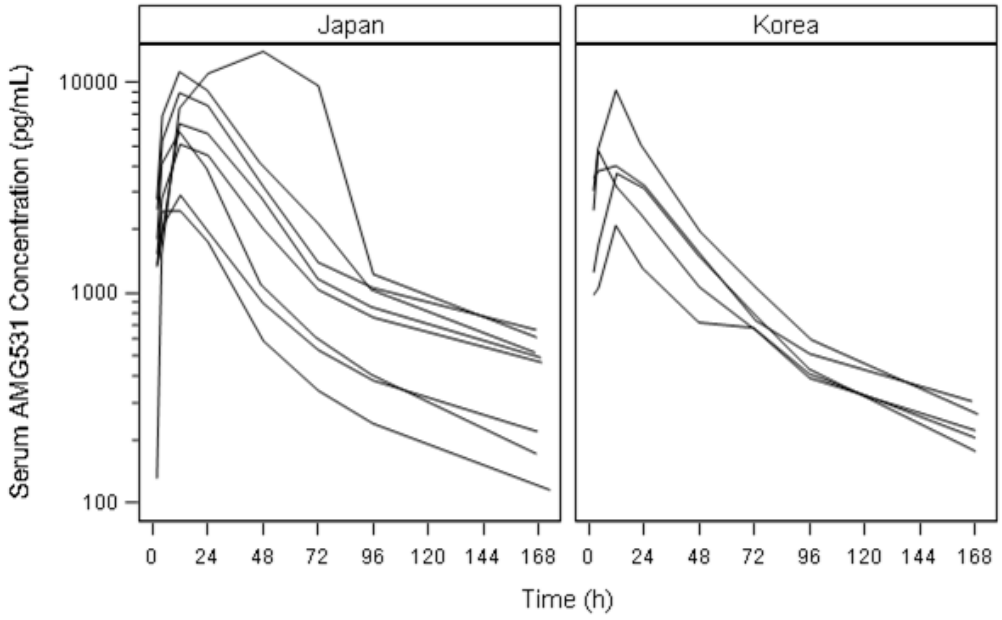
3.3 日本人と韓国人における薬物動態の類似性（2.7.2.3.3）

002 試験において、AMG531 10 µg/kg 単回 SC 投与後（Week 1）の C_{max} は日本人（8 名）及び韓国人（5 名）でそれぞれ、7080±4020 及び 4730±2660 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、AUC_{0-t} は同様に 372000±268000 及び 200000±77000 pg·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ は 331000±172000（n=7）及び 220000±79000 pg·h/mL であり、ばらつきは大きいものの、日本人で曝露量がやや高い傾向が認められた。反復 SC 投与後（Week 4）でも同様の傾向が認められた。しかしながら、日本人及び韓国人間の個別推移の比較（Figure 3.3-1）と PK パラメータの分布の比較（Figure 3.3-2）から、両集団の PK に顕著な差異はないと考えられた。

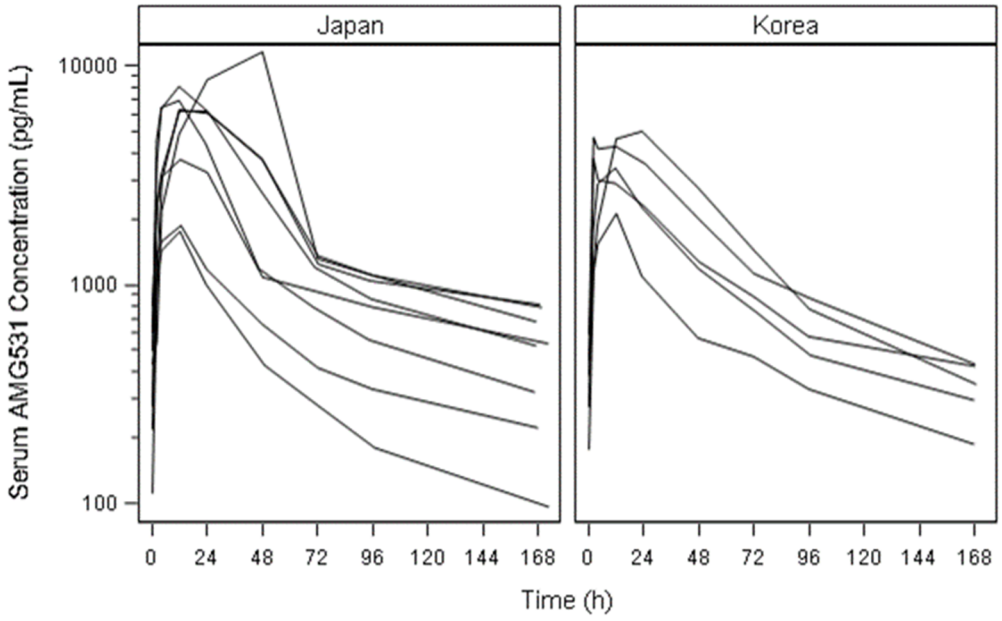
母集団薬物動態解析で得られた、日本人 24 名、韓国人 19 名の PK パラメータのベイズ推定値より算出した AMG531 10 µg/kg を単回 SC 投与したときの曝露量の比較からも同様な結果が得られた。

Figure 3.3-1　日本人及び韓国人の血清中 AMG531 濃度推移の比較（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

Week 1

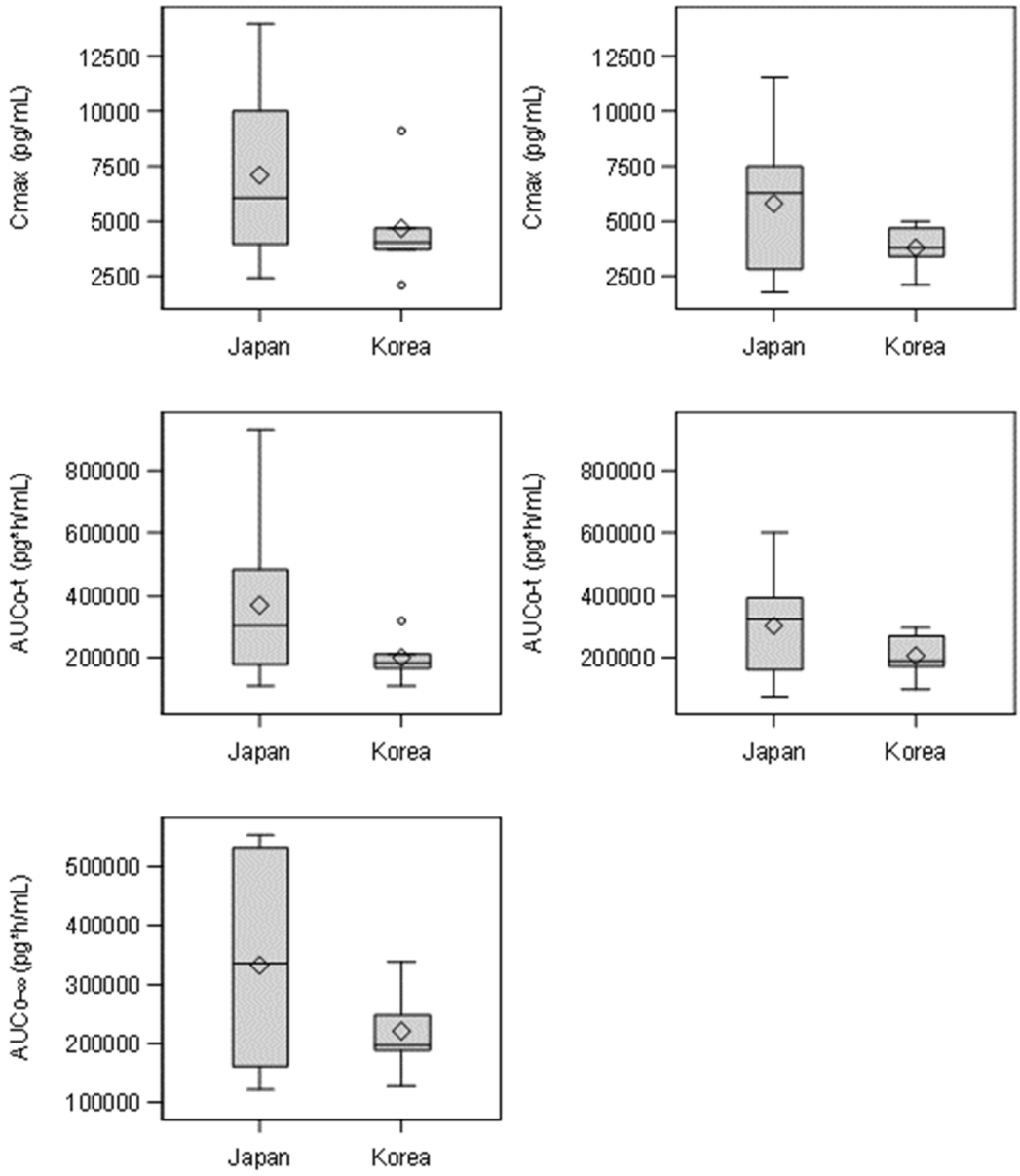


Week 4



Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-8 and Figure 14.2.2-9

Figure 3.3-2 日本人及び韓国人の PK パラメータの比較（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）



Left: PK parameter at Week 1; Right: PK parameter at Week 4
The top, middle and bottom of the boxes are the third quartile, median and the first quartile of data in each category. Diamonds drawn in each box are presented as mean value. The whiskers are drawn to the nearest value not beyond a 1.5 × (upper hinge − lower hinge). Points beyond the end of the whiskers (outliers) are drawn individually.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-7

3.4 免疫原性

3.4.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

治験薬の投与を受けた 35 名を対象に、抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体を評価した。

抗 AMG531 抗体に関して、10 μg/kg 群の 1 名の被験者が Week 25、41 及び試験終了時において、結合抗体が陽性であったが、中和抗体はいずれの時点においても陰性であった。

抗 TPO 抗体に関して、3 μg/kg 群の 1 名の被験者が Week 25 において、結合抗体が陽性であったが、中和抗体は陰性であった。また、6 μg/kg 群の 1 名の被験者が Week 1（初回投与前）から試験終了時までのすべての検査時点で結合抗体が陽性であったが、中和抗体はいずれの時点においても陰性であった。

3.4.2 002 試験（5.3.5.2-2）

治験薬の投与を受けた 31 名を対象に、抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体を評価した。

抗 AMG531 抗体に関して、1 名の被験者が Week 1（初回投与前）、13 及び 56 において、結合抗体が陽性であったが、中和抗体はいずれの時点においても陰性であった。

抗 TPO 抗体に関して、1 名の被験者が Week 56 において、結合抗体が陽性であったが、中和抗体は陰性であった。

4 有効性の概括評価

AMG531 の効能・効果として免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA を取得するため、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験（KR001 試験）及び ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験及び延長投与試験（002 試験）を実施した。各試験の概略は Table 1.2.2-1 に示した。

1.2.1 に記載したように、20[redacted] 年[redacted] 月に実施した医薬品第 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]）では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より韓国人を対象とした KR001 試験を本邦における[redacted]ためには、002 試験を日本及び韓国の国際共同治験として実施し、日本人及び韓国人における有効性、安全性、PK 成績等について[redacted]が確認され、かつ KR001 試験及び 002 試験において[redacted]必要があるとの助言を得た。

4.1 有効性評価計画

4.1.1 有効性評価項目

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験における有効性の主要評価項目及び副次評価項目を以下に示した。また、各評価項目で設定されている各評価指標（血小板反応、赤血球反応、好中球反応、輸血からの離脱）の定義を Table 4.1.1-1 に示した。

主要評価項目

- Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合

主な副次評価項目

- 初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52 の間に、血小板反応を示した被験者の割合
- 初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に、血小板輸血から離脱した被験者の割合
- 初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合
- 血小板反応を示した期間（Table 4.1.1-2）
- 血小板反応を示すまでの期間（Table 4.1.1-2）
- 血小板数、Hb 濃度、好中球数の連続量としての変化
- Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto（GIMEMA）の出血指標（Table 4.1.1-3）の変化
- 三血球系反応を示した被験者の割合
- 連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減により治験薬の投与を中止した被験者の割合
- 血球反応を維持し治験薬の投与を中止した期間

Table 4.1.1-1　KR001 試験における各評価指標の定義

評価指標	定義
血小板反応	以下のいずれかに該当するとき • 血小板数がベースラインより 20×10^9/L 以上増加 • 血小板数が 10×10^9/L 以上で、ベースラインから 100%以上増加 ただし、血小板輸血後 7 日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき • AMG531 投与前に Hb 濃度が 9.0 g/dL 未満の被験者で、Hb 濃度が赤血球輸血なしでベースラインより 1.5 g/dL 以上上昇 • AMG531 投与前 8 週間の赤血球輸血量と比べて輸血量が 8 週間継続して 4 単位以上減少 ただし、赤血球輸血後 28 日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
好中球反応	以下のいずれかに該当するとき • AMG531 投与前の好中球数が 0.5×10^9/L 未満の被験者で、好中球数がベースラインより 100%以上増加 • AMG531 投与前の好中球数が 1.0×10^9/L 未満の被験者で、好中球数がベースラインより 0.5×10^9/L 超増加 ただし、G-CSF 投与後 7 日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とする。
輸血からの離脱	• AMG531 投与前 8 週間に前治療として血小板輸血又は赤血球輸血を実施した被験者において、8 週以上連続して血小板輸血又は赤血球輸血を実施しなかったとき

Table 4.1.1-2　血小板反応を示した期間及び血小板反応を示すまでの期間

評価指標	定義
血小板反応を示した期間	血小板反応を示した日から血小板反応が消失するまでの期間（血小板反応持続期間）の中で最長の期間。また、打ち切り日は中止日又は最終検査日（EOS）までのうちいずれか早い日とした。
血小板反応を示すまでの期間	治験薬投与開始から最初に血小板反応を示した期間

Table 4.1.1-3　GIMEMA の出血指標

Scale	英語原文	日本語訳
0	No bleeding	出血事象なし
1	Petechiae or mucosal or retinal bleeding that did not require red-cell transfusion	点状出血、赤血球輸血を必要としない粘膜又は網膜の出血
2	Melena, hematemesis, hematuria, or hemoptysis	下血、吐血、血尿、喀血
3	Any bleeding that required red-cell transfusion	赤血球輸血を要する出血
4	Retinal bleeding accompanied by visual impairment	視覚異常を伴う網膜出血
5	Nonfatal cerebral bleeding	死亡に至らない脳出血
6	Fatal cerebral bleeding	致死性の脳出血
7	Fatal noncerebral bleeding	致死性の出血（脳出血以外）

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における有効性の主要評価項目、副次評価項目、その他の評価項目を以下に示した。また、各評価項目で設定されている各評価指標（血小板反応、赤血球反応、好中球反応）の定義を Table 4.1.1-4 に示した。

主要評価項目

- Week 27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合

副次評価項目

- 投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応を示した被験者の割合
- 治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間（Table 4.1.1-2）

- 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での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の割合
- Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合

その他の評価項目

- 血小板数、Hb 濃度、好中球数
- 血液学的反応を示した期間（Table 4.1.1-2）
- GIMEMA の出血指標（Table 4.1.1-3）の変化

Table 4.1.1-4　002 試験における各評価指標の定義

評価指標	定義
血小板反応	以下のいずれかに該当するとき • 血小板数がベースラインより 20×10^9/L 以上増加 • 血小板数が 10×10^9/L 以上で、ベースラインから 100%以上増加 • 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施した被験者では、8 週間連続して血小板輸血を未実施
赤血球反応	以下のいずれかに該当するとき • ベースラインの Hb 濃度が 9.0 g/dL 未満の被験者で、Hb 濃度が赤血球輸血なしで 1.5 g/dL 以上上昇 • AMG531 初回投与前 8 週間に前治療として赤血球輸血を実施していた被験者で、8 週間連続した期間に累積で輸血量が 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 • ベースラインの好中球数が 0.5×10^9/L 未満の被験者で、好中球数がベースラインより 100%以上増加 • ベースラインの好中球数が 1.0×10^9/L 未満の被験者で、好中球数がベースラインより 0.5×10^9/L 超増加

4.1.2　有効性解析方法

KR001 試験及び 002 試験で事前に計画した解析方法を以下に示した。なお、KR001 試験と 002 試験では、試験デザイン及び試験期間が大きく異なることから、本申請では両試験の有効性併合解析は実施しなかった。

4.1.2.1　KR001 試験（5.3.5.2-1）

1）解析対象集団

KR001 試験では、Full Analysis Set（FAS）及び Per Protocol Set（PPS）を対象に有効性を解析し、有効性の主たる解析対象を PPS とした。

FAS

登録被験者のうち、以下のすべてに該当する被験者を FAS とした。

- AMG531 の投与を 1 回以上受けた被験者
- AMG531 投与前に血小板数が測定され、投与後に 1 回以上血小板数が測定された被験者

PPS

FAS のうち、以下のすべてに該当する被験者を PPS とした。

- すべての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない被験者

- 初期用量評価期に 6 回以上既定の用量の AMG531 が投与された被験者（休薬基準に従って休薬した場合は投与とみなすが、重篤有害事象の発現により休薬した場合は投与とはみなさない）
- 初期用量評価期に治験実施計画書の重大な逸脱が認められなかった被験者

2）解析手法

血小板輸血を受けた被験者では、輸血 7 日以内に測定した血小板数は有効性評価に用いなかった。同様に、赤血球輸血を受けた被験者では、輸血 28 日以内に測定した Hb 濃度を有効性評価に用いなかった。レスキューとして G-CSF の投与を受けた被験者では、レスキュー投与 7 日以内に算出した好中球数を有効性評価に用いなかった。

本試験では、治験スケジュールに従って実施した検査以外の通常の健康診断及びフォローアップで測定された血小板数、Hb 濃度、好中球数は有効性評価に用いなかった。

主要評価項目

主要評価項目の主たる解析対象は PPS とした。Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合及び両側 95%信頼区間（CI）を算出した。血小板反応の定義を Table 4.1.1-4 に示した。

結果の頑健性を確認するため、FAS を対象に同様の解析を実施した。

副次評価項目

副次評価項目の主たる解析対象は PPS とした。初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52 の間に血小板反応を示した被験者の割合、及び初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に、血小板輸血から離脱した被験者の割合を、それぞれ主要評価項目と同様の方法で解析した。

初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合を、それぞれ主要評価項目と同様の方法で解析した。

血小板反応を示すまでの期間及び血小板反応を示した期間を要約した。

各測定時点における血小板数、Hb 濃度、好中球数のベースラインからの変化量を要約した。

輸血に関して、血小板輸血では血小板数が 10×10^9/L 未満に減少した場合又は出血した場合にのみ使用された輸血を血小板反応の評価に含めた。また赤血球輸血では Hb 濃度が 9.0 g/dL 未満に低下した場合又は症候性貧血が発現した場合のみ使用された輸血を赤血球反応の評価に含めた。

GIMEMA の出血指標の変化を要約した。

血小板反応、赤血球反応、好中球反応のすべてを示した場合を三血球系反応と定義し、三血球系反応を示した被験者の割合を主要評価項目と同様の方法で解析した。また、三血球系反応を示すまでの期間を要約した。

三血球数が 8 週連続で基準範囲内であった被験者、AMG531 の用量の漸減を開始した被験者、用量の漸減により治験薬の投与を中止した被験者に関してそれぞれ被験者数とその割合を算出した。治験薬投与開始日から 8 週連続で基準範囲に到達した最初の日、AMG531 の用量漸減を最初に開始した日、AMG531 投与漸減により最初に投与中止に至った日をそれぞれ要約した。

安定した血球反応を維持しつつ AMG531 投与を中止した最長期間（最長治験薬投与中止期間）を要約した。最長治験薬投与中止期間は AMG531 漸減により AMG531 投与を中止してから再開

するまでの期間の中の最長期間と定義した。また打ち切り日は中止日又は EOS までのうちいずれか早い日とした。

結果の頑健性を確認するため、FAS を対象に同様の解析を実施した。

3）欠落、不採用及び異常データの取扱い手順

有効性評価に用いた血小板数、Hb 濃度、好中球数が欠測した場合は欠測値として扱い、統計的手法を用いて別の値で補完しなかった。主要評価項目及び副次評価項目の血液学的反応（各血球反応を含む）について、データが欠測している場合は「反応なし」として取り扱った。

4.1.2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

1）解析対象集団

有効性解析対象集団として以下の集団を定義した。各集団における個々の被験者の採否については、必要に応じてデータ固定前までに確定した。

FAS

有効性の主たる解析対象を FAS とした。登録被験者のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団を FAS とした。

- AMG531 の投与を 1 度も受けていない被験者
- AMG531 投与後に評価可能な有効性評価項目（血小板数、Hb 濃度、好中球数）が 1 つも得られていない被験者

PPS

有効性の主要評価項目について主たる解析の安定性を確認することを目的に PPS を設定した。FAS のうち、以下のいずれかに該当する被験者を除いた集団を PPS とした。

- 選択基準を満たさない、又は除外基準に合致する被験者
- 併用禁止薬の使用、又は併用禁止療法を行った被験者
- 有効性評価に影響を与えうる治験実施計画書からの逸脱がある被験者
- Week 27 の検査前に治験を中止した被験者

2）解析手法

原則としてカテゴリカルデータは度数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値の基本統計量で要約した。

主要評価項目

Week 27 の測定時点に血液学的反応として血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれかを示した被験者数並びにその割合及び Clopper-pearson の 95%CI を算出した。血液学的反応を示した被験者の割合の 95%CI の下限が閾値割合 15%を上回るか否かを評価した。

副次評価項目

- 投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応を示した被験者数及びその割合を主要評価項目と同じ方法で算出した。

- Week 53 までの期間を対象に、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間について、Kaplan-Meier 法を用いて、イベント数、打切り数、四分位数、50%点の 95%CI で要約した。また、Kaplan-Meier プロットも同様に示した。
- AMG531 の初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者を対象に、血小板輸血から離脱又は血小板輸血量が減少した被験者数及びその割合を算出した。
- Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者数及びその割合を主要評価項目と同じ方法で算出した。

その他の評価項目

- 各検査時点の血小板数、Hb 濃度、好中球数を要約し、平均値（±標準偏差）の図を作成した。各測定時点での変化量及び変化率も同様に要約した。
- Week 53 までの期間を対象に、血液学的反応を示した期間について、Kaplan-Meier 法を用いて、イベント数、打切り数、四分位数、50%点の 95%CI で要約した。また、Kaplan-Meier プロットも同様に示した。
- GIMEMA の出血指標について、ベースライン値及び投与後の値を用いたシフト表を作成した。

3）欠落、不採用及び異常データの取扱い手順

有効性に関して、血小板輸血、赤血球輸血、G-CSF 投与を受けた場合は以下のように取り扱った。

- 血小板輸血後 7 日以内に得られた血小板数の測定結果は欠測
- 赤血球輸血後 28 日以内に得られた Hb 濃度の測定結果は欠測
- G-CSF 投与後 7 日以内に得られた好中球数の測定結果は欠測

また、AMG531 投与期間中に中止した被験者の場合、投与期間終了時検査（Week 53）の有効性に関する測定結果は欠測として取り扱った。

主要及び副次評価項目の血液学的反応（各血球反応を含む）について、データが欠測している場合は「反応なし」として取り扱った。連続量データに欠測が発生した場合には欠測値として取り扱い、統計的な手法による特別な補完処理を行わなかった。

4）追加解析

追加解析として、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のすべて）を示した被験者数並びにその割合及び Clopper-pearson の 95%CI を算出した。

4.2 日本人と韓国人における試験結果の類似性

「韓国人を対象としたKR001試験を本邦における臨床データパッケージの一部として外挿するためには、ICH E5ガイドラインに基づき適切なブリッジング戦略をとる必要がある」との機構見解に従って実施した002試験の結果に基づき、日本人と韓国人における試験結果の一貫性について記載した。また、KR001試験より求められた推奨用量に基づいてAMG531の初回用量を設定したことの妥当性についても確認が求められており、同様の一貫性について記載した。

1）試験対象集団

002試験における日本人被験者及び韓国人被験者の内訳をTable 4.2-1に示した。

日本人では、同意を取得した39名のうち、24名が登録され、すべての被験者に治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、3名がWeek 27までに治験を中止したため、21名がWeek 27の評価を完了した。Week 27以降Week 53までに1名が治験を中止し、20名がWeek 53まで完了した。

韓国人では、同意を取得した7名すべてが登録され、治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、すべての被験者がWeek 27の評価を完了した。Week 27以降Week 53までに治験を中止した被験者は認められず、7名がWeek 53まで完了した。

Table 4.2-1 日本人被験者及び韓国人被験者の内訳（002試験）

	JAPAN		KOREA	
	N	(%)	N	(%)
Consented	39		7	
Ineligible/dropout	15		0	
Enrolled	24		7	
Discontinued before first investigational product	0		0	
Received investigational product	24	(100.0)	7	(100.0)
Discontinued	4	(16.7)	0	
Reason for discontinuation				
No hematologic response	4		0	
Discontinuation by study period				
>= Week 1 to =< Week 27 (>= Day 1 to =< Day 183)	3		0	
> Week 27 to =< Week 53 (> Day 183 to =< Day 365)	1		0	
> Week 53 (> Day 365)	0		0	
Completed	20	(83.3)	7	(100.0)
Completion by study period				
>= Week 27 (>= Day 183)	21		7	
>= Week 53 (>= Day 365)	20		7	

Percentages are based on the number of subjects enrolled.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-1.1

FAS を対象に日本人被験者及び韓国人被験者別の人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 4.2-2に示した。

性別は女性が多く、日本人及び韓国人の順（以下同様）にそれぞれ75.0%及び57.1%であった。年齢はそれぞれ47.6歳（平均値、以下同様）及び38.4歳と日本人でやや高く、65歳以上の被験者は日本人のみに3名認められた。体重及びBMIに、日本人と韓国人で差は認められなかった。

ベースライン時の血小板数、Hb濃度、好中球数の平均値は日本人と韓国人で顕著な差はないものの、日本人で若干高かった。AAの重症度はstage 3以下がそれぞれ54.2%及び71.4%、stage 4以上がそれぞれ45.8%及び28.6%で、そのうちstage 5は日本人4名のみであり、日本人で重症の被験者が多かった。

日本人及び韓国人ともに、すべての被験者で AA 治療歴を有していた。治療内容及び ATG 治療回数に日本人と韓国人で差は認められなかったが、直近の ATG 治療から治験薬投与開始（Day 1）までの期間の平均値はそれぞれ 48.03 ヵ月及び 80.10 ヵ月と、韓国人で長かった。血小板輸血歴に日本人と韓国人で差は認められなかったが、赤血球輸血歴はそれぞれ 58.3%及び 85.7%に認められ、韓国人で割合が高かった。なお、Day 1 時点に CsA 又はタンパク同化ステロイドの投与を受けていた被験者はそれぞれ 79.2%及び 14.3%であり、日本人で割合が高かった。なお、日本人及び韓国人ともに、すべての被験者で全身状態（PS）は 0 又は 1 であった。

以上のように、日本人と韓国人で差がある因子が認められたが、被験者数が少なく、試験結果への影響は判断できなかった。

Table 4.2-2 日本人被験者及び韓国人被験者別の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（002 試験）

Parameter (unit)		JAPAN N=24	KOREA N=7
Sex	Female	18 (75.0%)	4 (57.1%)
	Male	6 (25.0%)	3 (42.9%)
Age (yrs)	n	24	7
	Mean	47.6	38.4
	SD	14.1	14.7
	Min	28	20
	Median	47.5	45.0
	Max	78	57
	< 65	21 (87.5%)	7 (100.0%)
	>= 65	3 (12.5%)	0
Weight (kg)	n	24	7
	Mean	61.32	64.21
	SD	12.98	6.90
	Min	46.5	51.7
	Median	58.50	62.40
	Max	89.7	71.0
BMI (kg/m^2)	n	24	7
	Mean	23.30	23.84
	SD	4.35	3.82
	Min	18.2	20.0
	Median	21.85	23.40
	Max	35.2	31.5
Baseline PLT ($10^9/L$)	n	24	7
	Mean	14.2	13.0
	SD	6.1	5.8
	Min	4	6
	Median	14.0	12.0
	Max	28	20
	< 15	13 (54.2%)	4 (57.1%)
	>= 15	11 (45.8%)	3 (42.9%)
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	16	6
	Mean	7.69	7.13
	SD	1.93	2.02
	Min	4.6	5.8
	Median	7.60	6.45
	Max	12.8	11.2

Table 4.2-2 日本人被験者及び韓国人被験者別の人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（002 試験） (Continued)

Parameter (unit)		JAPAN N=24	KOREA N=7
Baseline neutrophil count (10^9/L)	n	24	7
	Mean	1.0242	0.7113
	SD	0.5448	0.2829
	Min	0.202	0.224
	Median	0.9655	0.8260
	Max	2.133	1.091
AA Severity	1	0	0
	2	7 (29.2%)	1 (14.3%)
	3	6 (25.0%)	4 (57.1%)
	4	7 (29.2%)	2 (28.6%)
	5	4 (16.7%)	0
	=< 3	13 (54.2%)	5 (71.4%)
	>= 4	11 (45.8%)	2 (28.6%)
AA treatment history	Yes	24 (100.0%)	7 (100.0%)
	No	0	0
AA treatment classification			
ATG	Yes	17 (70.8%)	5 (71.4%)
	No	7 (29.2%)	2 (28.6%)
Ciclosporin	Yes	23 (95.8%)	7 (100.0%)
	No	1 (4.2%)	0
Anabolic Steroid	Yes	17 (70.8%)	4 (57.1%)
	No	7 (29.2%)	3 (42.9%)
Other	Yes	8 (33.3%)	3 (42.9%)
	No	16 (66.7%)	4 (57.1%)
the number of ATG	n	17	5
	Mean	1.2	1.2
	SD	0.6	0.4
	Min	1	1
	Median	1.0	1.0
	Max	3	2
time from last ATG	n	16	5
(months from end of last ATG to Day1)	Mean	48.03	80.10
	SD	42.91	56.80
	Min	6.8	30.5
	Median	36.05	83.20
	Max	155.1	170.1
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	12 (50.0%)	3 (42.9%)
	No	12 (50.0%)	4 (57.1%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	14 (58.3%)	6 (85.7%)
	No	10 (41.7%)	1 (14.3%)
Ciclosporin and/or Anabolic at Day 1	Yes	19 (79.2%)	1 (14.3%)
	No	5 (20.8%)	6 (85.7%)
ECOG PS at screening	0	17 (70.8%)	3 (42.9%)
	1	7 (29.2%)	4 (57.1%)
	2	0	0

Time from last ATG: The value was handled as missing if last ATG treatment date was incomplete.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-3.1

2）有効性

主要評価項目

Week 27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合

日本人被験者及び韓国人被験者別に Week 27 時点の血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）状況を Table 4.2-3 に示した。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、日本人で 79.2%（95%CI; 57.8, 92.9）、韓国人で 100%（95%CI; 59.0, 100）であった。日本人及び韓国人のいずれにおいても、血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。

被験者割合の 95%CI を考慮すると、日本人被験者及び韓国人被験者の Week 27 時点での血液学的反応を示した割合に大きな違いは認められなかった。

Table 4.2-3 日本人被験者及び韓国人被験者別、Week 27 時点の血液学的反応状況（FAS）（002 試験）

	JAPAN N = 24	KOREA N = 7
Hematological Response		
Number of responders	19	7
Response rate (%)	79.2	100.0
(95%CI)	(57.8,92.9)	(59.0,100.0)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-1.1

副次評価項目

投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合

日本人被験者及び韓国人被験者別に投与期間終了時検査（Week 53）時点の血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）状況を Table 4.2-4 に示した。

投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、日本人で 83.3%（95%CI; 62.6, 95.3）、韓国人で 71.4%（95%CI; 29.0, 96.3）であった。

被験者割合の 95%CI を考慮すると、日本人被験者及び韓国人被験者の投与期間終了時検査（Week 53）時点での血液学的反応を示した割合に大きな違いは認められなかった。

Table 4.2-4 日本人被験者及び韓国人被験者別、投与期間終了時検査（Week 53）時点の血液学的反応状況（FAS）（002 試験）

	JAPAN N = 24	KOREA N = 7
Hematological Response		
Number of responders	20	5
Response rate (%)	83.3	71.4
(95%CI)	(62.6,95.3)	(29.0,96.3)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.1

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間

日本人被験者及び韓国人被験者別に、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Table 4.2-5 に示した。

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Kaplan-Meier 法により算出したところ、中央値は、日本人で 37.5 日（95%CI; 35.0, 44.0）、韓国人で 36.0 日（95%CI; 20.0, 53.0）であった。

日本人被験者と韓国人被験者の比較では、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間は同様であった。

Table 4.2-5 日本人被験者及び韓国人被験者別、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間（FAS）（002 試験）

		JAPAN N = 24	KOREA N = 7
TTR (day)	n(Event,Censor)	24(22,2)	7(7,0)
	50th(Median, 95%CI)	37.5(35.0,44.0)	36.0(20.0,53.0)
	25th	34.5	22.0
	75th	58.5	53.0
	n	22	7
	Mean	41.5	39.1
	SD	14.9	15.3
	Min	15	20
	Median	36.5	36.0
	Max	79	61

TTR: Time from the first AMG531 administration to hematological response
Estimates of the 25th, 50th(Median, 95%CI), and 75th percentiles are summarized using Kaplan-Meier method.
Summary statistics (n, Mean, SD, Min, Median and Max) are calculated for only subjects who achieved hematological response.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1

初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血の離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合

初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた日本人被験者及び韓国人被験者別に、血小板輸血の離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合を Table 4.2-6 に示した。

初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者数は、日本人 12 名及び韓国人 3 名であった。このうち、Week 27 まで及び Week 53 までに血小板輸血の離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合は、いずれも日本人で 83.3%（95%CI; 51.6, 97.9）、韓国人で 66.7%（95%CI; 9.4, 99.2）であった。

日本人と韓国人で、初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血の離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合に大きな違いは認められなかった。

Table 4.2-6 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた日本人被験者及び韓国人被験者別、血小板輸血の離脱又は血小板輸血量の減少を示した被験者の割合（FAS）（002 試験）

		JAPAN N = 24	KOREA N = 7
Numbers of subjects with transfusion	n	12	3
Week 1 - Week 27	Number of responders	10	2
	Response rate (%)	83.3	66.7
	(95%CI)	(51.6, 97.9)	(9.4, 99.2)
Week 1 - Week 53	Number of responders	10	2
	Response rate (%)	83.3	66.7
	(95%CI)	(51.6, 97.9)	(9.4, 99.2)

Platelet transfusion independence or decrease is defined as achieving transfusion free or decreased period of at least 8 consecutive weeks (56 days).
Subjects with transfusion: subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment within 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
The denominator of the proportion is based on all subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment within 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
n: all subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment within 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-4.1

Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合

日本人被験者及び韓国人被験者別に、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合を Table 4.2-7 に示した。

日本人で Week 27 時点に血小板反応を示した被験者の割合は 66.7%（95%CI; 44.7, 84.4）、赤血球反応は 75.0%（95%CI; 53.3, 90.2）、好中球反応は 29.2%（95%CI; 12.6, 51.1）であった。また、韓国人で、血小板反応 57.1%（95%CI; 18.4, 90.1）、赤血球反応 71.4%（95%CI; 29.0, 96.3）、好中球反応 71.4%（95%CI; 29.0, 96.3）であった。

日本人で投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応を示した被験者の割合は 66.7%（95%CI; 44.7, 84.4）、赤血球反応は 66.7%（95%CI; 44.7, 84.4）、好中球反応は 45.8%（95%CI; 25.6, 67.2）であった。また、韓国人で、血小板反応 57.1%（95%CI; 18.4, 90.1）、赤血球反応 71.4%（95%CI; 29.0, 96.3）、好中球反応 57.1%（95%CI; 18.4, 90.1）であった。

日本人被験者と韓国人被験者の比較では、Week 27 時点に血小板反応及び赤血球反応を示した被験者の割合は同様であった。一方、好中球反応を示した被験者の割合は韓国人被験者で高かったが、本質的な違いがあるか否かは不明であった。なお、投与期間終了時検査（Week 53）時点では、血小板反応、赤血球反応、好中球反応を示した被験者の割合は、日本人被験者と韓国人被験者で顕著な違いは認められなかった。

Table 4.2-7 日本人被験者及び韓国人被験者別、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合（FAS）（002 試験）

			JAPAN N = 24	KOREA N = 7
Platelet Response	Week 27	Number of responders	16	4
		Response rate (%)	66.7	57.1
		(95%CI)	(44.7, 84.4)	(18.4, 90.1)
	Week 53	Number of responders	16	4
		Response rate (%)	66.7	57.1
		(95%CI)	(44.7, 84.4)	(18.4, 90.1)
Erythroid Response	Week 27	Number of responders	18	5
		Response rate (%)	75.0	71.4
		(95%CI)	(53.3, 90.2)	(29.0, 96.3)
	Week 53	Number of responders	16	5
		Response rate (%)	66.7	71.4
		(95%CI)	(44.7, 84.4)	(29.0, 96.3)
Neutrophil Response	Week 27	Number of responders	7	5
		Response rate (%)	29.2	71.4
		(95%CI)	(12.6, 51.1)	(29.0, 96.3)
	Week 53	Number of responders	11	4
		Response rate (%)	45.8	57.1
		(95%CI)	(25.6, 67.2)	(18.4, 90.1)

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-5.1

追加解析項目

Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のすべて）を示した被験者の割合

Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球系反応を示した被験者数及びその割合を Table 4.2-8 に示した。

Week 27 時点では日本人被験者で 24 名中 5 名（20.8%）及び韓国人被験者で 7 名中 3 名（42.4%）に三血球反応が認められた。また、投与期間終了時検査（Week 53）時点では日本人被験者で 8 名（33.3%）及び韓国人被験者で 4 名（57.1%）に三血球反応が認められた。

Table 4.2-8 日本人被験者及び韓国人被験者別、Week 27 及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球系反応を示した被験者の割合（FAS）（002 試験）

		JAPAN N = 24	KOREA N = 7
Tri-lineage response	Week 27		
Number of responders		5	3
Response rate (%)		20.8	42.9
(95%CI)		(7.1, 42.2)	(9.9, 81.6)
Tri-lineage response	Week 53		
Number of responders		8	4
Response rate (%)		33.3	57.1
(95%CI)		(15.6, 55.3)	(18.4, 90.1)

Tri-lineage response is defined in those achieving platelet response, erythroid response, and neutrophil response all together.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-18.1 and Table 14 2.1-19.1

以上のように、002 試験では、有効性の主要評価項目及びすべての副次評価項目について、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認された。また、いずれの評価項目においても、日本人被験者及び韓国人被験者で評価結果に顕著な違いは認められなかった。

3）安全性

002 試験の日本人被験者及び韓国人被験者における安全性の比較の詳細は、2.7.4 2.1 1）に記載した。

日本人被験者及び韓国人被験者における有害事象及び副作用の発現状況に顕著な差は認められなかった。また、事象別の比較においても、日本人被験者及び韓国人被験者で発現割合が大きく異なる有害事象及び副作用は認められなかった。このことから、日本人被験者及び韓国人被験者における安全性プロファイルの類似性が確認された。

4）薬物動態

002 試験の日本人被験者及び韓国人被験者における PK の比較の詳細は、2.7.2 3.3 に記載した。

002 試験において、Intensive PK group として血清中 AMG531 濃度を測定した日本人被験者 8 名及び韓国人被験者 5 名のデータを用いて日本人及び韓国人の PK を比較した。その結果、ばらつきは大きいものの、日本人で曝露量がやや高い傾向が認められた。反復 SC 投与後（Week 4）でも同様の傾向が認められた。しかしながら、日本人及び韓国人間の個別推移の比較と PK パラメータの分布の比較から、両集団の PK に顕著な差異はないと考えられた。また、KR001 試験及び 002 試験で得られた日本人被験者 24 名及び韓国人被験者 19 名の血清中 AMG531 濃度データを併合した母集団薬物動態解析結果からも日本人と韓国人の間で PK に顕著な差がないことが示された。

5）結論

002 試験では、有効性の主要評価項目及びすべての副次評価項目について、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認され、安全性も確認された。また、日本人被験者及び韓国人被験者で、AMG531 の有効性及び安全性プロファイルに顕著な差がないことが認められ、試験結果の一貫性が確認された。

また、日本人と韓国人の間で PK に顕著な差がないことが示された。このことから、KR001 試験より求められた推奨用量に基づいて 002 試験の初回用量を設定すること、002 試験の結果より日本人及び韓国人における AMG531 の初回用量を 10 μg/kg と設定することの妥当性が確認された。

4.3 被験者の内訳並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

1）被験者の内訳

KR001 試験では、同意を取得した 35 名すべてが各投与群（1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 9 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名）にランダムに割り付けられ、治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、初期投与評価期に 1 名（3 μg/kg 群）、継続投与期に 16 名（1 μg/kg 群 3 名、3 μg/kg 群 5 名、6 μg/kg 群 4 名、10 μg/kg 群 4 名）、長期投与期に 8 名（1 μg/kg 群 2 名、3 μg/kg 群 2 名、6 μg/kg 群 1 名、10 μg/kg 群 3 名）の合計 25 名が治験を中止した。中止理由は、効果不十分が 15 名（1 μg/kg 群 4 名、3 μg/kg 群 4 名、6 μg/kg 群 4 名、10 μg/kg 群 3 名）、同意撤回が 7 名（1 μg/kg 群 1 名、3 μg/kg 群 2 名、6 μg/kg 群 1 名、10 μg/kg 群 3 名）、有害事象発現が 1 名（10 μg/kg 群 1 名）、不適格と判明が 1 名（3 μg/kg 群 1 名）、治験の検査／観察実施不可能が 1 名（3 μg/kg 群 1 名）であった。初期投与評価期を完了したのは 34 名（1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 8 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名）、継続投与期を完了したのは 19 名（1 μg/kg 群 5 名、3 μg/kg 群 3 名、6 μg/kg 群 5 名、10 μg/kg 群 6 名）であった。

002 試験では、同意を取得した AA 患者 46 名のうち、31 名が登録され、すべての被験者に治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、3 名が Week 27 までに治験を中止したため、28 名が Week 27 の評価を完了した。Week 27 以降、Week 53 までに 1 名が治験を中止し、27 名が Week 53 完了した。中止理由はいずれも効果不十分であった。

2）人口統計学的及び他の基準値の特性

KR001 試験の PPS では、性別は全体で女性 17 名（51.5%）及び男性 16 名（48.5%）であった。投与群ごとでは男女比にばらつきが認められ、1 μg/kg 群では男性が多く、3 μg/kg 群では女性が多かった。投与群ごとの年齢の平均値は 44.9～50.9 歳、全体で 47.1±12.4 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、2 名（6.1%）が 65 歳以上であった。体重及び BMI は各投与群で同様であった。ベースライン時の血小板数の平均値は各投与群で 7.5～10.9×10^9/L、全体で 9.8±6.2×10^9/L であり、28 名（84.8%）が 15×10^9/L 未満であった。ベースライン時の Hb 濃度の平均値は各投与群で 5.95～6.73 g/dL、全体で 6.44±1.32 g/dL であり、好中球数の平均値は各投与群で 0.8756～0.9604×10^9/L、全体で 0.9106±0.4384×10^9/L であった。AA の重症度は全体で重症が 17 名（51.5%）、最重症が 1 名（3.0%）であり、すべての被験者が ATG 及び CsA による AA 治療歴を有していた。ATG 治療回数は多くの被験者が 1 回であり、最高で 2 回であった。また、直前の ATG 治療から治験薬投与（Day 1）までの期間の中央値は 94.95 ヵ月（最短～最長：6.9～263.7 ヵ月）であった。血小板輸血を受けていた被験者は全体で 21 名（63.6%）、赤血球輸血を受けていた被験者は 27 名（81.8%）であった。また、すべての被験者で PS は 1 以下であった。

002 試験の FAS では、性別は女性が多く 22 名（71.0%）であった。年齢は 45.5±14.5 歳であり、3 名（9.7%）が 65 歳以上であった。体重及び BMI はそれぞれ 61.97±11.84 kg 及び 23.42±4.18 kg/m^2 であった。ベースライン時の血小板数は 13.9±5.9×10^9/L であり、17 名（54.8%）が 15×10^9/L 未満であった。また、ベースライン時の Hb 濃度及び好中球数はそれぞれ 7.54±1.92 g/dL 及び 0.9535±0.5111×10^9/L であった。AA の重症度は stage 3 以下が 18 名（58.1%）、stage 4 以上が 13 名（41.9%）であり、stage 5 は 4 名（12.9%）であった。すべての被験者が AA 治療歴を有しており、治療別では 67.7～96.8%の被験者が ATG、CsA、タンパク同化ステロイドの治療歴を有していた。なお ATG 治療回数は多くの被験者が 1 回であり、最高で 3 回であった。また、直前の ATG 治療から治験薬投与（Day 1）までの期間の中央値は 42.40 ヵ月（最短～最長：6.8～170.1 ヵ月）であった。血小板輸血を受けていた被験者は 15 名（48.4%）、赤血球輸血を受けていた被験者は 20 名（64.5%）、Day 1 時点に CsA 又はタンパク同化ステロイドの投与を受けていた被験者は 20 名（64.5%）であった。また、すべての被験者で PS は 1 以下であった。

4.4 有効性評価結果

有効性の主たる解析対象を、KR001 試験では PPS とし、002 試験では FAS とした。

4.4.1 血液学的反応を示した被験者の割合

KR001 試験では Week 9 に血小板反応（Table 4.1.1-1）を示した被験者の割合を有効性の主要評価項目とし、副次評価項目として初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合、三血球系反応を示した被験者の割合も検討した。

002 試験では Week 27 に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）（Table 4.1.1-4）を示した被験者の割合を有効性の主要評価項目とし、副次評価項目として投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいず

れか）を示した被験者の割合、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合、三血球系反応を示した被験者の割合も検討した。

KR001 試験における投与群別の Week 9 に血小板反応を示した被験者数及び割合を Table 4.4.1-1 に示し、投与群別の初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及び割合を Table 4.4.1-2 に示した。

Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇した。1 及び 3 μg/kg 群では Week 9 に血小板反応を示した被験者は認められなかったが、6 μg/kg 群では 9 名中 3 名（33.3%）、10 μg/kg 群では 10 名中 7 名（70.0%）で Week 9 に血小板反応が認められた。

初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合は、投与量の上昇に伴って上昇した。赤血球反応を示した被験者数及び割合は、1 μg/kg 群で 7 名中 0 名（0%）、3 μg/kg 群で 7 名中 2 名（28.6%）、6 μg/kg 群で 9 名中 1 名（11.1%）、10 μg/kg 群で 10 名中 3 名（30.0%）であった。好中球反応を示した被験者数及び割合は、1 μg/kg 群で 1 名（14.3%）、3 μg/kg 群で 3 名（42.9%）、6 μg/kg 群で 4 名（44.4%）、10 μg/kg 群で 6 名（60.0%）であった。赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及び割合は、1 μg/kg 群で 1 名（14.3%）、3 μg/kg 群で 4 名（57.1%）、6 μg/kg 群で 5 名（55.6%）、10 μg/kg 群で 7 名（70.0%）であった。

なお、いずれの投与群においても Week 9 に三血球系反応を示した被験者は認められなかった。

これらの結果より、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する AA 患者に AMG531 10 μg/kg を週 1 回 SC 投与したとき、初期用量評価期において他の用量より高い血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応を示すことが明らかになった。このことから 002 試験における AMG531 の推奨治療開始用量を 10 μg/kg とした。

Table 4.4.1-1 投与群別の Week 9 に血小板反応を示した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7	3 μg/kg N = 7	6 μg/kg N = 9	10 μg/kg N = 10	TOTAL N = 33
Platelet response	0	0	3 (33.3)	7 (70.0)	10 (30.3)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(7.5,70.1)	(34.8,93.3)	(15.6,48.7)
Discontinued by Week 9 or missing	0	0	0	0	0

The percentage (except for 95%CI) is shown in the parenthesis. The denominator of the percentage is based on all subjects in analysis set
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.1.1

Table 4.4.1-2 投与群別の初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7	3 μg/kg N = 7	6 μg/kg N = 9	10 μg/kg N = 10	TOTAL N = 33
Erythroid response					
Not applicable	0	0	0	1 (10.0)	1 (3.0)
Initial dose evaluation period	0	2 (28.6)	1 (11.1)	3 (30.0)	6 (18.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(3.7,71.0)	(0.3,48.2)	(6.7,65.2)	(7.0,35.5)
Neutrophil response					
Not applicable	3 (42.9)	2 (28.6)	4 (44.4)	3 (30.0)	12 (36.4)
Initial dose evaluation period	1 (14.3)	3 (42.9)	4 (44.4)	6 (60.0)	14 (42.4)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(9.9,81.6)	(13.7,78.8)	(26.2,87.8)	(25.5,60.8)
Erythroid response and/or Neutrophil response					
Initial dose evaluation period	1 (14.3)	4 (57.1)	5 (55.6)	7 (70.0)	17 (51.5)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(18.4,90.1)	(21.2,86.3)	(34.8,93.3)	(33.5,69.2)

The percentage (except for 95%CI) is shown in the parenthesis. The denominator of the percentage is based on all subjects in analysis set
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4.1

002 試験における Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者をそれぞれ Table 4.4.1-3 及び Table 4.4.1-4 に示し、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者を Table 4.4.1-5 に示し、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球反応を示した被験者を Table 4.4.1-6 に示した。

Week 27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者は 31 名中 26 名であり、割合は 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）であった。血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は 66.3%であり、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。

投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者は 25 名であり、割合は 80.6%（95%CI; 62.5, 92.5）であった。

Week 27 時点に血小板反応を示した被験者は 20 名であり、割合は 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、赤血球反応を示した被験者は 23 名であり、割合は 74.2%（95%CI; 55.4, 88.1）、好中球反応を示した被験者は 12 名であり、割合は 38.7%（95%CI; 21.8, 57.8）であった。

投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応を示した被験者は 20 名であり、割合は 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、赤血球反応を示した被験者は 21 名であり、割合は 67.7%（95%CI; 48.6, 83.3）、好中球反応を示した被験者は 15 名であり、割合は 48.4%（95%CI; 30.2, 66.9）であった。

Week 27 時点では 31 名中 8 名（25.8%）、投与期間終了時検査（Week 53）時点では 12 名（38.7%）に三血球反応が認められた。

これらの結果より、ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者に 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、10、15、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、好中球反応）を示すことが明らかとなった。

Table 4.4.1-3　Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

	TOTAL N = 31
Hematological Response	
Number of responders	26
Response rate (%)	83.9
(95%CI)	(66.3,94.5)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-1.1

Table 4.4.1-4　投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

	TOTAL N = 31
Hematological Response	
Number of responders	25
Response rate (%)	80.6
(95%CI)	(62.5,92.5)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-2.1

Table 4.4.1-5 Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

			TOTAL N = 31
Platelet Response	Week 27	Number of responders	20
		Response rate (%)	64.5
		(95%CI)	(45.4, 80.8)
	Week 53	Number of responders	20
		Response rate (%)	64.5
		(95%CI)	(45.4, 80.8)
Erythroid Response	Week 27	Number of responders	23
		Response rate (%)	74.2
		(95%CI)	(55.4, 88.1)
	Week 53	Number of responders	21
		Response rate (%)	67.7
		(95%CI)	(48.6, 83.3)
Neutrophil Response	Week 27	Number of responders	12
		Response rate (%)	38.7
		(95%CI)	(21.8, 57.8)
	Week 53	Number of responders	15
		Response rate (%)	48.4
		(95%CI)	(30.2, 66.9)

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-5.1

Table 4.4.1-6 Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

		Total N = 31
Tri-lineage response	Week 27	
Number of responders		8
Response rate (%)		25.8
(95%CI)		(11.9, 44.6)
Tri-lineage response	Week 53	
Number of responders		12
Response rate (%)		38.7
(95%CI)		(21.8, 57.8)

Tri-lineage response is defined in those achieving platelet response, erythroid response, and neutrophil response all together.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-18.1 and Table 14 2.1-19.1

4.4.2 血小板反応／血液学的反応を示した期間、血小板反応／血液学的反応を示すまでの期間

KR001 試験では血小板反応を示した期間、血小板反応を示すまでの期間を有効性の副次評価項目とし、002 試験では血液学的反応を示すまでの期間を有効性の副次評価項目とした。

KR001 試験における血小板反応を示した期間及び血小板反応を示すまでの期間を Table 4.4.2-1 に示した。

血小板反応を示した期間の中央値（最小値, 最大値）は全体で 77.0 日（5, 959）であった。

血小板反応を示すまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は全体で 43.0 日（8, 219）であり、投与群別では 10 μg/kg 群が最も短く、中央値（最小値, 最大値）は 41.0 日（36, 50）であった。

Table 4.4.2-1 血小板反応を示した期間、血小板反応を示すまでの期間（PPS）（KR001 試験）

	1 µg/kg N = 7	3 µg/kg N = 7	6 µg/kg N = 9	10 µg/kg N = 10	TOTAL N = 33
Duration of platelet response					
n	6	5	8	10	29
Mean	163.3	198.0	475.8	240.7	282.2
SD	225.6	372.1	469.1	296.4	357.4
Min	14	9	7	5	5
Median	24.5	21.0	503.5	131.0	77.0
Max	506	862	959	886	959
Time to the initial platelet response					
n	6	5	8	10	29
Mean	64.7	76.0	61.6	41.5	57.8
SD	52.1	82.0	33.4	5.3	43.6
Min	8	15	22	36	8
Median	59.0	44.0	53.5	41.0	43.0
Max	127	219	134	50	219

Duration of platelet response: the maximum of the duration, each duration of response calculated as sampling date (just before response disappeared)− sampling date (response achieved) + 1
The censoring date is defined as the date of the discontinuation or EOS whichever achieved first.
Time to initial platelet response (day) = sampling date (response achieved) - first dose date of study drug + 1
All summary statistics are calculated for only subjects who achieved platelet response
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.5.1

002 試験において、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Table 4.4.2-2 に示した。本試験では、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Day 1 から血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれかを示すまでの期間と定義し、Kaplan-Meier 法により算出した。血液学的反応を示さなかった被験者は、中止日又は Week 53 のうちいずれか早い時点で打切りとした。また、血液学的反応を示した期間は Week 53 までの期間で血液学的反応を示した最長期間と定義し、Kaplan-Meier 法により算出した。なお、血液学的反応を示していた被験者は、Week 53 で打切りとした。

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間の中央値は 37.0 日（95%CI; 36.0, 44.0）であった。なお、血液学的反応を示した 29 名を対象に解析したところ、到達期間の中央値（最小値. 最大値）は 36.0 日（15, 79）であった。

Table 4.4.2-2 治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間（FAS）（002 試験）

		TOTAL N = 31
TTR (day)	n(Event,Censor)	31(29,2)
	50th(Median, 95%CI)	37.0 (36.0,44.0)
	25th	34.0
	75th	57.0
	n	29
	Mean	40.9
	SD	14.7
	Min	15
	Median	36.0
	Max	79

TTR: Time from the first AMG531 administration to hematological response
Estimates of the 25th, 50th (Median, 95%CI), and 75th percentiles are summarized using Kaplan-Meier method.
Summary statistics (n, Mean, SD, Min, Median and Max) are calculated for only subjects who achieved hematological response.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-3.1

002 試験において血液学的反応を示した期間を Table 4.4.2-3 に示した。

血液学的反応を示した期間を Kaplan-Meier 法により算出したところ、血液学的反応を継続していた被験者が打切りとなって日数が確定できなかったため、中央値は算出できなかった。また、打切りとなった時点までの期間を含む血液学的反応を示した期間の中央値（最小値, 最大値）は 309.0 日（14, 344）であった。

Table 4.4.2-3 血液学的反応を示した期間（FAS）（002 試験）

		TOTAL N = 31
DOR (day)	n(Event,Censor)	29 (7, 22)
	50th (Median, 95%CI)	(-, -)
	25th	-
	75th	-
	n	29
	Mean	251.1
	SD	111.2
	Min	14
	Median	309.0
	Max	344

DOR: Duration of Hematological Response
Estimates of the 25th, 50th (Median, 95%CI), and 75th percentiles are summarized using Kaplan-Meier method.
All summary statistics are calculated for only subjects who achieved hematological response.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-9.1

KR001 試験の結果より、血小板反応を示すまでの期間は 10 μg/kg 群で最も短く中央値で 41.0 日であった。002 試験の結果より、AA 患者に AMG531 10 μg/kg で週 1 回 SC 投与を開始し、その後は用量を 5、10、15、20 μg/kg で適宜調整した際の血液学的反応を示すまでの期間の中央値は 37.0 日であった。

4.4.3 血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少

KR001 試験では初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者数及び割合を有効性の副次評価項目とし、002 試験では初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での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の割合を有効性の副次評価項目とした。

KR001 試験において投与群別の初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者数及び割合を Table 4.4.3-1 に示した。

初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者の割合は、1 μg/kg 群で 7 名中 0 名（0%）、3 μg/kg 群では 7 名中 2 名（28.6%）、6 μg/kg 群で 9 名中 0 名（0%）、10 μg/kg 群で 10 名中 2 名（20.0%）であった。治験開始時に血小板輸血を行っていた被験者数は、1～10 μg/kg 群でそれぞれ 5 名、4 名、6 名、6 名であった。これらの被験者を対象とした初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者の割合は、1 μg/kg 群で 0%、3 μg/kg 群で 50.0%、6 μg/kg 群で 0%、10 μg/kg 群で 33.3%であった。

Table 4.4.3-1 投与群別の初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7	3 μg/kg N = 7	6 μg/kg N = 9	10 μg/kg N = 10	TOTAL N = 33
For all subjects in the analysis set					
Initial dose evaluation period	0	2 (28.6)	0	2 (20.0)	4 (12.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(3.7,71.0)	(0.0,33.6)	(2.5,55.6)	(3.4,28.2)
For subjects with transfusion					
The number of subjects with transfusion	5	4	6	6	21
Initial dose evaluation period	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	4 (19.0)
(95%CI)	(0.0,52.2)	(6.8,93.2)	(0.0,45.9)	(4.3,77.7)	(5.4,41.9)

Subjects with transfusion: subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.3.1

002 試験において、初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での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数の状況を Table 4.4.3-2 に示した。

初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者は 15 名であった。このうち、Week 27 まで及び Week 53 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はいずれも 12 名であり、割合は 80.0%（95%CI; 51.9, 95.7）であった。

Table 4.4.3-2 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での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数の状況（FAS）（002 試験）

		TOTAL N = 31
Numbers of subjects with transfusion	n	15
Week 1 - Week 27	Number of responders	12
	Response rate (%)	80.0
	(95%CI)	(51.9, 95.7)
Week 1 - Week 53	Number of responders	12
	Response rate (%)	80.0
	(95%CI)	(51.9, 95.7)

Platelet transfusion independence or decrease is defined as achieving transfusion free or decreased period of at least 8 consecutive weeks (56 days).
Subjects with transfusion: subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment within 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
The denominator of the proportion is based on all subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment within 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
n: all subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment within 8 weeks prior to the first AMG531 administration.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-4.1

4.4.4 治験薬の投与量漸減及び投与中止

KR001 試験では、有効性の副次評価項目として連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減により治験薬の投与を中止できた被験者の割合を検討した。

連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達した被験者数は、Week 52 で 0 名であり、その後、Week 104 で 6 名（18.2%）、Week 156 で 7 名（21.2%）であった。これらの被験者における治験薬投与開始から、最初に 8 週連続輸血なしで基準値範囲に到達するまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は 454.0 日（393, 918）であった。

治験期間中に治験薬の投与量の漸減を開始した被験者は、Week 104 で 6 名（18.2%）、Week 156 で 8 名（24.2%）であった。これらの被験者における最初に治験薬投与量の漸減を開始するまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は 551.5 日（449, 1046）であった。

連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減により治験薬の投与を中止できた被験者は、Week 104 で 2 名（6.1%）、Week 156 で 3 名（9.1%）であった。これらの被験者における中止するまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は 594.0 日（589, 1030）であった。また、これらの被験者における最長治験薬投与中止期間の中央値（最小値, 最大値）は 483.0 日（56, 490）であった。

4.4.5 出血指標

KR001 試験では有効性の副次評価項目として、002 試験ではその他の評価項目として、GIMEMA の出血指標の変化を検討した。

いずれの試験においてもベースラインでの GIMEMA の出血指標は Grade 0 又は 1 であった。ほとんどの被験者では、AMG531 の投与後出血指標の変化は認められなかったが、複数の被験者で 1 段階の増減が認められた。

4.4.6 部分集団における結果の比較

002 試験では、主要評価項目である Week 27 に血液学的反応を示した被験者の割合について、年齢別、性別、ベースライン時の血小板数別、AA 重症度別、ATG 治療歴の有無別、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別、Day 1 時点に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別の解析を実施した。

年齢別では 65 歳未満が 28 名、65 歳以上が 3 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、65 歳未満で 82.1%（95%CI; 63.1, 93.9）、65 歳以上で 100%（95%CI; 29.2, 100）であった。

本試験では女性が 22 名、男性が 9 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、女性で 81.8%（95%CI; 59.7, 94.8）、男性で 88.9%（95%CI; 51.8, 99.7）であった。

ベースライン時の血小板数別では、15×10^9/L 未満が 17 名、15×10^9/L 以上が 14 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、血小板数が 15×10^9/L 未満で 88.2%（95%CI; 63.6, 98.5）、15×10^9/L 以上で 78.6%（95%CI; 49.2, 95.3）であった。

AA 重症度別では、stage 3 以下が 18 名、stage 4 以上が 13 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、stage 3 以下で 94.4%（95%CI; 72.7, 99.9）、stage 4 以上で 69.2%（95%CI; 38.6, 90.9）であった。

ATG 治療歴別では、治療歴ありが 22 名、治療歴なしが 9 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、ATG 治療歴ありで 77.3%（95%CI; 54.6, 92.2）、治療歴なしで 100%（95%CI; 66.4, 100）であった。

タンパク同化ステロイド治療歴の有無別では、治療歴ありが 21 名、治療歴なしが 10 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、タンパク同化ステロイド治療歴ありで 90.5%（95%CI; 69.6, 98.8）、治療歴なしで 70.0%（95%CI; 34.8, 93.3）であった。

Day 1 に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別では、投与ありが 20 名、投与なしが 11 名であった。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、Day 1 に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与ありで 80.0%（95%CI; 56.3, 94.3）、投与なしで 90.9%（95%CI; 58.7, 99.8）であった。

層別解析を行ったすべての部分集団で、Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に顕著な差は認められず、いずれも被験者の割合の 95%CI の下限値はあらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。

4.5 長期投与時における効果の持続、耐薬性

4.5.1 長期投与時の有効性

KR001 試験では、AA 患者に対し、AMG531 を 1、3、6、10 μg/kg のいずれかの用量で投与を開始し、その後は 1～20 μg/kg の範囲で用量調整しながら Week 52 まで、Week 52 以降は 3～20 μg/kg の範囲で用量調整しながら Week 156 まで週 1 回 SC 投与した。

ベースライン時の血小板数は全体で 9.8±6.2×10^9/L（平均値±標準偏差、以下同様）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1）。治験薬投与開始後、いずれの投与群でも血小板数は増加し、Week 9 では全体で 20.6±13.8×10^9/L であった。その後、継続投与期及び長期投与期で投与量を調整した結果、血小板数増加は持続し、Week 25 では全体で 20.4±13.3×10^9/L、Week 53 では全体で 30.4±19.2×10^9/L、Week 105 では全体で 55.7±14.2×10^9/L、Week 157 では全体で 59.4±22.1×10^9/L であった。

ベースライン時の Hb 濃度は全体で 6.44±1.32 g/dL であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1）。治験薬投与開始後、いずれの投与群でも Hb 濃度は上昇し、Week 9 では全体で 7.69±1.93 g/dL であった。その後、継続投与期及び長期投与期で投与量を調整した結果、Hb 濃度上昇は持続し、Week 25 では全体で 9.21±1.60 g/dL、Week 53 では全体で 10.41±2.20 g/dL、Week 105 では全体で 13.29±0.94 g/dL、Week 157 では全体で 12.89±0.73 g/dL であった。なお、投与終了（中止）時では全体で 10.41±2.69 g/dL であった。

ベースライン時の好中球数は全体で 0.9106±0.4384×10^9/L であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1）。治験薬投与開始後、いずれの投与群でも血小板数は増加し、Week 9 では全体で 1.2347±0.6115×10^9/L であった。その後、継続投与期及び長期投与期で投与量を調整した結果、好中球数増加は持続し、Week 25 では全体で 1.2773±0.7083×10^9/L、Week 53 では全体で 1.6929±0.8589×10^9/L、Week 105 では全体で 1.8001±0.6307×10^9/L、Week 157 では全体で 2.0384±0.9761×10^9/L であった。なお、投与終了（中止）時では全体で 1.3731±0.8714×10^9/L であった。

以上のように、血小板数、Hb 濃度、好中球数はいずれも投与開始後上昇し、Week 157 まで持続した。

KR001 試験では、初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に、血小板反応を示した被験者の割合、血小板輸血から離脱した被験者の割合、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合を検討した。

投与群別の初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に血小板反応を示した被験者を Table 4.5.1-1 に示した。

初期用量評価期に血小板反応を示した被験者数及び割合は、1 μg/kg 群で 7 名中 3 名（42.9%）、3 μg/kg 群で 7 名中 3 名（42.9%）、6 μg/kg 群で 9 名中 6 名（66.7%）、10 μg/kg 群で 10 名中 10 名（100%）であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、1～6 μg/kg 群で血小板反応を示した被験者の割合は上昇した。Week 156 までに血小板反応を示した被験者数及び割合は、全体で 33 名中 29 名（87.9%）であった。

Table 4.5.1-1 投与群別の初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に血小板反応を示した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 µg/kg N = 7	3 µg/kg N = 7	6 µg/kg N = 9	10 µg/kg N = 10	TOTAL N = 33
Initial dose evaluation period	3 (42.9)	3 (42.9)	6 (66.7)	10 (100.0)	22 (66.7)
(95%CI)	(9.9,81.6)	(9.9,81.6)	(29.9,92.5)	(69.2,100.0)	(48.2,82.0)
Week 1 - Week 12	4 (57.1)	4 (57.1)	7 (77.8)	10 (100.0)	25 (75.8)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(18.4,90.1)	(40.0,97.2)	(69.2,100.0)	(57.7,88.9)
Week 1 - Week 16	4 (57.1)	4 (57.1)	7 (77.8)	10 (100.0)	25 (75.8)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(18.4,90.1)	(40.0,97.2)	(69.2,100.0)	(57.7,88.9)
Week 1 - Week 24	6 (85.7)	4 (57.1)	8 (88.9)	10 (100.0)	28 (84.8)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(18.4,90.1)	(51.8,99.7)	(69.2,100.0)	(68.1,94.9)
Week 1 - Week 52	6 (85.7)	5 (71.4)	8 (88.9)	10 (100.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(29.0,96.3)	(51.8,99.7)	(69.2,100.0)	(71.8,96.6)
Week 1 - Week 104	6 (85.7)	5 (71.4)	8 (88.9)	10 (100.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(29.0,96.3)	(51.8,99.7)	(69.2,100.0)	(71.8,96.6)
Week 1 - Week 156	6 (85.7)	5 (71.4)	8 (88.9)	10 (100.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(29.0,96.3)	(51.8,99.7)	(69.2,100.0)	(71.8,96.6)

The percentage (except for 95%CI) is shown in the parenthesis. The denominator of the percentage is based on all subjects in analysis set
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.2.1

投与群別の初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に血小板輸血から離脱した被験者を Table 4.5.1-2 に示した。

初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者数及び割合は、1 µg/kg 群で 7 名中 0 名（0%）、3 µg/kg 群で 7 名中 2 名（28.6%）、6 µg/kg 群で 9 名中 0 名（0%）、10 µg/kg 群で 10 名中 2 名（20.0%）であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、各群で血小板輸血から離脱した被験者の割合は上昇した。Week 156 までに血小板輸血から離脱した被験者数及び割合は、全体で 33 名中 13 名（39.4%）であった。

治験開始時に血小板輸血を行っていた被験者数は、1～10 µg/kg 群でそれぞれ 5 名、4 名、6 名、6 名であった。初期用量評価期にこれらの被験者を対象とした血小板輸血から離脱した被験者の割合は、1 µg/kg 群で 0%、3 µg/kg 群で 50.0%、6 µg/kg 群で 0%、10 µg/kg 群で 33.3%であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、各群で血小板輸血から離脱した被験者の割合は上昇した。Week 156 までに血小板輸血から離脱した被験者数の割合は、全体で 61.9%であり、10 µg/kg 群で 100%であった。

Table 4.5.1-2 投与群別の初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に血小板輸血から離脱した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7	3 μg/kg N = 7	6 μg/kg N = 9	10 μg/kg N = 10	TOTAL N = 33
For all subjects in the analysis set					
Initial dose evaluation period	0	2 (28.6)	0	2 (20.0)	4 (12.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(3.7,71.0)	(0.0,33.6)	(2.5,55.6)	(3.4,28.2)
Week 1 - Week 12	0	2 (28.6)	1 (11.1)	4 (40.0)	7 (21.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(3.7,71.0)	(0.3,48.2)	(12.2,73.8)	(9.0,38.9)
Week 1 - Week 16	0	2 (28.6)	2 (22.2)	4 (40.0)	8 (24.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(3.7,71.0)	(2.8,60.0)	(12.2,73.8)	(11.1,42.3)
Week 1 - Week 24	1 (14.3)	2 (28.6)	3 (33.3)	6 (60.0)	12 (36.4)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(3.7,71.0)	(7.5,70.1)	(26.2,87.8)	(20.4,54.9)
Week 1 - Week 52	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (33.3)	6 (60.0)	13 (39.4)
(95%CI)	(3.7,71.0)	(3.7,71.0)	(7.5,70.1)	(26.2,87.8)	(22.9,57.9)
Week 1 - Week 104	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (33.3)	6 (60.0)	13 (39.4)
(95%CI)	(3.7,71.0)	(3.7,71.0)	(7.5,70.1)	(26.2,87.8)	(22.9,57.9)
Week 1 - Week 156	2 (28.6)	2 (28.6)	3 (33.3)	6 (60.0)	13 (39.4)
(95%CI)	(3.7,71.0)	(3.7,71.0)	(7.5,70.1)	(26.2,87.8)	(22.9,57.9)
For subjects with transfusion					
The number of subjects with transfusion	5	4	6	6	21
Initial dose evaluation period	0	2 (50.0)	0	2 (33.3)	4 (19.0)
(95%CI)	(0.0,52.2)	(6.8,93.2)	(0.0,45.9)	(4.3,77.7)	(5.4,41.9)
Week 1 - Week 12	0	2 (50.0)	1 (16.7)	4 (66.7)	7 (33.3)
(95%CI)	(0.0,52.2)	(6.8,93.2)	(0.4,64.1)	(22.3,95.7)	(14.6,57.0)
Week 1 - Week 16	0	2 (50.0)	2 (33.3)	4 (66.7)	8 (38.1)
(95%CI)	(0.0,52.2)	(6.8,93.2)	(4.3,77.7)	(22.3,95.7)	(18.1,61.6)
Week 1 - Week 24	1 (20.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	12 (57.1)
(95%CI)	(0.5,71.6)	(6.8,93.2)	(11.8,88.2)	(54.1,100.0)	(34.0,78.2)
Week 1 - Week 52	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	13 (61.9)
(95%CI)	(5.3,85.3)	(6.8,93.2)	(11.8,88.2)	(54.1,100.0)	(38.4,81.9)
Week 1 - Week 104	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	13 (61.9)
(95%CI)	(5.3,85.3)	(6.8,93.2)	(11.8,88.2)	(54.1,100.0)	(38.4,81.9)
Week 1 - Week 156	2 (40.0)	2 (50.0)	3 (50.0)	6 (100.0)	13 (61.9)
(95%CI)	(5.3,85.3)	(6.8,93.2)	(11.8,88.2)	(54.1,100.0)	(38.4,81.9)

Subjects with transfusion: subjects receiving platelet transfusion as a pretreatment 8 weeks prior to the first AMG531 administration
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.3.1

投与群別の初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及び割合を Table 4.5.1-3 に示した。

初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及び割合は、1 μg/kg 群で 7 名中 1 名（14.3%）、3 μg/kg 群で 7 名中 4 名（57.1%）、6 μg/kg 群で 9 名中 5 名（55.6%）、10 μg/kg 群で 10 名中 7 名（70.0%）であった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、各群で赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合は上昇した。Week 156 までに赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及び割合は、全体で 33 名中 29 名（87.9%）であった。

Table 4.5.1-3 投与群別の初期用量評価期、Week 1～12、Week 1～16、Week 1～24、Week 1～52、Week 1～104、Week 1～156 の間に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7	3 μg/kg N = 7	6 μg/kg N = 9	10 μg/kg N = 10	TOTAL N = 33
Erythroid response and/or Neutrophil response					
Initial dose evaluation period	1 (14.3)	4 (57.1)	5 (55.6)	7 (70.0)	17 (51.5)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(18.4,90.1)	(21.2,86.3)	(34.8,93.3)	(33.5,69.2)
Week 1 - Week 12	1 (14.3)	5 (71.4)	7 (77.8)	7 (70.0)	20 (60.6)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(29.0,96.3)	(40.0,97.2)	(34.8,93.3)	(42.1,77.1)
Week 1 - Week 16	4 (57.1)	5 (71.4)	7 (77.8)	7 (70.0)	23 (69.7)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(29.0,96.3)	(40.0,97.2)	(34.8,93.3)	(51.3,84.4)
Week 1 - Week 24	7 (100.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (80.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(59.0,100.0)	(42.1,99.6)	(51.8,99.7)	(44.4,97.5)	(71.8,96.6)
Week 1 - Week 52	7 (100.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (80.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(59.0,100.0)	(42.1,99.6)	(51.8,99.7)	(44.4,97.5)	(71.8,96.6)
Week 1 - Week 104	7 (100.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (80.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(59.0,100.0)	(42.1,99.6)	(51.8,99.7)	(44.4,97.5)	(71.8,96.6)
Week 1 - Week 156	7 (100.0)	6 (85.7)	8 (88.9)	8 (80.0)	29 (87.9)
(95%CI)	(59.0,100.0)	(42.1,99.6)	(51.8,99.7)	(44.4,97.5)	(71.8,96.6)

The percentage (except for 95%CI) is shown in the parenthesis. The denominator of the percentage is based on all subjects in analysis set
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.4.1

KR001 試験において Week 157 までに三血球系反応を示した被験者を Table 4.5.1-4 に示した。

いずれの投与群においても初期用量評価期（Week 9 まで）に三血球系反応を示した被験者は認められなかった。その後、継続投与期及び長期投与期で血小板反応を指標に投与量を調整した結果、Week 17 以降に三血球系反応を示した被験者が認められ、Week 157 では 33 名中 5 名（15.2%）で三血球系反応が認められた。

また、一度でも三血球系反応を示した被験者は全体で 11 名であった。それらの被験者を対象とした三血球系反応を示すまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は 127.0 日（43, 288）であった。

なお、血小板数、Hb 濃度、好中球数はいずれも投与開始後上昇し、Week 157 まで持続した。

Table 4.5.1-4　投与群別の三血球系反応を示した被験者（PPS）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7	3 μg/kg N = 7	6 μg/kg N = 9	10 μg/kg N = 10	TOTAL N = 33
Not applicable	3	2	4	3	12
Week 9	0	0	0	0	0
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(0.0,33.6)	(0.0,30.8)	(0.0,10.6)
Discontinued by Week 9 or missing	0	0	0	0	0
Week 13	0	0	0	0	0
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(0.0,33.6)	(0.0,30.8)	(0.0,10.6)
Discontinued by Week 13 or missing	0	0	1 (11.1)	0	1 (3.0)
Week 17	0	1 (14.3)	0	0	1 (3.0)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(0.0,33.6)	(0.0,30.8)	(0.1,15.8)
Discontinued by Week 17 or missing	0	0	0	0	0
Week 25	1 (14.3)	1 (14.3)	1 (11.1)	1 (10.0)	4 (12.1)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(0.4,57.9)	(0.3,48.2)	(0.3,44.5)	(3.4,28.2)
Discontinued by Week 25 or missing	0	0	0	0	0
Week 27	0	1 (14.3)	2 (22.2)	0	3 (9.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(2.8,60.0)	(0.0,30.8)	(1.9,24.3)
Discontinued by Week 27 or missing	0	0	0	0	0
Week 53	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (10.0)	5 (15.2)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(0.4,57.9)	(2.8,60.0)	(0.3,44.5)	(5.1,31.9)
Discontinued by Week 53 or missing	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (44.4)	4 (40.0)	15 (45.5)
Week 105	1 (14.3)	1 (14.3)	2 (22.2)	1 (10.0)	5 (15.2)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(0.4,57.9)	(2.8,60.0)	(0.3,44.5)	(5.1,31.9)
Discontinued by Week 105 or missing	5 (71.4)	6 (85.7)	5 (55.6)	7 (70.0)	23 (69.7)
Week 157	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (33.3)	0	5 (15.2)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(0.4,57.9)	(7.5,70.1)	(0.0,30.8)	(5.1,31.9)
Discontinued by Week 157 or missing	5 (71.4)	6 (85.7)	5 (55.6)	7 (70.0)	23 (69.7)

The percentage (except for 95%CI) is shown in the parenthesis. The denominator of the percentage is based on all subjects in analysis set
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.11.1

4.5.2　効果の持続性及び耐薬性

「4.5.1 長期投与時の有効性」に示したように、血小板数、Hb 濃度、好中球数はいずれも投与開始後上昇し、Week 157 まで持続し、血小板反応を示した被験者の割合、血小板輸血から離脱した被験者の割合、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合、Week 157 までに三血球系反応を示した被験者の割合のいずれについても、投与の継続によって上昇した。

また、「4.4.2 血小板反応／血液学的反応を示した期間、血小板反応／血液学的反応を示すまでの期間」に示したように、KR001 試験で血小板反応を示した期間の中央値（最小値, 最大値）は全体で 77.0 日（5, 959）であった。

以上のように、血小板数、Hb 濃度、好中球数はいずれも投与開始後上昇し、Week 157 まで持続した。また、血小板反応を示した被検者では、長期間血小板反応を維持した。このことから、AMG531 を AA 患者に長期投与した際に耐薬性が生じる可能性は低いと考えられた。

4.6　用法及び用量の設定

AMG531 の AA 患者に対する有効性は、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験（KR001 試験）及び ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験（002 試験）で検討した。

KR001 試験では、AMG531 を 1、3、6、10 μg/kg のいずれかの用量で週 1 回 SC 投与を開始し、Week 8 までの初期用量評価期では用量調整（増量又は減量）は認めず、Week 9 及び初期用量評価期の有効性の成績から AMG531 の推奨治療開始用量を決定した。

本試験では、有効性の主要評価項目を Week 9 に血小板反応（Table 4.1.1-1）を示した被験者の割合とし、副次評価項目として初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合、三血球系反応を示した被験者の割合も検討した。その結果、Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、投与量の増加に伴って上昇し、1 及び 3 µg/kg 群で 0%、6 µg/kg 群で 33.3%、10 µg/kg 群で 70.0%であった（Table 4.4.1-1）。また、初期用量評価期に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合も投与量の増加に伴って上昇し、1 µg/kg 群で 14.3%、3 µg/kg 群で 57.1%、6 µg/kg 群で 55.6%、10 µg/kg 群で 70.0%であった（Table 4.4.1-2）。ただし、いずれの投与群においても Week 9 に三血球系反応を示した被験者は認められなかった。KR001 試験の結果より、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する AA 患者に AMG531 10 µg/kg を週 1 回 SC 投与したときに、初期用量評価期で顕著な血小板反応、赤血球反応及び／又は好中球反応を示すことが明らかになった。また、投与群間で安全性に大きな差はなかったことから 10 µg/kg を 002 試験の AMG531 の推奨治療開始用量とした。

002 試験では、KR001 試験で推奨された開始用量（10 µg/kg）で、AMG531 の週 1 回 SC 投与を開始し、5 週後より血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、用量を 5、10、15、20 µg/kg で適宜調整した。KR001 試験で韓国人 AA 患者を対象に得られた AMG531 の推奨治療開始用量に従って 002 試験を開始する前に、医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#[redacted]）及び医薬品追加相談（オーファン以外）（#[redacted]）を実施した。当該相談では、独立行政法人医薬品医療機器総合機構より韓国人を対象とした KR001 試験を本邦における[redacted]ためには、002 試験を日本及び韓国の国際共同治験として実施し、日本人及び韓国人における有効性、安全性、PK 成績等について[redacted]が確認さ[redacted]、かつ KR001 試験及び 002 試験において[redacted]必要があるとの助言を得た。また、KR001 試験より求められた[redacted]に基づいて AMG531 の[redacted]の妥当性については、002 試験で日本人及び韓国人 AA 患者の[redacted]を考察した上で、[redacted]確認することが求められた。これらを踏まえ、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない血小板減少症を有する日本人及び韓国人 AA 患者を対象に AMG531 の有効性、安全性、PK を検討する 002 試験を実施した。

002 試験では、日本人 24 名及び韓国人 7 名が登録され、治験薬が投与された。日本人と韓国人で差がある人口統計学的及び他の基準値の特性が認められたが、被験者数が少なく、試験結果への影響は判断できなかった（Table 4.2-2）。002 試験では有効性の主要評価項目を Week 27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合とした。Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、日本人で 79.2%（95%CI; 57.8, 92.9）、韓国人で 100%（95%CI; 59.0, 100）であり、いずれにおいても、血液学的反応が認められた被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った（Table 4.2-3）。また、副次評価項目として、投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合（Table 4.2-4）、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間（Table 4.2-5）、初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者での血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者の割合（Table 4.2-6）、Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合（Table 4.2-7）を評価した。その結果、いずれの副次評価項目についても、日本人被験者及び韓国人被験者における有効性が確認され、日本人被験者及び韓国人被験者で、AMG531 の有効性に顕著な差がないことが示された。また、安全性も確認された（2.7.4 2.1 1）ことから、日本人被験者及び韓国人被験者で、AMG531 の有効性及

び安全性プロファイルに顕著な差がないことが認められ、試験結果の一貫性が確認された。更に、日本人と韓国人の間で PK に顕著な差がないことが示された（2.7.2 3.3）。このことから、KR001 試験より求められた推奨用量に基づいて 002 試験の初回用量を設定したことの妥当性、002 試験の結果より日本人及び韓国人における AMG531 の初回用量を設定することの妥当性が確認された。

002 試験で有効性の主要評価項目とした Week 27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合は、全体で 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）であり、被験者の割合の 95%CI の下限値は、あらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った（Table 4.4.1-3）。また、副次評価項目とした投与期間終了時検査（Week 53）時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合は、80.6%（95%CI; 62.5, 92.5）であった（Table 4.4.1-4）。更に、追加解析した Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球系反応を示した被験者の割合はそれぞれ 25.8%及び 38.7%であった（Table 4.4.1-6）。治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Kaplan-Meier 法により算出したところ、中央値は 37.0 日（95%CI; 36.0, 44.0）であった（Table 4.4.2-2）。初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者（15 名）で、Week 27 までに血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者の割合は、80.0%（95%CI; 51.9, 95.7）であった（Table 4.4.3-2）。また、Week 27 から Week 53 までに新たに血小板輸血の離脱又は減少を示した被験者は認められなかった。Week 27 時点に血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、74.2%（95%CI; 55.4, 88.1）、38.7%（95%CI; 21.8, 57.8）、投与期間終了時検査（Week 53）時点ではそれぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、67.7%（95%CI; 48.6, 83.3）、48.4%（95%CI; 30.2, 66.9）であった（Table 4.4.1-5）。

002 試験では、主要評価項目について、年齢別、性別、ベースライン時の血小板数別、AA 重症度別、ATG 治療歴の有無別、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別、Day 1 時点に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別の解析を実施した。その結果、すべての部分集団で、Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に顕著な差は認められず、いずれも被験者の割合の 95%CI の下限値はあらかじめ設定した閾値割合である 15%を上回った。

002 試験の結果より、ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者に、KR001 試験で推奨された 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。

以上の結果より、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者に対する AMG531 の用法・用量を以下のように設定した。

【用法・用量】

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。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価の計画

5.1.1 安全性評価対象となった臨床試験の概略（2.7.4 1.1.1）

AA 患者に対する AMG531 の安全性は KR001 試験及び 002 試験の 2 試験で評価し、いずれも評価資料として使用した。

KR001 試験は、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人 AA 患者を対象とした第 II 相多施設共同非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験として実施した。

002 試験は、ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない日本人及び韓国人 AA 患者を対象とした第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験及び延長投与試験として実施した。なお、002 試験を 2018 年 6 月 5 日にデータカットオフし、投与継続被験者では追跡期間終了時検査（Week 56）まで、途中で中止した被験者では中止までの安全性成績をまとめた。

5.1.2 安全性の評価方法

有害事象の定義、収集方法、使用した有害事象の辞書及び解析方法の詳細は 2.7.4 1.1.2 に示した。

1）安全性解析対象集団

いずれの試験も、登録被験者のうち、治験薬の投与を 1 度も受けていない被験者を除いた安全性解析対象集団を対象に安全性の解析を実施した。

2）安全性評価項目

KR001 試験及び 002 試験では、医師の診察（自覚症状及び他覚所見）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、血中鉄関連パラメータ測定、血液凝固線溶系検査）、バイタルサインの測定（血圧、脈拍数、体温）、体重、12 誘導心電図検査、MDS 又は AML への移行調査、骨髄検査（骨髄穿刺及び骨髄生検）、抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体検査等を実施した。

KR001 試験では「Certain」、「Probable」、「Possible」と判定された有害事象を副作用とし、002 試験では「関連あり（Related）」又は「どちらとも言えない（Possibly）」と判定された有害事象を副作用とした。

また、重篤な有害事象のうち、転帰が「死亡」とされた有害事象を「死亡に至った有害事象」、「死亡」以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象をそれぞれ「死亡に至った副作用」及び「その他の重篤な副作用」と定義した。KR001 試験では、治験薬の処置が、「増量、減量、中断（休薬）、中止」であった非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「他の重要な副作用」と定義した。002 試験では、治験薬の処置が、「中止、休薬、減量」であった非重篤な有害事象を「他の重要な有害事象」とし、そのうち治験薬との因果関係が否定できない事象を「他の重要な副作用」と定義した。

すべての有害事象名及び副作用名は MedDRA における下層語（LLT）へ読み替え、対応する MedDRA における基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）とともに表示した。MedDRA Version 20.1（日本語表記は MedDRA/J Version 20.1）をもとに集計した。同一被験者で同一 SOC、同一 PT

の有害事象又は副作用を複数件認めた場合の発現被験者数は 1 名として扱った。重症度別の集計では、CTCAE v4.0 基準で Grade が最も重いものを採用した。

3）安全性併合解析

KR001 試験及び 002 試験では、試験対象集団はほぼ同じであるが、開始用量、用量調整方法、用量間隔等の試験デザインが異なるため、両試験の結果を併合して安全性を評価することはしなかった。

4）部分集団解析

002 試験では、有害事象の発現状況の集計について、以下の部分集団解析を行った。

1） 人口統計学的特性別
- 性別（男性、女性）
- 年齢別（65 歳未満、65 歳以上）

2） ベースライン時の疾患特性別
- AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）
- ATG 治療歴の有無別
- タンパク同化ステロイド治療歴の有無別
- Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別

5）リスク評価

AA 患者における AMG531 のリスク評価項目を Table 5.1.2-1 に示した。

本申請では、臨床的に注目すべき有害事象として、血栓塞栓症関連事象、血液悪性腫瘍関連事象、血小板減少症関連事象、出血関連事象、過敏症関連事象を包括的に評価した。これらには、TPO 製剤に典型的なリスク、AMG531 のような生物学的製剤投与と関連するリスク等が含まれる。これらの注目すべき有害事象は、有害事象全体と同様の手法を用いて解析した。また、現行添付文書に記載されている使用上の注意を踏まえ、骨髄線維化関連事象、血小板数増加関連事象、AMG531 又は TPO に対する中和抗体を評価した。

Table 5.1.2-1 AA 患者における AMG531 のリスク評価項目

リスク評価項目	検索方法
血栓塞栓症関連事象	SMQ 動脈の塞栓および血栓,、静脈の塞栓および血栓、血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓：すべて狭域 Embolic and thrombotic events, arterial (SMQ Code: 20000082 and Narrow) Embolic and thrombotic events, venous (SMQ Code: 20000084 and Narrow) Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mixed arterial and venous (SMQ Code: 20000083 and Narrow)
血液悪性腫瘍関連事象	SMQ：血液学的悪性腫瘍（広域） Haematological malignant tumours (SMQ Code: 20000227)
血小板減少症関連事象	SMQ：造血障害による血小板減少症（広域） Haematopoietic thrombocytopenia (SMQ Code: 20000031)

Table 5.1.2-1　AA 患者における AMG531 のリスク評価項目 (Continued)

リスク評価項目	検索方法
出血関連事象	SMQ：出血関連臨床検査用語、出血関連用語（臨床検査用語を除く） Haemorrhage laboratory terms (SMQ Code: 20000040) Haemorrhage terms (excl laboratory terms) (SMQ Code: 20000039)
過敏症関連事象	SMQ: 過敏症（狭域） Hypersensitivity (SMQ Code: 20000214 and Narrow)
骨髄線維化関連事象	PT：レチクリン増加、骨髄レチクリン線維症、骨髄線維症 染色体検査
血小板数増加関連事象	PT：血小板数増加、血小板増加症
AMG531 又は TPO に対する中和抗体	中和抗体産生

5.2　動物における毒性学的情報及び製品の品質に関連する情報（1.13.1.3）

2010 年 3 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果で製造販売承認申請以降、動物を用いた試験は実施していない。

5.3　安全性解析対象集団の特徴及び曝露の程度

5.3.1　主な組み入れ基準

1）対象被験者

KR001 試験では免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する成人韓国人 AA 患者を対象とし、002 試験では免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない成人日本人又は韓国人 AA 患者を対象とした。

2）選択基準

KR001 試験及び 002 試験に共通する主要な選択基準を Table 5.3.1-1 に示した。

両試験では、同意、診断、血小板数、臨床検査値、健康状態については共通の選択基準を設けた。年齢については、両試験とも成人に該当する年齢以上の患者を対象とした。治療歴については、002 試験では ATG が適用とならない患者も対象とした。

Table 5.3.1-1　KR001 試験及び 002 試験に共通する主要な選択基準

同意	治験参加について本人より自由意思による文書同意が得られている患者
年齢	同意取得時の年齢が 19 歳以上の患者（KR001 試験） 同意取得日の年齢が日本人は 20 歳以上、韓国人は 19 歳以上の患者（002 試験）
診断	細胞学的検査（血液検査）、骨髄検査等により AA の確定診断がなされている患者
治療歴	• 免疫抑制療法に対し不応な患者（KR001 試験） • 1 コース以上のウマ又はウサギ由来の ATG と CsA との併用療法を以前に受けたことのある患者（KR001 試験） • ウマ若しくはウサギの ATG を含む免疫抑制療法を 1 コース以上実施したにもかかわらず不応であった患者、又は CsA に不応であり、かつ ATG が適用とならない患者（002 試験）
血小板数	血小板数≤30×10^9/L の血小板減少症の患者
臨床検査値	事前検査時に以下の基準をすべて満たす患者 総ビリルビン：施設基準値上限の 1.5 倍未満 ALT 及び AST：施設基準値上限の 3 倍未満 クレアチニン：2.0 mg/dL 以下
健康状態	米国東海岸癌研究グループ（ECOG）の PS が 2 以下の患者

2）除外基準

KR001 試験及び 002 試験に共通する主要な除外基準を Table 5.3.1-2 に示した。

両試験では、ほぼ共通の除外基準を設けた。骨髄状態については、共通で骨髄レチクリンが Grade 2 以上の患者を除外し、002 試験では骨髄中の芽球比率が 2%超の患者又は骨髄細胞の染色体検査で異常が認められた患者も除外した。また、002 試験では、治験薬投与 6 ヵ月以上前から CsA 又はタンパク同化ステロイドが投与されている患者のうち、事前検査時の血球数が安定しており、かつ治験薬投与 6 週間前から治験薬投与中に同一の用法・用量で投与を継続する予定の患者は登録可能とした。

Table 5.3.1-2 KR001 試験及び 002 試験に共通する主要な除外基準

感染症	• 適切な治療に対し反応しない活動性の感染症を有している患者 • 抗 HIV 抗体が陽性の患者、（002 試験のみ）HBs 抗原及び HCV-RNA が陽性の患者
骨髄状態	• 骨髄レチクリンが Grade 2 以上の患者 • 骨髄中の芽球比率が 2%超の患者（002 試験） • 骨髄細胞の染色体検査で異常が認められた患者（002 試験）
悪性腫瘍	診断から 1 年を超えて経過し、かつ根治を目的として外科的に治療された局所性の腫瘍以外の、活動性の悪性腫瘍を過去に有した又は現在有する患者（基底細胞癌又は登録前 12 ヵ月以上みかけの治癒が得られている外科的に切除された子宮頚部上皮内癌、及び治療なしで登録前 5 年以上の無病期間があるその他のがん患者は適格とする）
既往歴・合併症	• 臨床的に重大な心臓病を有する患者（New York Heart Association の分類でクラス III 又は IV に分類される心臓病、不安定狭心症、登録前 6 ヵ月以内の心筋梗塞、血管形成術若しくはステント留置を 6 ヵ月以内に受けている心臓病又は臨床的に重大な不整脈）及びコントロール不能な高血圧を有する患者 • 登録前 1 年以内に動脈又は静脈内血栓を有する患者 • その他の原因による血小板減少症を有する患者（例として、MDS、特発性血小板減少性紫斑病、肝硬変） • AML 又は慢性骨髄単球性白血病の患者 • 溶血を主症状とする発作性夜間ヘモグロビン尿症を併発している患者（溶血を主症状とするとは、LDH >1.5×施設基準値上限とする） • コントロールされていない糖尿病を有する患者
前治療歴	• 治験薬投与開始前 16 週以内に他の治験薬を投与された患者 • ATG 又は ATG+CsA を治験薬投与前 6 ヵ月以内に投与された患者 • CsA、タンパク同化ステロイド等の AA に対する治療薬を治験薬投与前 6 週間以内に投与された患者 （002 試験のみ）治験薬投与 6 ヵ月以上前から CsA 又はタンパク同化ステロイドが投与されている患者については、事前検査時の血球数が安定しており、かつ治験薬投与 6 週間前から治験薬投与中に同一の用法・用量で投与を継続する予定の患者は登録可能とする。 • PEG-rHuMGDF、組換えヒト TPO、AMG531、その他の TPO 受容体作動薬を投与されたことのある患者
妊娠	授乳中若しくは妊娠中の女性患者、又は経口避妊薬を使用する意思のない若しくは避妊する意思のない妊娠可能な女性患者
その他	• 1 年以内に造血幹細胞移植が予定されている患者 • 大腸菌由来組換えタンパク質に対する過敏症を有する患者

5.3.2 曝露の状況（2.7.4 1.2.2）

5.3.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験では、AMG531 の曝露期間（週）の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 53.10 週（1.1, 156.1 週）であり、平均 1 週間投与量の中央値は 12.80 μg/kg/week（2.7, 18.2 μg/kg/week）、最大用量の中央値は 20.0 μg/kg（3, 20 μg/kg）、総投与量の中央値は 747.0 μg/kg（3, 2740 μg/kg）であった（2.7.4 Table 1.2.2.1-1）。

5.3.2.2 002 試験

002 試験ではデータカットオフ時点で、AMG531 の曝露期間（週）の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 52.10 週（16.0, 52.6 週）であり、平均 1 週間投与量の中央値は 16.30 μg/kg/week（3.1, 18.8 μg/kg/week）、最大用量の中央値は 20.0 μg/kg（10, 20 μg/kg）、総投与量の中央値は 790.0 μg/kg（160, 980 μg/kg）であった。

本試験では、日本人被験者 24 名、韓国人被験者 7 名に治験薬が投与された。データカットオフ時点で、AMG531 の曝露期間（週）の中央値は日本人被験者が 52.10 週（16.0, 52.4 週）、韓国人被験者が 52.60 週（52.1, 52.6 週）であり、両者は同様であった。平均 1 週間投与量の中央値は日本人被験者が 16.10 μg/kg/week（3.1, 18.8 μg/kg/week）、韓国人被験者が 18.30 μg/kg/week（5.4, 18.6 μg/kg/week）であった。最大用量の中央値は日本人被験者、韓国人被験者ともに 20.0 μg/kg（10, 20 μg/kg）であった。総投与量の中央値は日本人被験者が 777.5 μg/kg（160, 980 μg/kg）、韓国人被験者が 960.0 μg/kg（280, 980 μg/kg）であった（2.7.4 Table 1.2.2.2-1）。

5.3.3 人口統計学的特性及びその他の特性（2.7.4 1.3）

5.3.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

被験者全体では、性別は、35 名中 18 名（51.4%）が女性、17 名（48.6%）が男性と同様であった。治験参加同意取得日の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 49 歳（28, 76 歳）であり、65 歳以上は 2 名（5.7%）、65 歳未満が 33 名（94.3%）であった。

ベースラインの疾患特性について、AA の重症度は Severe が 17 名（48.6%）、Very severe が 2 名（5.7%）であった。ベースラインの血小板数、ヘモグロビン値、好中球数の中央値は、それぞれ 7.5×10^9/L、6.80 g/dL、0.8507×10^9/L であった。また、ベースライン時点で 22 名（62.9%）が血小板輸血依存、29 名（82.9%）が赤血球輸血依存であった。35 名すべての被験者が何らかの AA 治療を受けており、AA の治療として ATG が 35 名（100.0%）、CsA が 35 名（100.0%）であった。すべての被験者が ATG による治療を 1 又は 2 回受けており、ATG の最終投与からの期間の中央値は 78.35 月（6.9, 263.7 月）であった（2.7.4 Table 1.3.1-1）。

5.3.3.2 002 試験（5.3.5.2-2）

被験者全体では、性別は、31 名中 22 名（71.0%）が女性、9 名（29.0%）が男性と女性の方が多かった。治験参加同意取得日の年齢の中央値（最小値, 最大値）は 46.0 歳（20, 78 歳）であり、65 歳以上は 3 名（9.7%）、65 歳以下が 28 名（90.3%）であった。また、登録時の体重の中央値は 61.10 kg（46.5, 89.7 kg）であった。

安全性解析対象集団におけるベースラインの疾患特性について、AA の重症度は stage 4 以上が 13 名（41.9%）と stage 3 以下の 18 名（58.1%）と同様であった。ベースラインの血小板数、

ヘモグロビン値、好中球数の中央値は、それぞれ 14.0×10^9/L、7.05 g/dL、0.8670×10^9/L であった。また、ベースライン時点で 15 名（48.4%）が血小板輸血依存、20 名（64.5%）が赤血球輸血依存であった。31 名すべての被験者が何らかの AA 治療を受けており、AA の治療として ATG が 22 名（71.0%）、CsA が 30 名（96.8%）であった。本試験では、AA 治療薬である CsA 又はタンパク同化ステロイドはスクリーニング時点で治験薬投与開始 6 ヵ月以上前から投与されている被験者に対し、治験薬投与 6 週前から同一の用法・用量で投与されており、かつ治験薬投与中も同じ用法・用量で継続使用される場合に限り、被験者の安全性を考慮して併用可能薬とした。Day 1 時点に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイドを投与した被験者は 20 名（64.5%）、投与しなかった被験者は 11 名（35.5%）であった。

人種別において、性別では日本人被験者集団及び韓国人被験者集団の順（以下同様）に、女性が 18 名（75.0%）及び 4 名（57.1%）、男性が 6 名（25.0%）及び 3 名（42.9%）であり、韓国人被験者集団の男性の割合が高かった。年齢の中央値は 47.5 歳（28, 78 歳）及び 45.0 歳（20, 57 歳）であり、65 歳以上は 3 名（12.5%）及び 0 名、65 歳以下が 21 名（87.5%）及び 7 名（100.0%）であり、韓国人被験者では 65 歳以上の被験者はいなかった。登録時の体重の中央値は 58.50 kg（46.5, 89.7 kg）及び 62.40 kg（51.7, 71.0 kg）と同様であった。

安全性解析対象集団におけるベースラインの疾患特性について、AA の重症度は日本人被験者集団及び韓国人被験者集団の順（以下同様）に stage 4 以上が 11 名（45.8%）及び 2 名（28.6%）、stage 3 以下が 13 名（54.2%）及び 5 名（71.4%）で、韓国人被験者では重症度が stage 5 の被験者はおらず、日本人被験者で重症度が stage 4 以上の被験者の割合が高かった。ベースラインの血小板数、ヘモグロビン値、好中球数の中央値は，それぞれ 14.0×10^9/L、7.60 g/dL、0.9655×10^9/L 及び 12.0×10^9/L、6.45 g/dL、0.8260×10^9/L であった。また、ベースライン時点で 12 名（50.0%）及び 3 名（42.9%）が血小板輸血依存、14 名（58.3%）及び 6 名（85.7%）が赤血球輸血依存であった。いずれの被験者も何らかの AA 治療を受けており、AA の治療として ATG 及び CsA が、それぞれ 17 名（70.8%）及び 23 名（95.8%）、5 名（71.4%）及び 7 名（100.0%）であり、同様であった。Day 1 時点に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイドを投与した被験者は 19 名（79.2%）及び 1 名（14.3%）、投与しなかった被験者は 5 名（20.8%）及び 6 名（85.7%）であった（2.7.4 Table 1.3.2-1）。

5.4 有害事象

KR001 試験における有害事象及び副作用の発現状況を、各投与群別（1、3、6、10 μg/kg 群）及び全体で示した。治験薬投与開始（Week 1）から Week 8 までの初期用量評価期は、投与群別の有害事象及び副作用の発現状況で評価し、試験期間全体は、全体の有害事象及び副作用の発現状況で評価した。

002 試験では、有害事象及び副作用の発現状況を国別（日本、韓国）及び全体で示した。日本及び韓国の被験者における安全性の類似性の検討を、国別の有害事象及び副作用の発現状況で評価した上で、5.4.2 以降は全体の有害事象及び副作用の発現状況で評価した。

結果の記載に先立ち、「韓国人を対象とした KR001 試験を本邦における臨床データパッケージの一部として外挿するためには、ICH E5 ガイドラインに基づき適切なブリッジング戦略をとる必要がある」との機構見解に従って実施した 002 試験での日本人と韓国人における安全性の類似性を確認した。

5.4.1 日本人被験者及び韓国人被験者における安全性の類似性の検討（002 試験）（2.7.4 2.1 1））

（1）試験対象集団の比較

日本人では、同意を取得した 39 名のうち、24 名が登録され、すべての被験者に治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、3 名が Week 27 までに治験を中止したため、21 名が Week 27 の評価を完了した。Week 27 以降、Week 53 までに 1 名が治験を中止し、20 名が Week 53 まで完了した。

韓国人では、同意を取得した 7 名すべてが登録され、治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、すべての被験者が Week 27 の評価を完了した。Week 27 以降、Week 53 までに治験を中止した被験者は認められず、7 名が Week 53 まで完了した（2.7.4 Table 2.1-1）。

性別は、日本人及び韓国人の順（以下同様）に女性が多くそれぞれ 75.0%及び 57.1%であった。年齢はそれぞれ 47.6 歳（平均値、以下同様）及び 38.4 歳と日本人でやや高く、65 歳以上の被験者は日本人のみに 3 名（12.5%）認められた。体重及び BMI に、日本人と韓国人で差は認められなかった。

ベースライン時の血小板数、Hb 濃度、好中球数の平均値は日本人と韓国人で顕著な差はないものの、日本人で若干高い傾向が認められた。AA の重症度は stage 3 以下が 54.2%及び 71.4%、stage 4 以上が 45.8%及び 28.6%で、日本人 4 名（16.7%）の重症度は stage 5 であり、日本人で重症の被験者が多い傾向が認められた。

日本人及び韓国人ともに、すべての被験者で AA 治療歴を有していた。治療内容及び ATG 治療回数に日本人と韓国人で差は認められなかったが、ATG 治療から治験薬開始（Day 1）までの期間はそれぞれ 48.03 ヵ月及び 80.10 ヵ月と、韓国人で長い傾向にあった。血小板輸血歴に日本人と韓国人で差は認められなかったが、赤血球輸血歴はそれぞれ 58.3%及び 85.7%に認められ、韓国人で割合が高い傾向にあった。なお、Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイドの投与を受けていた被験者はそれぞれ 79.2%及び 14.3%であり、日本人で割合が高かった。なお、日本人及び韓国人ともに、すべての被験者でパフォーマンスステータス（PS）は 0 又は 1 であった（2.7.4 Table 2.1-2）。

以上のように、日本人と韓国人で年齢、AA 重症度、ATG 治療から治験薬開始（Day 1）までの期間、赤血球輸血歴、Day 1 での CsA 又はタンパク同化ステロイド投与を受けていた被験者に若干の差が認められたが、いずれも顕著な差ではなく、試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

（2）安全性の類似性

有害事象は日本人被験者で 24 名中 23 名（95.8%）、韓国人被験者で 7 名中 6 名（85.7%）に発現し、副作用それぞれ 16 名（66.7%）及び 1 名（14.3%）に発現した。

重症度が Grade 3 以上の有害事象及び副作用は、日本人被験者で 6 名（25.0%）及び 3 名（12.5%）に発現し、韓国人被験者では発現しなかった（2.7.4 Table 7-12、2.7.4 Table 7-13）。

本試験では、死亡に至った有害事象は発現しなかった。

その他の重篤な有害事象は、日本人被験者 2 名（8.3%）に発現し、治験薬との因果関係は否定された。韓国人被験者では発現しなかった。

他の重要な有害事象は、日本人被験者 1 名（4.2%）及び韓国人被験者 1 名（14.3%）に発現し、いずれも副作用と判断された（2.7.4 Table 2.1-3）。

有害事象別では、日本人被験者で「上咽頭炎」が最も多く 9 名（37.5%）に発現した。次いで、「上気道感染」が 7 名（29.2%）、「発熱」及び「頭痛」が各 5 名（20.8%）に発現した。韓国人被験者では、「上咽頭炎」が最も多く 4 名（57.1%）に発現し、次いで「蕁麻疹」が 2 名（28.6%）に発現した（2.7.4 Table 7-7、2.7.4 Table 7-8）。

有害事象の SOC 別では、日本人被験者で「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 16 名（66.7%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 11 名（45.8%）、「臨床検査」及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が各 10 名（41.7%）に発現した。韓国人被験者では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 6 名（85.7%）に発現した。次いで、「胃腸障害」、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が各 2 名（28.6%）に発現した（2.7.4 Table 7-7）。

副作用の事象別では、日本人被験者で「頭痛」及び「筋痙縮」が最も多く各 4 名（16.7%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ」、「フィブリン D ダイマー増加」、「倦怠感」、「四肢痛」が各 2 名（8.3%）に発現した。韓国人被験者では、「血小板数増加」が 1 名（14.3%）に発現したのみであった（2.7.4 Table 7-9、2.7.4 Table 7-10）。

副作用の SOC 別では、日本人被験者で「神経系障害」に属する事象が最も多く 6 名（25.0%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が各 5 名（20.8%）に発現した。韓国人被験者では、「臨床検査」に属する事象が 1 名（14.3%）に発現した（2.7.4 Table 7-9）。

（3）まとめ

有害事象の発現状況に日本人被験者と韓国人被験者で違いは認められなかった。また、Grade 3 以上の有害事象及び副作用、その他の重篤な有害事象は日本人被験者のみで発現したが、いずれも 1 名に認められたのみであった。有害事象別では、日本人被験者及び韓国人被験者でいずれも「上咽頭炎」が最も多く発現し、SOC 別でも「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く発現した。

このように、日本人被験者と韓国人被験者では顕著な民族差はなく、いずれの被験者においても安全性が確認された。

5.4.2 比較的よく見られる有害事象及び副作用（2.7.4 2.1.1）

本資料では、KR001 試験はいずれかの投与群で 2 名以上の被験者で発現した有害事象及び副作用を、それぞれ比較的よく見られる有害事象及び比較的よく見られる副作用と定義した。002 試験では日本被験者又は韓国被験者のいずれかで 2 名以上の被験者で発現した有害事象及び副作用を、それぞれ比較的よく見られる有害事象及び比較的よく見られる副作用と定義した。

5.4.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

1）初期用量評価期（Week 1～8）

初期用量評価期における有害事象は、1 μg/kg 群で 7 名中 3 名（42.9%）、3 μg/kg 群で 9 名中 5 名（55.6%）、6 μg/kg 群で 9 名中 7 名（77.8%）、10 μg/kg 群で 10 名中 4 名（40.0%）に発現した（2.7.4 Table 7-1）。事象別では、すべての投与群で発現した事象は認められなかった。投与群別で 2 名以上に発現した事象は、1 μg/kg 群で「輸血反応」が 2 名（28.6%）、3 μg/kg 群で「疲労」及び「筋肉痛」が各 2 名（22.2%）、6 μg/kg 群で「疲労」が 3 名（33.3%）、「筋肉痛」

及び「不眠症」が各 2 名（22.2%）であった。10 μg/kg 群では 2 名以上に発現した比較的よく見られる有害事象は認められなかった（2.7.4 Table 2.1.1.1.1-1）。

初期用量評価期における副作用は、3 μg/kg 群で 2 名（22.2%）に発現し、事象別では「筋肉痛」が 2 名（22.2%）及び「疲労」が 1 名（11.1%）に発現した。また、6 μg/kg 群で 1 名（11.1%）に「筋肉痛」、「疲労」、「浮動性めまい」が発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.1-2）。

2）試験期間全体（Week 1～156）

試験期間全体で、有害事象は 35 名中 32 名（91.4%）に発現した（2.7.4 Table 7-3）。

事象別では、「上気道感染」が最も多く 16 名（45.7%）に発現した。次いで、「疲労」が 8 名（22.9%）、「輸血反応」が 7 名（20.0%）、「筋肉痛」が 6 名（17.1%）、「消化不良」及び「蕁麻疹」が各 4 名（11.4%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.1-3）。

試験期間全体における副作用は 35 名中 3 名（8.6%）に発現した。なお、副作用はいずれも初期用量評価期に発現した。

事象別では、「筋肉痛」が最も多く 3 名（8.6%）に発現した。その他、「疲労」が 2 名（5.7%）及び「浮動性めまい」が 1 名（2.9%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.1-4）。

試験期間全体では、最悪重症度が Grade 3 以上の有害事象は全体で 35 名中 17 名（48.6%）に発現した。比較的よく見られる有害事象のうち、最悪重症度が Grade 3 以上の事象は「輸血反応」が最も多く 7 名（20.0%）に発現し、次いで、「紫斑」が 2 名（5.7%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.2.1-1）。最悪重症度が Grade 5 の有害事象として 3 μg/kg 群の 1 名に「敗血症」が発現し、Grade 4 の有害事象として 10 μg/kg 群の 1 名に「輸血反応」が発現した。これら最悪重症度が Grade 3 以上の有害事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2）。

5.4.2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

有害事象は全体で 31 名中 29 名（93.5%）に発現した（2.7.4 Table 7-7）。

事象別では、「上咽頭炎」が最も多く 13 名（41.9%）に発現した。次いで「上気道感染」が 8 名（25.8%）、「発熱」が 6 名（19.4%）、「頭痛」が 5 名（16.1%）、「下痢」及び「筋痙縮」が各 4 名（12.9%）、「上腹部痛」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「背部痛」、「インフルエンザ」、「倦怠感」、「四肢痛」、「口腔咽頭痛」、「挫傷」が各 3 名（9.7%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.2-1）。

副作用は全体で 31 名中 17 名（54.8%）に発現した（2.7.4 Table 7-9）。

事象別では、「頭痛」及び「筋痙縮」が最も多く各 4 名（12.9%）に発現した。次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「フィブリン D ダイマー増加」、「倦怠感」、「四肢痛」が各 2 名（6.5%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.1.2-2）。

最悪重症度が Grade 3 以上の有害事象は全体で 31 名中 6 名（19.4%）に発現した。これらはいずれも日本人被験者で発現した（2.7.4 Table 7-12）。

比較的よく見られる有害事象のうち、最悪重症度が Grade 3 以上の事象は「上気道感染」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が各 1 名（3.2%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.2.1-2）。最悪重症度が Grade 4 又は Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

最悪重症度が Grade 3 以上の副作用は 3 名（9.7%）に発現した（2.7.4 Table 7-13）。

比較的よく見られる副作用のうち、最悪重症度が Grade 3 以上の事象は「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が 1 名（3.2%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-3）。その他、「肝機

能異常」及び「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」が各 1 名（3.2%）に発現した（2.7.4 Table 7-13）。

5.4.3 死亡に至った有害事象（2.7.4 2.1.2）

5.4.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

試験期間全体では、死亡に至った有害事象として、3 μg/kg 群の 1 名（11.1%）に「敗血症」が発現した。

当該事象は、58 歳の女性（被験者識別コード：02-01）の Day 26 に発現した。治験責任医師は、被験者は菌血症及び発熱性好中球減少症に罹患したことで免疫機能が低下し、敗血症が死亡の主原因であると考え、当該事象と AMG531 との因果関係を「関連なし」と判断した（2.7.4 Table 2.1.2.1-1、2.7.6 1.3.3 3）。

5.4.3.2 002 試験（5.3.5.2-2）

死亡に至った有害事象は発現しなかった。

5.4.4 その他の重篤な有害事象（2.7.4 2.1.3）

5.4.4.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

試験期間全体では、その他の重篤な有害事象は 35 名中 7 名（20.0%）に発現した。投与群別では 1 μg/kg 群では発現せず、3 μg/kg 群及び 6 μg/kg 群で各 2 名（22.2%）、10 μg/kg 群で 3 名（30.0%）に発現した。

事象別では、「発熱性好中球減少症」、「白内障」、「網膜剥離」、「黄斑線維症」、「鼠径ヘルニア」、「虫垂炎」、「蜂巣炎」、「腱損傷」、「輸血反応」が各 1 名（2.9%）に発現した。なお、「腱損傷」及び「黄斑線維症」は 6 μg/kg 群の同一被験者、「網膜剥離」及び「白内障」は 10 μg/kg 群の同一被験者に発現した（2.7.4 Table 2.1.3.1-1、2.7.6 1.3.3 4）。

その他の重篤な有害事象のいずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.4 Table 7-18）。

5.4.4.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験では、その他の重篤な有害事象として 31 名中 2 名（6.5%）に発現した。事象別では、「脊椎炎」及び「敗血症」が各 1 名（4.2%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.3.2-1）。

「脊椎炎」は、75 歳男性の日本人被験者の Day 235 に発現し、他剤処置により Day 263 に回復した。治験薬との因果関係は否定された。「敗血症」は、78 歳女性の日本人被験者の Day 239 に発現し、他剤処置により Day 267 に回復した。いずれも治験薬との因果関係は否定された（2.7.6 2.3.3 4））。

5.4.5 他の重要な有害事象（2.7.4 2.1.4）

5.4.5.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験では、他の重要な有害事象は発現しなかった。

5.4.5.2 002 試験（5.3.5.2-2）

他の重要な有害事象は、日本人被験者 24 名中 1 名（4.2%）及び韓国人被験者 7 名中 1 名（14.3%）、全体で 31 名中 2 名（6.5%）に発現した。

事象別では、日本人被験者に「インフルエンザ」、「肺炎」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が発現し、治験薬が休薬された。韓国人被験者には「血小板数増加」が発現し、治験薬が減量された（2.7.4 Table 2.1.4.2-1）。

これらの事象のうち、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「血小板数増加」は治験薬との因果関係は否定されなかった（2.7.4 Table 7-19）。

5.4.6 有害事象の部分集団解析（2.7.4 2.1.1.2.3）

002 試験で発現した比較的よく見られる有害事象及び副作用の発現状況について、人口統計学的特性別として性別、年齢別、ベースライン時の疾患特性因子として AA 重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）、ATG 治療歴の有無別、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別、Day 1 に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別にそれぞれ部分集団解析を行った。

このうち、ICH E5 にて「内因性民族的要因」と定義されるもののうち、性別、年齢別、AA 重症度別を、また「外因性民族的要因」と定義されるもののうち、ATG 治療歴の有無別、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別、Day 1 における CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別の評価結果を以下に示す。

5.4.6.1 内因性要因

（1）性別

性別に関して、男性と女性で有害事象の発現割合に差は認められなかったが（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-3）、副作用の発現割合は女性の方が高かった（女性 59.1%、男性 44.4%）（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-4）。男性と女性における各事象の副作用発現状況を比較したところ、男性では女性と比較して「フィブリン D ダイマー増加」及び「四肢痛」（いずれも女性 0%、男性 22.2%）、「筋痙縮」（女性 9.1%、男性 22.2%）の発現割合が高かった。女性では男性と比較して発現割合が高い事象は認められなかった。このことから、AMG531 の安全性に性差はないと考えられた。

（2）年齢別

年齢に関して、65 歳未満の被験者数と 65 歳以上の被験者数に大きな開きがあるため、発現割合の比較は困難と判断した。有害事象について、65 歳以上の被験者のみで発現した事象は認められず（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-1）、また、65 歳以上の被験者では副作用が 1 名に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.1-2）。このことから、65 歳以上の高齢者で AMG531 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えられた。

（3）AA 重症度別

AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）に関して、有害事象及び副作用いずれも stage 4 以上の被験者で発現割合が高かった。AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）に各事象の副作用発現状況を比較したところ、stage 3 以下の被験者では stage 4 以上の被験者と比較して「フィブリン D ダイマー増加」（stage 3 以下 11.1%、stage 4 以上 0%）の発現割合が高かった。一方、stage 4 以上の被験者では stage 3 以下の被験者と比較して、「倦怠感」及び「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（いずれも stage 3 以下 0%、stage 4 以上 15.4%）の発現割合が高かった。いずれも臨床的に意味のある偏りとは考えられなかった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-1、

Table 2.1.1.2.3.2-2）。このことから、stage 4 以上の被験者で AMG531 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えた。

5.4.6.2 外因性要因

（1）ATG 治療歴の有無別

ATG 治療歴の有無別に関して、治療歴ありの被験者は治療歴なしの被験者より有害事象の発現割合が高かった（治療歴あり 100%、治療歴なし 77.8%）が、副作用の発現割合に差は認められなかった。

ATG 治療歴の有無別に各事象の有害事象発現状況を比較したところ、ATG 治療歴ありの被験者では治療歴なしの被験者と比較して、「上咽頭炎」（あり 45.5%、なし 33.3%）、「下痢」（あり 18.2%、なし 0%）、「上腹部痛」、「倦怠感」、「インフルエンザ」（いずれもあり 13.6%、なし 0%）の発現割合が高かった。一方、ATG 治療歴なしの被験者では治療歴ありの被験者と比較して、「上気道感染」（あり 22.7%、なし 33.3%）、「高尿酸血症」（あり 0%、なし 22.2%）、「筋痙縮」（あり 9.1%、なし 22.2%）、「四肢痛」（あり 4.5%、なし 22.2%）の発現割合が高かった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-3）。副作用の発現割合に差はなく臨床的に意味のある偏りとは考えられなかった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-4）。このことから、ATG 治療歴の有無により AMG531 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えた。

（2）タンパク同化ステロイド治療歴の有無別

タンパク同化ステロイド治療歴の有無別に関して、有害事象の発現割合に差は認められなかったが（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-5）、副作用の発現割合は治療歴なしの方が高かった（治療歴あり 42.9%、治療歴なし 80.0%）。

タンパク同化ステロイド治療歴の有無別に各事象の副作用発現状況を比較したところ、治療歴ありの被験者で、治療歴なしの被験者より発現割合が高い事象は認められなかった。一方、治療歴なしの被験者では治療歴ありの被験者と比較して、「頭痛」及び「筋痙縮」（いずれもあり 9.5%、なし 20.0%）の発現割合が高かった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-6）。発現した「頭痛」及び「筋痙縮」の重症度はいずれも Grade 2 以下であり、臨床的に意味のある偏りとは考えられなかった。このことから、タンパク同化ステロイド治療歴の有無により AMG531 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えた。

（3）Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別

Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別に関して、有害事象の発現割合に差は認められなかったが（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-7）、副作用の発現割合は投与ありの被験者で高かった（投与あり 65.0%、投与なし 36.4%）。

Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別に各事象の副作用発現状況を比較したところ、投与ありの被験者では投与なしの被験者と比較して、「筋痙縮」（あり 20.0%、なし 0%）、「フィブリン D ダイマー増加」（あり 10.0%、なし 0%）、「倦怠感」（あり 10.0%、なし 0%）、「四肢痛」（あり 10.0%、なし 0%）の発現割合が高かった。いずれの事象も重症度は Grade 2 以下であり、臨床的に意味のある偏りとは考えられなかった（2.7.4 Table 2.1.1.2.3.2-8）。このことから、Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無により AMG531 投与による安全性の懸念が増すことはないと考えた。

5.5 臨床検査値の評価

5.5.1 血液学的検査、血液生化学検査

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

臨床検査値について、血液学的検査項目では、血小板数、赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリット値、好中球数は治験期間を通してベースラインから徐々に改善する傾向を認めた。その他の臨床検査項目（他の血液学的検査項目、生化学検査項目、D ダイマー、フェリチン）では、変動は認められたものの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

試験期間全体で、SOC の「臨床検査」に属する臨床検査項目の有害事象として、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「抱合ビリルビン増加」、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」、「血中クレアチニン増加」、「血中乳酸脱水素酵素増加」、「γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」が各 1 名（2.9%）に発現した。初期用量評価期から増えた事象は「血中クレアチンホスホキナーゼ増」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」であった。いずれの事象も AMG531 との因果関係は否定された。

2）002 試験（5.3.5.2-2）

臨床検査値について、血液学的検査項目の平均値は AMG531 の投与開始後から、リンパ球の割合（%）を除き、上昇を示し、その後ほぼ一定の値で推移した。これらの変化は、AMG531 の薬理作用又は血小板輸血、赤血球輸血若しくは G-CSF 投与によると考えられる。個体別では、ベースライン値で基準範囲未満を示した被験者の複数名で、基準範囲内となったが、基準範囲上限を超える被験者は認められなかった。一方、その他の臨床検査項目（生化学検査項目、D ダイマー、フェリチン）で変動は認められたものの、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

SOC の「臨床検査」に属する臨床検査項目の有害事象として、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が最も多く 3 名（9.7%）に発現した。次いで「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」及び「フィブリン D ダイマー増加」が各 2 名（6.5%）、「血中ビリルビン増加」、「血中クレアチニン増加」、「C−反応性蛋白増加」、「γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「血小板数増加」、「薬物濃度上下変動」が各 1 名（3.2%）に発現した。これらの事象のうち、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加」の各 1 名（3.2%）の重症度は Grade 3 であったが、その他の事象はいずれも Grade 2 以下であった。

SOC の「臨床検査」に属する臨床検査項目の副作用として、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「フィブリン D ダイマー増加」が各 2 名（6.5%）、「γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「血小板数増加」が各 1 名（3.2%）に発現した。

5.5.2 骨髄検査

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

ベースラインでのレチクリンの Grade は 0 又は 1 であった。ほとんどの被験者では、AMG531 投与後の Grade 変化は認められなかったが、10 μg/kg 群の 2 名で、2 段階の上昇が認められた（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.9.1）。

染色体検査の結果、スクリーニング時に 2 名、AMG531 投与後に 1 名で染色体異常が認められた。AMG531 投与後に染色体異常を認めた 1 名では、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、AMG531 投与後の検査（Week 25、53、77、129）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。本被験者の最終検査時（Week 156）は、20 細胞中 6 細胞で 8 番染色体トリソミー、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 の重複を認めた。

治験薬の投与を受けた 35 名のうち 26 名で AML 及び MDS への移行の有無を確認した。26 名中 10 名は Week 156 まで治験を継続した被験者で、これら 10 名の被験者では AMG531 初回投与後、約 3 年後に調査された。KR001 試験では、AML 及び／又は MDS へ移行した被験者は認められなかった（5.3.5.2-1 Listing 14.3.6-1.8）。

2）002 試験（5.3.5.2-2）

レチクリン Grade について、2 名の被験者でベースラインでの Grade が 0 であったのに対し、Week 53 時点で 1 に上昇したが、治験責任医師等は有害事象と判断しなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.6-1.3）。

染色体検査の結果、2 名で AMG531 投与後に染色体異常が認められたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。1 名は、Week 27 時点で G-バンド分染法により染色体異常が認められ、分裂細胞 9 細胞中、7 染色体増加（3、4、14、16、17、19、21 番染色体の増加）が 1 細胞に検出された。当該被験者は治験を継続し、Week 53 時点では染色体異常が認められなかった。治験責任医師等は当染色体異常を有害事象と判断しなかった。また、他の 1 名は血小板反応が得られなかったため Week 16 で治験を中止し、その後の検査で染色体異常が認められた。G-バンド分染法の結果、分裂細胞 20 細胞中、7 番染色体の欠失が 4 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 1 細胞に検出された。また、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法の結果、7 番染色体異常（モノソミー7）が 50%の細胞で検出された。いずれの検査でもベースラインでは染色体異常は認められなかった（G-バンド分染法：分裂細胞 3 細胞中染色体異常細胞なし。蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法：7 番染色体異常細胞 0%）。当該被験者では AML 及び／又は MDS への移行は認められていない（5.3.5.2-2 Table 14.3.6-1.3）。

その他に骨髄検査で異常は認められなかった。

5.6 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

試験期間全体におけるバイタルサインでは、収縮期血圧又は拡張期血圧で一時的に高値を示した被験者を認めたものの、治験期間を通して臨床的に意味のある変化は認められなかった。他のバイタルサイン検査項目、12 誘導心電図では、変動は認められたものの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン関連の有害事象として、「発熱」、「体重減少」、「体重増加」が各 1 名（2.9%）に発現した。いずれの事象も AMG531 との因果関係は否定され、重症度は Grade 2 以下であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2）。

2）002 試験（5.3.5.2-2）

データカットオフ時点までに、バイタルサイン検査項目、12 誘導心電図では、変動は認められたものの臨床的に意味のある変化は認められなかった。

バイタルサイン関連の有害事象として、「発熱」が 6 名（19.4%）に発現した。いずれの事象も AMG531 との因果関係は否定され、重症度は Grade 2 以下であった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2）。

5.7 リスク評価

AA 患者を対象とした臨床試験中には、臨床的に注目すべき有害事象として、血栓塞栓症関連事象、血液悪性腫瘍関連事象、血小板減少症関連事象、出血関連事象、過敏症関連事象を包括的に評価した。これらには TPO 製剤に典型的なリスク、AMG531 のような生物学的製剤投与と関連するリスク等が含まれる。また、現行添付文書に記載されている使用上の注意も踏まえ、骨髄線維化関連事象、血小板数増加関連事象、AMG531 又は TPO に対する中和抗体を評価した。

5.7.1 血栓塞栓症関連事象

血栓塞栓症関連事象は、現行添付文書の「1. 慎重投与」、「2. 重要な基本的注意」、「（1）重大な副作用」で注意喚起されていることを踏まえ、KR001 試験及び 002 試験では血栓塞栓症関連事象を注目すべき有害事象として評価したが、当該関連事象は発現しなかった。

5.7.2 血液悪性腫瘍関連事象

血液悪性腫瘍関連事象は、現行添付文書の「2. 重要な基本的注意」で注意喚起されていること、また、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を踏まえ、KR001 試験及び 002 試験では血液悪性腫瘍関連事象を注目すべき有害事象として評価したが、当該関連事象は発現しなかった。

5.7.3 血小板減少症関連事象

血小板減少症関連事象は、現行添付文書の「2. 重要な基本的注意」、「（2）その他の副作用」で注意喚起されていることを踏まえ、KR001 試験及び 002 試験では血小板減少症関連事象を注目すべき有害事象として評価したが、当該関連事象は発現しなかった。

5.7.4 出血関連事象

出血関連事象は、現行添付文書の「2. 重要な基本的注意」、「（1）重大な副作用」で注意喚起されていることを踏まえ、KR001 試験及び 002 試験では出血関連事象を注目すべき有害事象として評価した。

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

試験期間全体では、出血関連の有害事象は 35 名中 14 名（40.0%）に発現した。

事象別では、「鼻出血」、「歯肉出血」、「口腔内出血」、「点状出血」、「紫斑」が最も多く各 3 名（8.6%）に発現した。次いで、「挫傷」が 2 名（5.7%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.5.2.4-1）。

いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

これらの事象のうち、10 µg/kg 群の 1 名に発現した「鼻出血」、3 µg/kg 群及び 6 µg/kg 群の各 1 名に発現した「紫斑」、10 µg/kg 群の 1 名に発現した「点状出血」の重症度は Grade 3 であったが、その他の事象はいずれも Grade 2 以下であった。

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験では、出血関連の有害事象は 31 名中 8 名（25.8%）に発現した。事象別では、「挫傷」が最も多く 3 名（9.7%）に発現した。次いで「フィブリン D ダイマー増加」が 2 名（6.5%）、「歯肉出血」、「注射部位内出血」、「口腔内出血」、「皮下血腫」が各 1 名（3.2%）に発現

した。なお、「歯肉出血」は韓国人被験者に発現したが、その他の事象はいずれも日本人被験者に発現した（2.7.4 Table 2.1.5.2.4-2）。これらの有害事象の重症度はいずれも Grade 2 以下であった。

002 試験では、出血関連の副作用は 3 名（9.7%）に発現した。事象別では、「フィブリン D ダイマー増加」が 2 名（6.5%）、「皮下血腫」が 1 名（3.2%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.5.2.4-3）。いずれの副作用も日本人被験者に発現した。

5.7.5 過敏症関連事象

過敏症関連事象は AMG531 のような生物学的製剤に一般的なリスクであることを踏まえ、KR001 試験及び 002 試験では過敏症関連事象を注目すべき有害事象として評価した。

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

試験期間全体で、過敏症関連事象の有害事象が 35 名中 9 名（25.7%）に発現した。

事象別では、「蕁麻疹」が最も多く 4 名（11.4%）に発現した。次いで、「発疹」が 2 名（5.7%）、「皮膚炎」、「湿疹」、「顔面浮腫」、「膿疱性皮疹」が各 1 名（2.9%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.5.2.5-1）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

これらの事象のうち、3 μg/kg 群の 1 名に発現した「蕁麻疹」及び 6 μg/kg 群の 1 名に発現した「発疹」の重症度は Grade 3 であったが、その他の事象はいずれも Grade 2 以下であった。

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験では、過敏症関連事象の有害事象が 31 名中 7 名（22.6%）に発現した。

事象別では、「発疹」、「蕁麻疹」、「アレルギー性輸血反応」が最も多く各 2 名（6.5%）に発現した。日本人被験者では「アレルギー性輸血反応」が最も多く 2 名（8.3%）に発現し、韓国人被験者では「蕁麻疹」が最も多く 2 名（28.6%）に発現した（2.7.4 Table 2.1.5.2.5-2）。

いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、重症度は Grade 2 以下であった

5.7.6 骨髄線維化関連事象

骨髄線維化は、現行添付文書の「2. 重要な基本的注意」、「（1）重大な副作用」で注意喚起されていることを踏まえ、KR001 試験及び 002 試験では、確定診断及び AMG31 投与後の安全性評価のため骨髄検査（レチクリン Grade、染色体検査等）を実施したが、有害事象と判断された当該関連事象は発現しなかった。

5.7.7 血小板数増加関連事象

血小板数増加は血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があり、現行添付文書の「2. 重要な基本的注意」、「（1）重大な副作用」で注意喚起されている。

002 試験において、SOC の「臨床検査」に属する臨床検査項目の有害事象として、「血小板数増加」が 1 名（3.2%）に発現し、副作用とされた。なお、KR001 試験において、「血小板数増加」は発現しなかった。

5.7.8 AMG531 又は TPO に対する中和抗体

AMG531 は生物学的製剤であり、外来タンパク質を注射投与することによる免疫反応が誘発される可能性があり、抗 AMG531 抗体産生に伴い、曝露低下や治療効果の減弱の可能性がある。中和抗体の産生については、現行添付文書の「2. 重要な基本的注意」で注意喚起されている。

KR001 試験及び 002 試験のいずれも抗 AMG531 結合抗体及び抗 TPO 結合抗体陽性の被験者が散見されたが、いずれも中和抗体は陰性であった（3.4 免疫原性）。

5.7.9 リスク評価のまとめ

血栓塞栓症関連事象、血液悪性腫瘍関連事象、血小板減少症関連事象、出血関連事象、過敏症関連事象、骨髄線維化関連事象、血小板数増加関連事象、AMG531 又は TPO に対する中和抗体を対象に、リスク評価を行った。

KR001 試験及び 002 試験では血栓塞栓症関連事象、血液悪性腫瘍関連事象、血小板減少症関連事象、骨髄線維化関連事象、AMG531 又は TPO に対する中和抗体は発現しなかった。一方、出血関連事象、過敏症関連事象、血小板数増加関連事象は発現したが、いずれも既知の事象であり、AMG531 のリスクの範囲内であった。

また、これら既知のリスク以外に新たなリスクは認められなかった。

以上より、AA 患者を対象とした KR001 試験及び 002 試験の安全性評価は、AMG531 のリスクを高めるものではないと考えられた。

5.8 投与量、投与方法及び投与期間と有害事象との関連性、並びに長期投与時の安全性

KR001 試験及び 002 試験における比較的よく見られる有害事象及び副作用を、それぞれ初回発現時期別に集計した。

5.8.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

有害事象の初回発現時期は、Week 5 までが 15 名、Week 5～9 が 4 名、Week 9～27 が 7 名、Week 27～53 が 4 名、Week 53～105 が 2 名、Week 105 以降が 0 名であった。

事象別の発現状況に特筆すべきものはなく、多くの事象は投与開始後早期に発現した（2.7.4 Table 2.1.1.2.2-1）。

副作用の初回発現時期は、Week 5 までが 2 名、Week 5～9 が 1 名、それ以降が 0 名であった（2.7.4 Table 2.1.1.2.2-2）。

事象別の発現状況に特筆すべきものはなく、いずれの事象も投与開始後早期に発現した。

5.8.2 002 試験（5.3.5.2-2）

有害事象の初回発現時期は、Week 5 までが 16 名、Week 5～27 が 11 名、Week 27～53 が 2 名、Week 53 以降が 0 名であった（2.7.4 Table 2.1.1.2.2-3）。

事象別の発現状況に特筆すべきものはなく、多くの事象は投与開始後早期に発現した。

副作用の初回発現時期は、Week 5 までが 7 名、Week 5～27 が 9 名、Week 27～53 が 1 名、Week 53 以降が 0 名であった（2.7.4 Table 2.1.1.2.2-4）。

事象別の発現状況に特筆すべきものはなく、多くの事象は投与開始後早期に発現した。

5.9 有害事象の予防、軽減及び管理方法

国内及び韓国における AMG531 の臨床試験中、TPO 受容体作動薬の薬理作用による慢性的な巨核球造血刺激が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を踏まえ、骨髄状態については、骨髄レチクリンが Grade 2 以上の患者を除外した。更に 002 試験では骨髄中の芽球比率が 2%超の患者又は骨髄細胞の染色体検査で異常が認められた患者は組み入れなかった。

国内及び韓国における AMG531 の臨床試験中、血液悪性腫瘍関連事象をリスクとしたため、診断から 1 年を超えて経過し、かつ根治を目的として外科的に治療された局所性の腫瘍以外の、活動性の悪性腫瘍を過去に有した又は現在有する患者（基底細胞癌又は登録前 12 ヵ月以上みかけの治癒が得られている外科的に切除された子宮頚部上皮内癌、及び治療なしで登録前 5 年以上の無病期間があるその他のがん患者は適格とする）は組み入れなかった。

国内及び韓国における AMG531 の臨床試験中、血栓塞栓症関連事象、血小板減少症関連事象、出血関連事象をリスクとしたため、既往歴又は合併症として、臨床的に重大な心臓病を有する患者及びコントロール不能な高血圧を有する患者、登録前 1 年以内に動脈又は静脈内血栓を有する患者、その他の原因による血小板減少症を有する患者（例として、MDS、特発性血小板減少性紫斑病、肝硬変）、AML 又は慢性骨髄単球性白血病の患者、溶血を主症状とする（LDH が施設基準値上限の 1.5 倍を超える）発作性夜間ヘモグロビン尿症を併発している患者は組み入れなかった。また、安全性確保に配慮し、妊婦、授乳婦及び妊娠の可能性を有する患者も組み入れなかった。

このような患者を組み入れなかった各試験では、AMG531 の安全性が確認された。KR001 試験で多く認められた副作用は、「筋肉痛」、「疲労」、「浮動性めまい」であった。002 試験で多く認められた副作用は、「頭痛」、「筋痙縮」等であった。重篤な副作用は、KR001 試験及び 002 試験でいずれも発現しなかった。

5.10 過量投与に対する反応、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

5.10.1 過量投与（2.7.4 5.5）

AA 患者を対象とした AMG531 の臨床試験では、AMG531 投与期間中、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 20 μg/kg まで適宜調整し SC 投与にて忍容性を確認しているが、それを超える投与量の使用経験はない。

ITP 患者を対象とした国内臨床試験では、10 μg/kg までの投与量を SC 投与して忍容性を確認しているがそれを超える投与量の使用経験はない。なお、ITP 患者を対象とした海外長期継続試験（20030213 試験）では、最大で 23 μg/kg が投与された被験者が認められたが、特筆すべき有害事象は認められなかった（1.13.1.3）。

5.10.2 薬物乱用（2.7.4 5.6）

非臨床試験において、特異的な中枢神経作用は認められていないことから、AMG531 には薬物依存はないものと考えられた。また、AA 患者に対する AMG531 の臨床試験では、薬物乱用の可能性を示唆する所見はみられていない。

5.10.3 離脱症状及び反跳現象（2.7.4 5.7）

離脱症状及び反跳現象を評価する臨床試験は実施していない。

5.11 市販後の使用経験（2.7.4 6）

5.11.1 市販後の使用経験

AMG531 は、日本において 2011 年 1 月 21 日に「ロミプレート皮下注 250 μg 調製用」の販売名で「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を効能・効果として医薬品製造販売承認を取得した。

日本では、2011 年 4 月より本剤の長期使用における安全性及び有効性について確認することを目的とした特定使用成績調査を実施している。

以下に、本剤の第 9 回安全性定期報告書の調査単位期間末日である 2017 年 7 月 30 日までの特定使用成績調査からの安全性情報及び 2011 年 1 月 21 日から 2017 年 7 月 30 日までの国内市販後の安全性情報について記載する。

1）投与患者数

日本における販売開始（2011 年 4 月 13 日）から 2017 年 7 月 30 日までの出荷数量は [redacted] バイアルであり、推定投与患者数は、約 1953 名であった。

2）特定使用成績調査からの安全性情報

「慢性特発性血小板減少性紫斑病」に関する特定使用成績調査

本調査は、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に、本剤の使用実態下での（1）未知の副作用の検出、（2）副作用発生状況の把握、（3）安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握、（4）重点調査事項等を検討し、長期使用（2 年間）における安全性、有効性について確認することを主な目的として、2011 年 4 月 13 日より実施している。

2017 年 7 月 30 日までに、1953 名が登録され、調査票を回収した患者数は、調査票①（6 ヵ月時）1531 名、調査票②（12 ヵ月時）692 名、調査票③（18 ヵ月時）477 名、調査票④（24 ヵ月時）321 名であった。調査票①を回収した患者のうち、本剤未投与患者、調査票回収後に重複登録が判明した患者及び安全性評価不能患者（重複あり）計 7 名を除いた 1524 名を安全性解析対象患者とした。

安全性解析対象患者 1524 名中、387 名に副作用が発現した。副作用発現患者率は 25.4%であった。そのうち、重篤な副作用は 124 名（8.1%）に発現し、死亡に至った副作用は 24 名（1.6%）に発現した。

収集された主な副作用及び発現患者数は、SOC 別では「臨床検査」133 名（8.7%）、「神経系障害」64 名（4.2%）、「血液およびリンパ系障害」53 名（3.5%）、「胃腸障害」51 名（3.4%）であった（2.7.4 Table 6.3-1）。

3）日本における重篤な副作用の発現状況

日本における販売開始（2011 年 4 月 13 日）から 2017 年 7 月 30 日までの期間に、重篤な副作用は、171 名に 262 件発現した（2.7.4 Table 6.4-1）。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

1.1.1 に記載したとおり、AA は、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）を特徴とする疾患であり、1972 年に厚生労働省により指定難病に指定されている。欧米諸国に比べてアジアの罹患率は高いことが知られている。AA は成因によって先天性と後天性に分けられる。後天性では特発性 AA、様々な薬剤や放射線被爆・ベンゼン等の化学物質による二次性 AA、肝炎後の発症や発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う特殊型の AA があるが、本邦では大部分が特発性とされている。自覚症状として、労作時の息切れ・動悸・めまい等の貧血症状、感染による発熱や皮下出血斑・歯肉出血・鼻出血等の出血傾向、他覚所見として、顔面蒼白・貧血様の眼瞼結膜・皮下出血・歯肉出血等が認められる。更に、MDS や AML への移行及び出血傾向や感染症が原因で死に至ることがある。

6.1.2 現行の治療

1.1.2 に記載したとおり、AA に対する造血機能の回復に対する薬物療法として、重症度別に治療指針が示されている。本邦では 2017 年に TPO 受容体作動薬である EPAG が使用できるようになったことに伴い、最新の AA 診療の参照ガイド（参照ガイド 2018 年改訂）では、stage 1～2a（輸血不要の軽症及び中等症）の AA 患者、stage 2b～5（輸血を必要とする中等症～最重症）の AA 患者に対する薬物療法のいずれも、ATG+CsA 療法と EPAG との併用を含めた治療指針が示された。stage 2b～5 の AA 患者では、これまで移植が適応とならない患者及び 40 歳以上の患者で免疫抑制療法が主として用いられてきたが、本療法に不応の患者又は適用とならない患者が存在する。これらの患者に対しては輸血や G-CSF 製剤等による支持療法が中心であるが、輸血に関わる未知の感染症、抗 HLA 抗体産生による血小板輸血不応の発現、造血幹細胞移植時の拒絶のリスクを回避するため、新たな治療法が必要とされてきた。最新の AA 診療の参照ガイドで治療指針に盛り込まれた EPAG は、臨床試験データで良好な結果（Olnes et al, 2012; Desmond et al, 2014）が得られており、新たな治療薬として期待されている。一方で、EPAG を使用しても血液学的反応が得られない患者が存在している。このように、特に免疫抑制療法を中心とした既存治療で効果不十分な AA 患者で、新たな薬物療法でも十分に血液学的反応が得られないことがあり、安全かつ有効性の高い治療法が必要とされている。また、実臨床では、肝障害を有する患者、高齢で服薬コンプライアンスの順守が難しい患者等の EPAG の投与が懸念されるような患者も想定される。したがって、個々の患者に寄り添った最良の治療を選択できる有効な薬物療法の選択肢を増やすことは、重要な課題であり、臨床的に意義がある。

6.2 ベネフィット

海外第 II 相臨床試験（KR001 試験）及び国際共同第 II/III 相臨床試験（002 試験）の結果から、AMG531 の ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者に対するベネフィットを以下に示した。

6.2.1 AMG531 は ATG を含む免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者の汎血球減少を改善する

AMG531 は、AA 患者の主たる検査所見である、赤血球数、好中球数、血小板数の減少を改善することで、AA 患者の臨床症状の改善及び既存の治療に伴うリスク回避が実現できる。血小板数の増加により出血傾向の改善、好中球数の増加により易感染性の改善、赤血球数の増加によりめまい等の貧血症状の改善が得られる。また、輸血量が減少することで、感染リスク、ヘモクロマトーシス（糖尿病、心不全、肝障害等の症状）発現リスク、血小板輸血に対する不応性の誘発リスク等が減少する。更に、汎血球減少が改善し造血幹細胞移植を回避することができれば、移植に伴う拒絶等のリスクを減少させることができる。

6.2.1.1 血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応）を期待できる

002 試験では、KR001 試験で推奨された開始用量（10 μg/kg）で、AMG531 の週 1 回 SC 投与を開始し、5 週後より血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、用量を 5、10、15、20 μg/kg で適宜調整した。その結果、主要評価項目である Week 27 時点に血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者は、31 名中 26 名であり、その割合は 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）であった。また、Week 27 時点に血小板反応、赤血球反応、好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、74.2%（95%CI; 55.4, 88.1）、38.7%（95%CI; 21.8, 57.8）であった。投与期間終了時検査（Week 53）時点では、血液学的反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれか）を示した被験者は 25 名であり、割合は 80.6%（95%CI; 62.5, 92.5）であった。また、投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応、赤血球反応、好中球反応を示した被験者の割合は、それぞれ 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、67.7%（95%CI; 48.6, 83.3）、48.4%（95%CI; 30.2, 66.9）であった。部分集団解析では、重症度別で、Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、stage 3 以下（31 名中 18 名）で 94.4%（95%CI; 72.7, 99.9）、stage 4 以上（13 名）で 69.2%（95%CI; 38.6, 90.9）であり、stage 4 以上の AA 患者においても約 70%の患者で血液学的反応が認められた。また、ATG 治療歴の有無別では、Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、ATG 治療歴あり（31 名中 22 名）で 77.3%（95%CI; 54.6, 92.2）、治療歴なし（9 名）で 100%（95%CI; 66.4, 100）であり、ATG 治療歴のない AA 患者においても血液学的反応が認められた。

KR001 試験では、10 μg/kg 群で Week 9 に血小板反応を示した被験者は 10 名中 7 名（70.0%）赤血球反応を示した被験者は 3 名（30.0%）、好中球反応を示した被験者は 6 名（60.0%）であった。また、10 μg/kg 群で Week 9 に赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者は 7 名（70.0%）であった。更に、Week 17 以降に三血球系反応を示した被験者が認められ、Week 157 では 33 名中 5 名（15.2%）で三血球系反応が認められた。三血球系反応を示した被験者は試験期間全体で 11 名であった。

6.2.1.2 AMG531 の効果は治療開始後の 5～6 週から期待できる

002 試験では、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間を Day 1 から血小板反応、赤血球反応、好中球反応のいずれかを示すまでの期間と定義した。データカットオフ時点で、Kaplan-Meier 法により算出したところ、中央値は 37.0 日（95%CI; 36.0, 44.0）であった。

KR001 試験では、AMG531 10 μg/kg を週 1 回 SC 投与したとき、Week 8 までの初期用量評価期に血小板反応を示した被験者の割合は 100%（10 名中 10 名）、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合は 70%（10 名中 7 名）であった。また、10 μg/kg 群では、血小板反

応を示した被験者（29 名）を対象とした血小板反応を示すまでの期間の中央値（最小値, 最大値）は、41.0 日（36, 50）であった。

6.2.1.3 AMG531 は血小板輸血から離脱又は血小板輸血量を減少させることができる

002 試験では、初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を実施していた被験者（15 名）のうち、Week 27 まで及び Week 53 までに血小板輸血から離脱又は減少を示した被験者の割合は、いずれも 80.0%（95%CI; 51.9, 95.7）であった。

KR001 試験では、治験開始時に血小板輸血を行っていた被験者（21 名）での血小板輸血から離脱した被験者の割合は、Week 156 までに 61.9%であり、10 μg/kg 群では 100%（6 名中 6 名）であった。

6.2.2 AMG531 による造血改善効果は長期間持続する

002 試験では、血液学的反応を示した期間を Week 53 までの期間で血液学的反応を示した最長期間と定義した。データカットオフ時点では、血液学的反応を示した期間の中央値（最小値, 最大値）は 309.0 日（14, 344）であった。なお、現時点では、Kaplan-Meier 法での血液学的反応を示した期間の中央値は算出できなかった。

KR001 試験では、Week 156 までに血小板反応を示した被験者の割合、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及び割合は、いずれも 33 名中 29 名（87.9%）であった。

6.2.3 AMG531 による造血改善効果により治療薬中止を達成することが期待できる

KR001 試験では、連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減により AMG531 の投与を中止できた被験者の割合を検討した。Week 156 において、連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達した被験者は 33 名中 7 名（21.2%）、治験期間中に AMG531 の投与量の漸減を開始した被験者は 8 名（24.2%）、連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、用量の漸減により AMG531 の投与を中止できた被験者は 3 名（9.1%）であった。

6.2.4 AMG531 はコンプライアンスを良好に保ち、治療に関わる変更を遅滞なく決定できる

AMG531 を患者の定期的な来院時に医療スタッフが投与することにより、コンプライアンス不良のリスクを軽減できる。注射剤という特性から、確実に投与されることにより早期に効果が期待でき、AMG531 の用量調整に関わる変更や AA の治療方針の決定を遅滞なく行うことができる。

6.3 リスク

国内外の臨床試験成績及び市販後使用成績で得られたこれまでの安全性情報を踏まえて、AMG531 の重要なリスクとして、投与中止後の血小板減少の増悪、血小板増加症、血栓塞栓症を特定した。また、潜在的リスクとして、骨髄線維化、中和抗体の産生を挙げている。

これらのリスクに対して、KR001 試験及び 002 試験での副作用及び関連事象の発現は以下のとおりである。

- KR001 試験及び 002 試験のいずれにおいても、血小板減少症関連事象は発現しなかった。002 試験で、出血関連の副作用として、「フィブリン D ダイマー増加」が 2 名（6.5%）、

「皮下血腫」が 1 名（3.2%）に発現した。これらの事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

- 002 試験で、副作用として Grade 3 の「血小板数増加」が 1 名（3.2%）に発現した。
- KR001 試験及び 002 試験のいずれにおいても、血栓塞栓症関連事象は発現しなかった。
- KR001 試験及び 002 試験で、骨髄検査でレチクリンの Grade が AMG531 投与後に上昇した被験者を各 2 名に認めたが、いずれも有害事象とは判断されなかった。
- KR001 試験及び 002 試験のいずれにおいても、AMG531 又は TPO に対する中和抗体は認められていない。

以上のリスクについて、いずれも現行の添付文書に記載して注意喚起を行っており、これまでに得られている AMG531 の安全性に関する情報の範囲で管理可能と考えられた。これらのリスク以外で新たに認められたリスクはなかった。なお、この他に現行の添付文書の中では、重要な基本的注意として MDS 等の血液悪性腫瘍の進展の可能性について述べているが、KR001 試験及び 002 試験のいずれにおいても血液悪性腫瘍関連事象は発現しなかった。染色体検査では、AMG531 投与後に KR001 試験で 1 名、002 試験で 2 名に染色体異常を認めたが、いずれも有害事象とは判断されていない。また、本申請までの 002 試験の観察期間は 1 年、KR001 試験の観察期間は 3 年であったが、いずれの試験でも MDS、AML に移行した被験者は認めていない。類薬である EPAG においてもヒストリカルコントロールと比較して、AML、MDS への移行率が変わらないとの報告があり（Townsley et al, 2017）、TPO 受容体作動薬による MDS、AML への進行に関する明確なエビデンスは存在しない。一方で、AA 患者では原疾患に伴う染色体異常や MDS、AML への移行が知られている。今回の臨床試験の結果からは、染色体異常の発現及び MDS 又は AML への移行のリスクに対する AMG531 投与との関連は示されなかった。

6.4 ベネフィット・リスク評価

AMG531 は、免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者を対象として実施した 002 試験で、Week 27 時点での血液学的反応率は 83.9%（95%CI; 66.3, 94.5）であり、AA 患者に対し治療効果を認めた。この結果は、厳密な比較はできないものの、ほぼ同じ対象及び試験デザインで実施された EPAG の臨床試験で、Week 26 時点の血液学的反応率は 47.6%（95%CI; 25.7, 70.2）（レボレード錠審査結果報告書, 2017）であったことからも、AMG531 が AA 患者に対し有効であることが期待できる。また、AMG531 は、その造血改善効果が治療開始後約 1 ヵ月後から認められること、stage 4 以上の AA 患者においても約 70%の患者で血液学的反応が認められること、ATG 治療の適用とならない AA 患者で血液学的反応が認められること、最終的には輸血からの離脱又は輸血量の減少を期待できる薬剤であることが示された。これにより、輸血に関わる未知の感染症や血小板輸血に対する抗 HLA 抗体産生等のリスクを回避できる治療の 1 つの選択肢として AMG531 が効果的であり、最終的に AMG531 の投与を中止して AA に対する治療を終了できる可能性が示唆され、AMG531 の臨床的な有用性が確認されたと考えている。

また、AA 患者を対象とした試験において得られた安全性プロファイルは、これまでに得られている AMG531 で認められた安全性情報と同様であり、その範囲で臨床的に管理可能と考えられる。

以上から、AMG531 は、既存の治療で十分に有効性が得られない日本人 AA 患者に対して、安全でより有効性の高い治療を提供することが期待でき、AMG531 の治療上のベネフィットはリスクを上回るものと考えている。

以上の評価に基づき、AA 患者に対する効能・効果及び用法・用量を以下のとおり記載することを予定している。

【効能・効果】

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

【用法・用量】

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。

7 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.

Camitta et al, 1976
Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, Santos G, Gordon-Smith EC, Gale RP, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. Blood. 1976;48:63-70.

Desmond et al, 2014
Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, Olnes MJ, Scheinberg P, Bevans M, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. Blood. 2014;123:1818-25.

Dodd, 2003
Dodd, RY. Bacterial contamination and transfusion safety: experience in the United States. Transfuse Clin Biol. 2003;10:6-9.

Hayakawa et al, 2017
Hayakawa J, Kanda J, Akahoshi Y, Harada N, Kameda K, Ugai T, et al. Meta-analysis of treatment with rabbit and horse antithymocyte globulin for aplastic anemia. Int J Hematol. 2017;105:578-86.

Howard et al, 2004
Howard SC, Naidu PE, Hu XJ, Jeng MR, Rodriguez-Galindo C, Rieman MD, et al. Natural history of moderate aplastic anemia in children. Pediatr Blood Cancer. 2004;43:545-51.

Ikeda et al, 1989
Ikeda H, Mitani T, Ohmura M, Haga H, Ohtzuka S, Kato T, et al. A new platelet-specific antigen, Naka, involved in the refractoriness of HLA-matched platelet transfusion. Vox Sang. 1989;57:213-7.

Issaragrisil et al, 1997
Issaragrisil S, Chansung K, Kaufman DW, Sirijirachai J, Thamprasit T, Young NS. Aplastic anemia in rural Thailand: its association with grain farming and agricultural pesticide exposure. Aplastic Anemia Study Group. Am J Public Health. 1997;87:1551-4.

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.

Kojima and Matsuyama, 1994
Kojima S, Matsuyama T. Stimulation of granulopoiesis by high-dose recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in children with aplastic anemia and very severe neutropenia. Blood. 1994;83:1474-8.

Mary et al, 1990
Mary JY, Baumelou E, Guiguet M. Epidemiology of aplastic anemia in France: a prospective multicentric study. The French Cooperative Group for Epidemiological Study of Aplastic Anemia. Blood. 1990; 75:1646-53.

McElroy et al, 2015
McElroy PL, Wei P, Buck K, Sinclair AM, Eschenberg M, Sasu B, et al. Romiplostim promotes platelet recovery in a mouse model of multicycle chemotherapy-induced thrombocytopenia. Exp Hematol. 2015;43:479-87.

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

Montané et al, 2008
Montané E, Ibánez L, Vidal X, Ballarín E, Puig R, García N, et al. Epidemiology of aplastic anemia: a prospective multicenter study. Haematologica. 2008;93:518-23.

Nishio et al, 2009
Nishio N, Yagasaki H, Takahashi Y, Muramatsu H, Hama A, Yoshida N, et al. Natural history of transfusion-independent non-severe aplastic anemia in children. Int J Hematol. 2009;89:409-13.

Olnes et al, 2012
Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, Desmond R, Tang Y, Dumitriu B, et al. Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med. 2012;367:11-9.

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.

Townsley et al, 2017
Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, Desmond R, Dumitriu B, Rios O, et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2017;376:1540-50.

太田 and 島田, 2014
太田晶子, 島田直樹. 再生不良性貧血の罹患率の推計－臨床調査個人票の解析－. 東京: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究 平成 23 年度～平成 25 年度 総合研究報告書; 2014. p77-81.

太田 and 島田, 2015
太田晶子, 島田直樹. 重症再生不良性貧血患者の改善に関連する要因. 東京: 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 平成 26 年度 総括・分担研究報告書; 2015. p86-90.

参照ガイド 2016 年改訂
中尾眞二, 小島勢二, 濱麻人, 大橋春彦, 小原明, 臼杵憲祐, et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド. 荒井俊也, 黒川峰夫（編集）. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（平成 28 年度改訂版）. 東京: 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（主任研究者 荒井俊也）.

参照ガイド 2018 年改訂
中尾眞二, 小島勢二, 濱麻人, 大橋春彦, 小原明, 臼杵憲祐, et al. 再生不良性貧血診療の参照ガイド. 特発性造血障害疾患の診療の参照ガイド（2018 年度改訂版）. 東京: 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（主任研究者 荒井俊也）.

レボレード錠審査結果報告書, 2017
レボレード錠 12.5mg, 同錠 25mg 審査結果報告書（平成 29 年 8 月 10 日付）