AMG531

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

協和発酵キリン株式会社

略号及び用語の定義一覧

用語の定義

用語	定義
ELISA	固相酵素結合免疫測定法
MGDF	Megakaryocyte growth and development factor（巨核球増殖分化因子）
TPO	Human thrombopoietin（ヒトトロンボポエチン）

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
1 背景及び概観 4
1.1 生物薬剤学試験 4
1.2 分析法の概観 4
1.2.1 血清中 AMG531 濃度測定 4
1.2.2 抗 AMG531 結合抗体及び抗 TPO 結合抗体の測定 5
1.2.3 抗 AMG531 中和抗体及び抗 TPO 中和抗体の測定 6
2 個々の試験結果の要約 7
3 全試験を通しての結果の比較と解析 7
4 付録 7

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

1 背景及び概観

1.1 生物薬剤学試験

本申請は、国内既承認の「ロミプレート®皮下注 250μg 調製用」（一般名：ロミプロスチム（遺伝子組換え））の効能・効果に対して「既存治療で効果不十分な再生不良性貧血」の適応追加を目的とする医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請である。本申請において生物薬剤学試験は新たに実施していない。

1.2 分析法の概観

本申請に関する臨床試験におけるヒト血清中 AMG531 濃度、抗 AMG531 結合抗体、抗トロンボポエチン（TPO）結合抗体、抗 AMG531 中和抗体及び抗 TPO 中和抗体の分析法に関する概観を Table 1.2-1 に示した。

Table 1.2-1 血清中 AMG531 濃度、抗 AMG531 結合抗体、抗 TPO 結合抗体、抗 AMG531 中和抗体及び抗 TPO 中和抗体分析法の概観

測定対象	分析法	測定施設 （試験番号又は報告書番号）	試験報告書の添付場所	適用試験
血清中 AMG531 濃度	ELISA	[redacted] (109739)	1.13.1	531-KR001
		[redacted] (120874)	5.3.1.4-1	531-002
抗 AMG531 結合抗体 抗 TPO 結合抗体	Biosensor Immunoassay	[redacted] (MVR-000053)	5.3.1.4-2	531-KR001
		[redacted] (RCFJ2)	5.3.1.4-3	531-KR001 531-002
抗 AMG531 中和抗体	Cell-Based Method	[redacted] (MVR-000389)	5.3.1.4-4	531-KR001
		[redacted] (RCFC2/RCFZ6)	5.3.1.4-5	531-KR001 531-002
抗 TPO 中和抗体	Cell-Based Method	[redacted] (MVR-000390)	5.3.1.4-6	531-KR001
		[redacted] (RCIC2/RCIC6)	5.3.1.4-7	531-KR001 531-002

*[redacted] より社名変更

1.2.1 血清中 AMG531 濃度測定

ヒト血清中 AMG531 の定量は、ELISA を用いて実施した。ヒト血清において検量線試料、QC 試料及び臨床検体を、イムノプレートに固相化した捕捉抗体と反応させた。洗浄後、各ウェルに二次抗体を添加した。更に洗浄後、Horseradish peroxidase-labeled streptavidin を各ウェルに添加した。洗浄後、テトラメチルベンジジンと過酸化水素を含む基質溶液を各ウェルに添加した。酸性溶液を用いて比色反応を停止させ、450 nm の吸光度を測定した。検量線試料の吸光度を用いて、4 パラメータ式に回帰した検量線を用いて、臨床検体の血清中 AMG531 濃度を算出した。

本分析法のバリデーション結果の概要を Table 1.2.1-1 に示した。

Table 1.2.1-1　血清中 AMG531 の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設 （試験番号）	[redacted] （109739）	[redacted] （120874）
資料番号	1.13.1	5.3.1.4-1
Assay Range (pg/mL)	15.0～1000	15.0～1500
Inter-Assay Accuracy (%Bias) Precision (%CV) Total Error (%)	 −0.4～8.1 6.6～13.0 10.1～14.7	 −13～2 4～8 8～21

1.2.2　抗 AMG531 結合抗体及び抗 TPO 結合抗体の測定

抗 AMG531 結合抗体及び抗 TPO 結合抗体の測定は Biosensor Immunoassay を用いて実施した。

希釈したヒト血清及びコントロール試料を、AMG531 及び TPO が固定された別々のフローセル表面上に注入した。次に、ヤギ抗ヒト免疫グロブリン G F (ab')$_2$ 特異的抗体を注入し、サンプルの結合が抗体に起因することを確認した。抗体が結合すると屈折率が変化し、経時的な表面プラズモン共鳴角の変化として即時にセンサグラムに記録される。この変化はフローセル表面上での蓄積量に正比例する。

本測定は、スクリーニング試験及び特異性試験の 2 段階で実施した。最初にスクリーニング試験を実施し、測定値がカットポイントを超えた場合に結合抗体陽性の可能性ありとした。結合抗体陽性の可能性があると判断された検体は、特異性試験を実施した。特異性試験では、大過剰の AMG531 又は TPO 存在下でシグナルを測定し、シグナルの阻害が認められた場合に抗 AMG531 結合抗体陽性又は抗 TPO 結合抗体陽性と判定した。

本分析法のバリデーション結果の概要を Table 1.2.2-1 及び Table 1.2.2-2 に示した。

Table 1.2.2-1　抗 AMG531 結合抗体の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設 （試験番号又は報告書番号）	[redacted]（MVR-000053）	[redacted]（RCFJ2）
資料番号	5.3.1.4-2	5.3.1.4-3
Lower Limit of Reliable Detection	400 ng/mL	400 ng/mL
Tolerance against AMG531	10 ng/mL まで（400 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出）	100 ng/mL まで（1000 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出） 25 ng/mL まで（400 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出）

検出対象物質として Affinity purified Rabbit anti-AMG 531 antibody を用いた。

Table 1.2.2-2　抗 TPO 結合抗体の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設 （試験番号又は報告書番号）	[redacted]（MVR-000053）	[redacted]（RCFJ2）
資料番号	5.3.1.4-2	5.3.1.4-3
Lower Limit of Reliable Detection	200 ng/mL	200 ng/mL
Tolerance against TPO	20 ng/mL まで（200 ng/mL の抗 TPO 抗体を検出）	1000 ng/mL まで（400 ng/mL の抗 TPO 抗体を検出） 100 ng/mL まで（200 ng/mL の抗 TPO 抗体を検出）

検出対象物質として Anti-TPO Mouse Monoclonal Antibody を用いた。

1.2.3 抗 AMG531 中和抗体及び抗 TPO 中和抗体の測定

抗 AMG531 中和抗体及び抗 TPO 中和抗体の測定は Cell-Based Method を用いて実施した。

本測定には、ヒト TPO 受容体をトランスフェクションしたマウス細胞系である[redacted]細胞株を使用した。AMG531 又は TPO に応答した細胞増殖を発光シグナルとして測定した。発光シグナルは細胞の増殖量に比例するが、AMG531 又は TPO に対する中和抗体の存在下では細胞増殖が阻害されるため、結果としてより低い発光シグナルが生じる。

本測定は、スクリーニング試験及び確認試験の 2 段階で実施した。スクリーニング試験では AMG531 又は TPO による細胞増殖活性に対する阻害作用の有無を検出することを目的とした。確認試験では、スクリーニング試験で検出された細胞増殖阻害が、中和抗体の存在に起因するかを判定することを目的とした。確認試験は、スクリーニング試験で「確認試験の必要あり」と判断された検体を対象に実施した。

スクリーニング試験では、未処理の検体を AMG531 又は TPO の存在下で測定した。確認試験では、Protein G 及び Protein L（Protein G/L）結合ビーズ処理により抗体を除去した血清を測定した。また、陰性対象として、Sepharose 6B 結合ビーズにより処理した血清を測定した。スクリーニング試験及び確認試験の結果を総合して、中和抗体の有無を判定した。

本分析法のバリデーション結果の概要を Table 1.2.3-1 及び Table 1.2.3-2 に示した。

Table 1.2.3-1 抗 AMG531 中和抗体の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設 （試験番号又は報告書番号）	[redacted]（MVR-000389）	[redacted] （RCFC2/RCFZ6）
試験報告書の添付場所	5.3.1.4-4	5.3.1.4-5
Lower Limit of Reliable Detection	400 ng/mL	400 ng/mL
Tolerance against AMG531	24 ng/mL まで（400 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出可能）	96 ng/mL まで（1600 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出可能） 24 ng/mL まで（800 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出可能） 12 ng/mL まで（400 ng/mL の抗 AMG531 抗体を検出可能）

検出対象物質として Affinity purified Rabbit anti-AMG 531 antibody を用いた。

Table 1.2.3-2 抗 TPO 中和抗体の分析法のバリデーション結果の概要

測定施設 （試験番号又は報告書番号）	[redacted]（MVR-000390）	[redacted] （RCIC2/RCIC6）
試験報告書の添付場所	5.3.1.4-6	5.3.1.4-7
Lower Limit of Reliable Detection	200 ng/mL	200 ng/mL
Tolerance against TPO	6 ng/mL まで（200 ng/mL の抗 TPO 抗体を検出可能）	24 ng/mL まで（400 ng/mL の抗 TPO 抗体を検出可能） 12 ng/mL まで（200 ng/mL の抗 TPO 抗体を検出可能）

検出対象物質として Affinity purified Rabbit anti-MGDF/TPO antibody を用いた。

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 付録

表は本文中の適切な箇所に記載した。

AMG531

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.2　臨床薬理試験

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）
PK	Pharmacokinetics（薬物動態）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団 PK）
SC	Subcutaneous（皮下）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）

用語の定義

用語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC_{0-t}	最終濃度検出時点（t）までの血清中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	無限大時間までの血清中濃度－時間曲線下面積
Ccr	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血清中濃度
CV	変動係数（Coefficient of variation）
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
MRT	平均滞留時間
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
SD	標準偏差（Standard deviation）
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{max}	最高血清中濃度到達時間
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	末梢コンパートメントにおけるみかけの分布容積
V_z/F	消失相におけるみかけの分布容積

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
1 背景及び概観 4
1.1 ヒト生体試料を用いた試験 4
1.2 臨床薬理試験 4
2 個々の試験結果の要約 6
2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 6
2.1.1 薬物動態 6
2.1.1.1 血清中 AMG531 濃度及び薬物動態パラメータ 6
2.1.1.2 薬物動態の線形性 9
2.1.2 免疫原性 10
2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 11
2.2.1 薬物動態 11
2.2.1.1 血清中 AMG531 濃度及び薬物動態パラメータ 11
2.2.1.2 血清中 AMG531 トラフ濃度 13
2.2.2 免疫原性 14
3 全試験を通しての結果の比較と解析 14
3.1 薬物動態の線形性 14
3.2 母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1） 14
3.2.1 使用したデータ及び被験者背景 15
3.2.2 基本モデルの構築 15
3.2.3 最終モデルの検討 15
3.2.4 被験者背景と PK パラメータの関係 16
3.3 日本人と韓国人における薬物動態の類似性 16
4 特別な試験 22
4.1 免疫原性 22
4.2 QT/QTc 間隔に対する影響 22
5 付録 22

2.7.2 臨床薬理試験

1 背景及び概観

1.1 ヒト生体試料を用いた試験

本承認申請においては、ヒト生体試料を用いた試験は実施していない。

1.2 臨床薬理試験

本承認申請に用いた 531-KR001 試験（以下、KR001 試験）及び 531-002 試験（以下、002 試験）に関しての臨床試験の概要を Table 1.2-1 に示した。

Table 1.2-1　本承認申請に用いた臨床試験の一覧

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

2 個々の試験結果の要約

2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人再生不良性貧血（AA）患者を対象として、AMG531 を週 1 回皮下（SC）投与したときの薬物動態（PK）及び免疫原性を評価した。AMG531 の投与開始時の用量は 1、3、6 及び 10 µg/kg とし、Week 1～8 の間は固定用量とした。Week 9～52 は 1～20 µg/kg の間で用量調節し、Week 53～156 は 3～20 µg/kg の間で用量調節を行った。

2.1.1 薬物動態

1、3、6 及び 10 µg/kg 群に最初に割り付けられた各群 3 名において、Week 1 及び 8 に頻回採血（投与前、投与後 4、12、24、48、72、96 及び 168 時間）を行い、PK を評価した。

2.1.1.1 血清中 AMG531 濃度及び薬物動態パラメータ

Week 1 及び 8 の血清中 AMG531 濃度推移を Figure 2.1.1.1-1 に示し、Week 1 及び 8 の PK パラメータを Table 2.1.1.1-1 及び Table 2.1.1.1-2 にそれぞれ示した。

Week 1

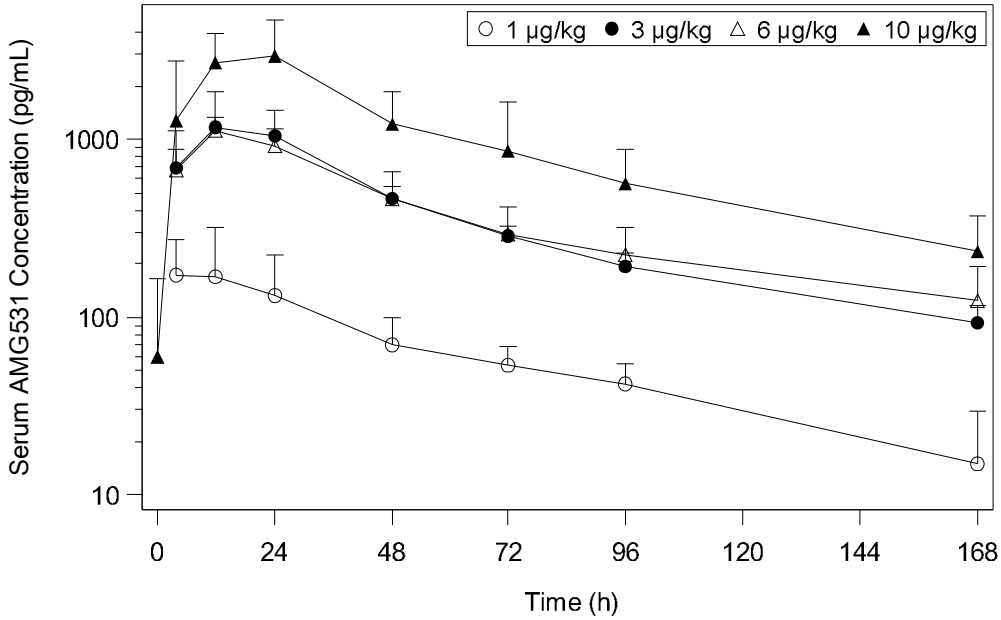
AMG531 1、3、6 及び 10 µg/kg を単回 SC 投与したときの t_{max}（中央値）はそれぞれ 3.58、10.83、10.50 及び 22.58 時間であった。C_{max} は 1、3、6 及び 10 µg/kg 群でそれぞれ 197±115（平均値±標準偏差、以下同様）、1220±140、1120±740 及び 3390±1420 pg/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 10100±4900、65800±3500、63400±31200 及び 183000±98000 pg·h/mL、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 12900±5600、74400±5500、77900±39700 及び 253000±112000 pg·h/mL であった。3 及び 6 µg/kg 群の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は同程度の値を示した。$t_{1/2}$ は 61.8～76.5 時間（平均値、以下同様）であった。CL/F は 40.5～101.8 mL/h/kg、V_z/F は 3590～10400 mL/kg であり、投与群間でのばらつきは大きいが、投与量依存性は認められなかった。

Week 8

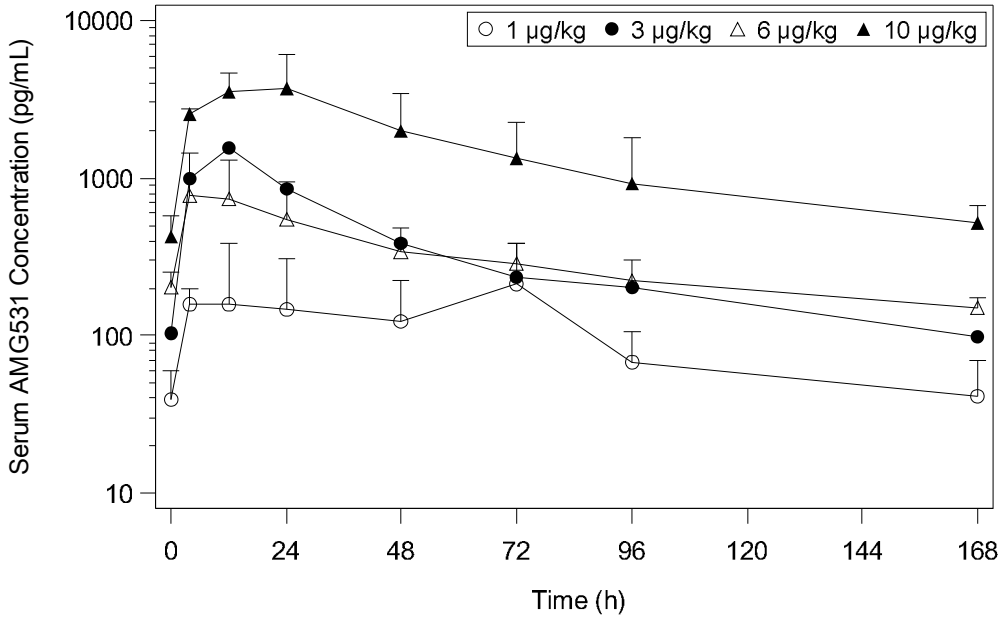
AMG531 1、3、6 及び 10 µg/kg を反復 SC 投与したときの t_{max}（中央値）はそれぞれ 10.88、10.50、3.90 及び 23.27 時間であった。C_{max} は 1、3、6 及び 10 µg/kg 群でそれぞれ 323±157（平均値±標準偏差、以下同様）、1560 (n=1)、803±632 及び 4030±1880 pg/mL、AUC_{0-t} はそれぞれ 17900±9400、65200 (n=1)、52700±26400 及び 264000±165000 pg·h/mL であった。3 µg/kg 群の 1 名の C_{max} 及び AUC_{0-t} は 6 µg/kg 群の平均値より高かった。$t_{1/2}$ は 70.1～111.4 時間（平均値、以下同様）であった。CL/F は 46.1～133.2 mL/h/kg、V_z/F は 3430～22800 mL/kg であり、投与群間でのばらつきは大きいが、投与量依存性は認められなかった。Week 1 及び Week 8 の血清中 AMG531 濃度は同程度であった。

Figure 2.1.1.1-1　Week 1 及び 8 における血清中 AMG531 濃度推移（PK 解析対象集団）（KR001 試験）

Week 1



Week 8



Mean+SD
Week 1: 1 µg/kg, n=3; 3 µg/kg, n=3; 6 µg/kg, n=3; 10 µg/kg, n=3;
Week 8: 1 µg/kg, n=3; 3 µg/kg, n=1*; 6 µg/kg, n=3; 10 µg/kg, n=3;
*3 名中 2 名の被験者は Week 8 より前に AMG531 の投与が中止された。
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-2.1 and Figure 14.2.1-2.2

Table 2.1.1.1-1 Week 1 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）（KR001 試験）

Dose (μg/kg)	Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
1	n	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	5.94	197	10100	12900	9590	91.6	71.4	96.4
	SD	4.11	115	4900	5600	5810	49.0	8.1	29.2
	CV(%)	69.2	58.1	49.1	43.8	60.6	53.5	11.4	30.3
	Min	3.55	65.7	4950	6780	6070	55.7	62.0	70.8
	Median	3.58	250	10400	14000	6410	71.7	75.4	90.3
	Max	10.68	276	14800	17900	16300	147.5	76.7	128.2
	Geo Mean	5.14	166	9130	11900	8590	83.8	71.0	93.6
3	n	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	14.59	1220	65800	74400	3590	40.5	61.8	70.9
	SD	6.65	140	3500	5500	620	2.9	11.6	11.2
	CV(%)	45.6	11.8	5.2	7.4	17.2	7.1	18.8	15.8
	Min	10.67	1100	62400	70900	2950	37.2	48.4	58.8
	Median	10.83	1180	65700	71500	3640	42.0	68.0	73.2
	Max	22.27	1380	69300	80700	4180	42.3	69.0	80.8
	Geo Mean	13.70	1210	65700	74200	3550	40.4	61.0	70.3
6	n	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	10.56	1120	63400	77900	10400	101.8	76.5	92.5
	SD	0.10	740	31200	39700	5500	73.1	12.7	13.4
	CV(%)	0.9	66.3	49.2	51.0	53.0	71.8	16.6	14.5
	Min	10.50	357	27400	32200	7150	57.7	62.3	81.9
	Median	10.50	1160	80500	97500	7230	61.6	80.5	88.0
	Max	10.67	1840	82200	104000	16700	186.2	86.8	107.6
	Geo Mean	10.56	913	56600	68900	9520	87.1	75.8	91.9
10	n	3	3	3	2	2	2	2	2
(N=3)	Mean	17.01	3390	183000	253000	4450	44.0	68.8	92.7
	SD	11.23	1420	98000	112000	2330	19.6	5.9	13.7
	CV(%)	66.0	42.0	53.6	44.5	52.3	44.6	8.5	14.8
	Min	4.08	2180	116000	173000	2800	30.1	64.6	83.0
	Median	22.58	3030	138000	253000	4450	44.0	68.8	92.7
	Max	24.37	4960	296000	332000	6090	57.8	72.9	102.4
	Geo Mean	13.09	3200	168000	240000	4130	41.7	68.6	92.2

n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.3

Table 2.1.1.1-2 Week 8 の PK パラメータ（PK 解析対象集団）（KR001 試験）

Dose (μg/kg)	Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$R_{obs,Cmax}$	$R_{obs,AUC0-t}$	$R_{obs,Ctrough}$
1	n	3	3	3	2	3	2	2	3	3	2
(N=3)	Mean	29.20	323	17900	8110	66.3	79.4	124.1	2.9	2.6	2.8
	SD	37.95	157	9400	6640	30.8	17.6	32.5	3.2	2.7	2.3
	CV(%)	130.0	48.7	52.5	81.9	46.4	22.2	26.2	110.9	104.1	80.8
	Min	3.88	142	10300	3410	35.3	66.9	101.1	0.6	0.7	1.2
	Median	10.88	403	15000	8110	66.8	79.4	124.1	1.5	1.4	2.8
	Max	72.83	425	28400	12800	96.9	91.8	147.1	6.5	5.7	4.4
	Geo Mean	14.54	290	16400	6610	61.1	78.4	122.0	1.8	1.8	2.3
3	n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
(N=3*)	Mean	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CV(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Min	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	Median	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	Max	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	Geo Mean	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
6	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	10.06	803	52700	22800	133.2	111.4	150.5	1.6	1.3	1.6
	SD	10.70	632	26400	14000	62.1	28.3	52.1	2.2	1.4	1.3
	CV(%)	106.3	78.6	50.0	61.2	46.6	25.4	34.6	136.9	108.5	77.8
	Min	3.87	268	30200	8350	73.4	78.8	91.4	0.1	0.4	0.9
	Median	3.90	642	46200	23900	129.0	127.2	170.4	0.6	0.6	0.9
	Max	22.42	1500	81700	36200	197.3	128.3	189.7	4.2	3.0	3.1
	Geo Mean	6.97	637	48500	19300	123.2	108.7	143.5	0.6	0.9	1.4
10	n	3	3	3	2	3	2	2	3	3	3
(N=3)	Mean	17.47	4030	264000	3430	53.0	70.1	86.4	1.2	1.4	2.0
	SD	12.09	1880	165000	2530	38.4	29.3	17.9	0.5	0.5	0.6
	CV(%)	69.2	46.6	62.5	73.8	72.4	41.9	20.7	36.6	32.7	30.4
	Min	3.58	2340	105000	1640	23.0	49.3	73.7	0.8	0.9	1.6
	Median	23.27	3700	252000	3430	39.8	70.1	86.4	1.2	1.5	1.7
	Max	25.57	6050	434000	5220	96.3	90.8	99.0	1.7	1.8	2.7
	Geo Mean	12.87	3740	226000	2930	44.5	66.9	85.4	1.2	1.3	1.9

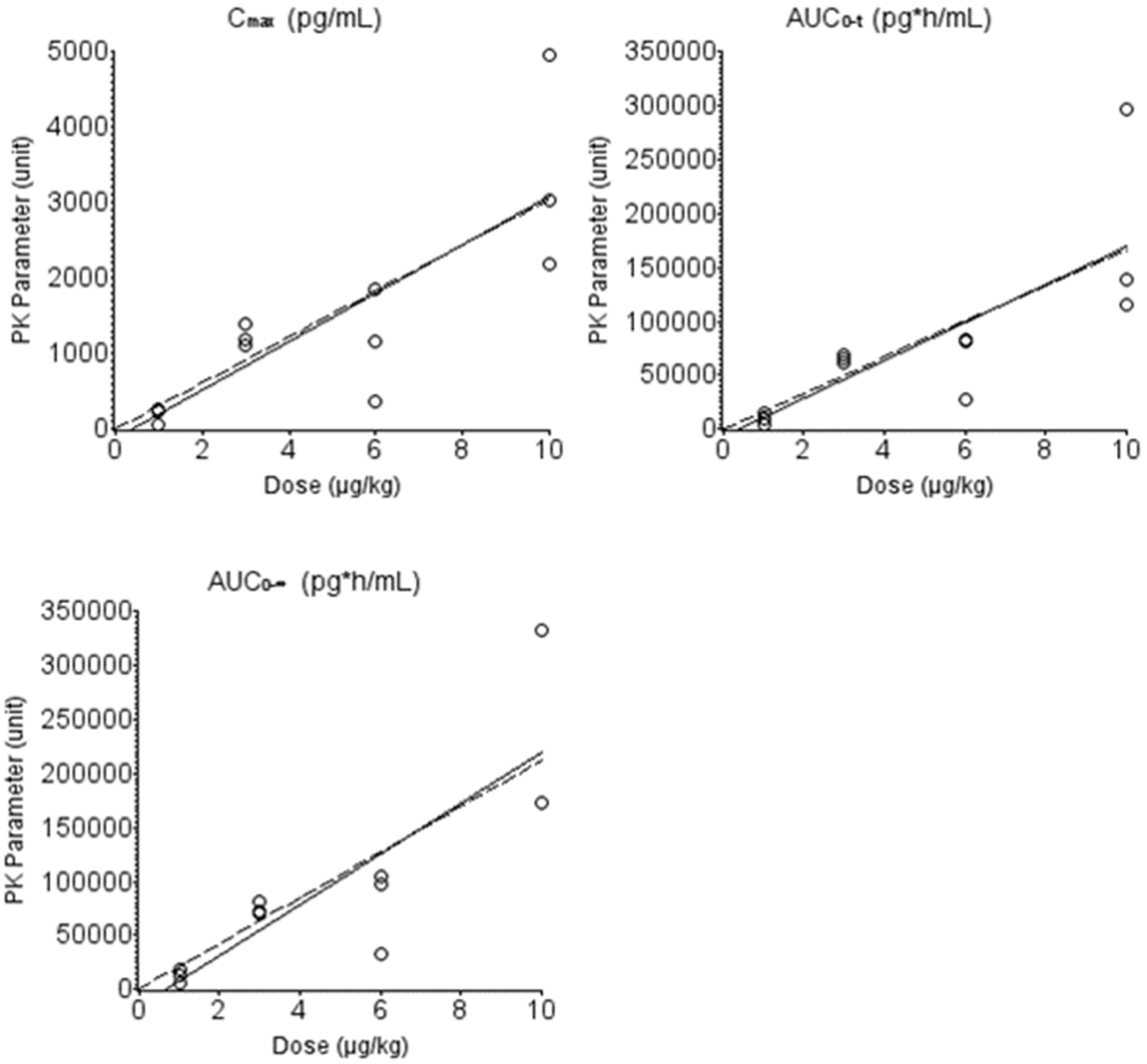
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean.
$R_{obs,Cmax}$ and $R_{obs,AUC0-t}$ were calculated from C_{max} and AUC_{0-t} at Week 1 and 8. $R_{obs,Ctrough}$ was calculated from serum trough concentration at 168 h after dosing at Week 1 and 8.
*3 名中 2 名の被験者は Week 8 より前に AMG531 の投与が中止された。
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.4

2.1.1.2 薬物動態の線形性

投与量と Week 1 及び 8 の PK パラメータの関係を回帰直線（切片あり／なし）とともにプロットした散布図を Figure 2.1.1.2-1 及び 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-2.5 に示した。

いずれの PK パラメータにおいても、切片ありの回帰直線の切片は 0 に近く、両回帰直線は重なっており、AMG531 の PK はほぼ線形であると考えられた。

Figure 2.1.1.2-1　Week 1 の PK パラメータの用量比例性（PK 解析対象集団）（KR001 試験）



Each point represents individual subject values.
Solid line: Linear regression line with intercept; Broken line: Linear regression line without intercept.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-2.4

2.1.2　免疫原性

治験薬の投与を受けた 35 名を対象に、抗 AMG531 抗体及び抗トロンボポエチン（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。

2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

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、AMG531 を週 1 回 SC 投与したときの PK 及び免疫原性を評価した。AMG531 の投与開始時の用量は 10 μg/kg とし、Week 1～4 の間は固定用量とした。Week 5 以降は 5～20 μg/kg の間で用量調節を行った。

2.2.1 薬物動態

登録された 31 名のうち 13 名（日本人：8 名、韓国人：5 名）を Intensive PK group とし、その他の 18 名（日本人：16 名、韓国人：2 名）を Trough PK group としてそれぞれ PK 採血を行った。Week 1 及び 4 における頻回採血（投与前、投与後 2、4、12、24、48、72、96 及び 168 時間）での PK 評価は、Intensive PK group の被験者のみを対象に実施した。Intensive PK group 及び Trough PK group 共通で、Week 1、4、9、13、17、21、27、41 の各投与前並びに Week 56（中止した被験者は最終投与 4 週間後）に採血を行い、血清中トラフ濃度を評価した。

2.2.1.1 血清中 AMG531 濃度及び薬物動態パラメータ

Intensive PK group における Week 1 及び 4 の血清中 AMG531 濃度推移を Figure 2.2.1.1-1 に示し、Week 1 及び 4 の PK パラメータを Table 2.2.1.1-1 及び Table 2.2.1.1-2 にそれぞれ示した。

Week 1

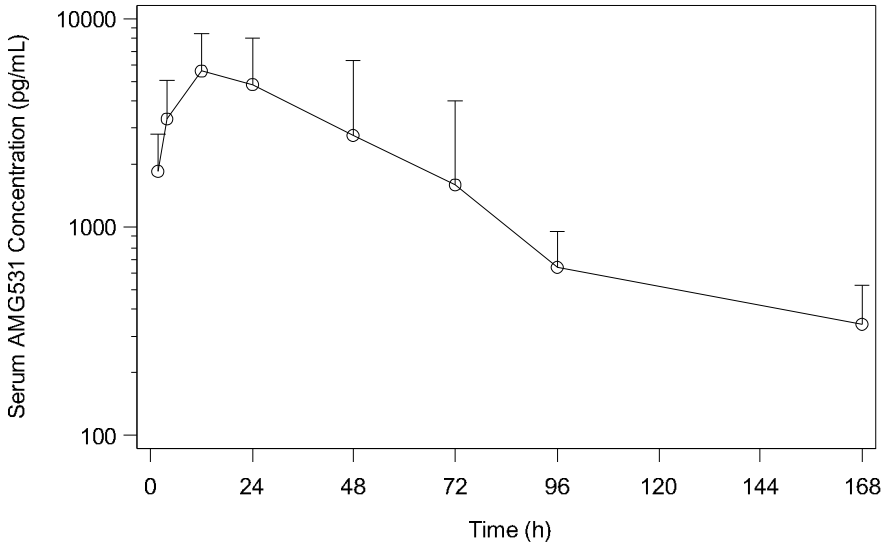
AMG531 10 μg/kg を単回 SC 投与したときの t_{max} は 11.60 時間（中央値）であった。C_{max} は 6180±3640 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であり、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 305000±226000 pg·h/mL 及び 285000±147000 pg·h/mL であった。$t_{1/2}$ は 65.1±18.2 時間であった。

Week 4

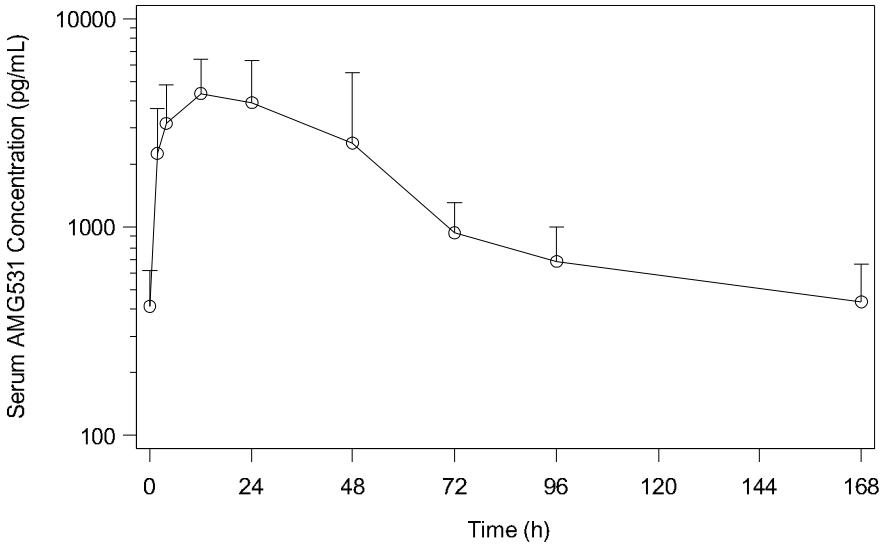
AMG531 10 μg/kg を反復 SC 投与したときの t_{max} は 11.80 時間（中央値）であった。C_{max} は 5040±2800 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であり、AUC_{0-t} は 267000±150000 pg·h/mL であった。$t_{1/2}$ は 90.0±35.6 時間であった。Week 1 及び Week 4 の血清中 AMG531 濃度は同程度であり、$R_{obs,Cmax,}$、$R_{obs,AUC0-t}$ 及び $Ro_{bs,Ctrough}$ の平均値は 0.9～1.3 であった。

Figure 2.2.1.1-1　Week 1 及び 4 の血清中 AMG531 濃度推移（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

Week 1



Week 4



Mean+SD
n=13
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-1 and Figure 14.2.2-3

Table 2.2.1.1-1 Week 1 の PK パラメータ（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
n	13	13	13	12	12	12	12	12
Mean	13.89	6180	305000	285000	4100	44.4	65.1	67.8
SD	10.48	3640	226000	147000	2060	21.8	18.2	16.3
CV(%)	75.4	58.9	74.1	51.7	50.2	49.0	27.9	24.1
Min	3.87	2080	110000	121000	916	18.0	35.2	46.9
Median	11.60	5070	215000	238000	3610	42.1	61.4	67.8
Max	48.02	14000	931000	554000	7930	82.9	92.7	91.9
Geo Mean	11.98	5270	251000	253000	3580	39.6	62.7	65.9

n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.2-4

Table 2.2.1.1-2 Week 4 の PK パラメータ（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

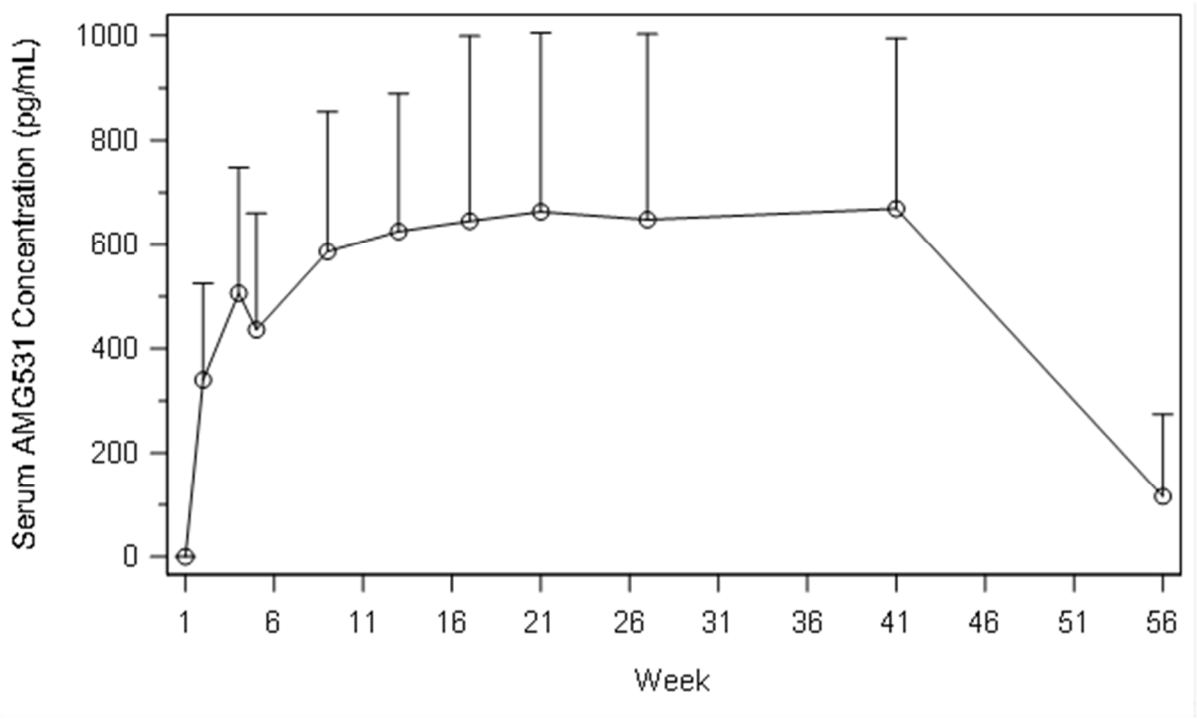
Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$R_{obs,Cmax}$	$R_{obs,AUC0-t}$	$R_{obs,Ctrough}$
n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Mean	13.96	5040	267000	6490	53.5	90.0	86.7	0.9	0.9	1.3
SD	11.42	2800	150000	4360	36.5	35.6	26.1	0.3	0.3	0.4
CV(%)	81.8	55.7	56.4	67.2	68.2	39.5	30.1	32.7	34.1	31.3
Min	1.93	1750	74500	2050	16.5	42.3	59.2	0.4	0.5	0.8
Median	11.80	4710	267000	4780	37.3	78.0	75.4	0.8	0.9	1.2
Max	47.90	11600	604000	15700	135.1	166.6	133.1	1.4	1.6	2.0
Geo Mean	10.54	4350	226000	5360	44.2	83.9	83.4	0.8	0.9	1.3

n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean.
$R_{obs,Cmax}$ and $R_{obs,AUC0-t}$ were calculated from C_{max} and AUC_{0-t} at Week 1 and 4. $R_{obs,Ctrough}$ was calculated from serum trough concentration at Week 2 and 5.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.2-5

2.2.1.2 血清中 AMG531 トラフ濃度

AMG531 を反復投与したときの血清中 AMG531 トラフ濃度推移を Figure 2.2.1.2-1 に示した。平均血清中 AMG531 濃度は Week 13～41 で 625～669 pg/mL とおおむね一定の値を示した。Week 13～41 ではほとんどの被験者が 20 μg/kg の投与を受けていた。最終投与 4 週間後（Week 56）の血清中 AMG531 濃度は 116±158 pg/mL（平均値±標準偏差）であった。

Figure 2.2.1.2-1　血清中 AMG531 トラフ濃度推移（PK 解析対象集団）（002 試験）



Mean+SD
n=13 - 31
Week 1 = Day 1, Week 56 = End-of-follow-up-period examination (Week 56)
AMG531 was administered at a dose of 10 µg/kg (initial dose) once weekly for 4 weeks. Then dose was adjusted from 5 to 20 µg/kg according to dose adjustment procedure. AMG531 was administered once weekly up to Week 52.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-5

2.2.2　免疫原性

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。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

3.1　薬物動態の線形性

531-KR001 試験において、免疫抑制療法に不応の成人 AA 患者に AMG531 1、3、6 及び 10 µg/kg を単回及び反復 SC 投与したときの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はおおむね投与量に比例して増加した（2.1.1.2）。したがって、AMG531 を SC 投与したときの PK は 1～10 µg/kg の用量範囲においてほぼ線形であると考えられた。

3.2　母集団薬物動態解析（5.3.3.5-1）

AA 患者を対象とした KR001 試験及び 002 試験で得られた血清中 AMG531 濃度データを併合し、Nonlinear mixed-effect modeling を用いた母集団薬物動態（PPK）解析を実施した。

3.2.1 使用したデータ及び被験者背景

PPK 解析には、両試験で 1 時点以上の血清中 AMG531 濃度が得られたすべての被験者 43 名（うち KR001 試験 12 名、002 試験 31 名）から得られた 558 時点（うち KR001 試験 173 時点、002 試験 385 時点）の濃度データを用いた。

被験者の内訳は、日本人が 24 名（55.8%）、韓国人が 19 名（44.2%）、女性が 29 名（67.4%）、男性が 14 名（32.6%）であった。被験者の年齢（平均値±標準偏差、以下同様）は 45.5±13.8 歳、体重は 62.3±11.0 kg、身長は 162.6±7.9 cm、BMI は 23.6±3.8 kg/m^2 であった。ベースラインの血小板数は $16.5±9.1×10^9$/L であった。また、ALT 及び AST はそれぞれ、26.0±22.9 及び 23.4±12.3 IU/L、Ccr は 91.1±38.7 mL/min であった。日本人と韓国人の間で被験者背景に大きな違いはなかった。

3.2.2 基本モデルの構築

基本モデル構築では、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た。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。これらの PK パラメータに対する個体間変動は、指数誤差モデルを仮定した。しかし、上記のすべての個体間変動を推定することはできなかったため、V_2/F と Q/F のいずれか又は両者の個体間変動を考慮しないモデルで検討を行った。更に、CL/F と V_1/F の個体間変動に共分散を仮定したモデルも検討した。また、個体内変動は残差誤差として評価し、比例誤差モデル、付加誤差モデル及び比例誤差と付加誤差を組み合わせたモデルでの検討を行った。

検討の結果、CL/F と V_1/F の個体間変動に共分散を仮定し、Q/F の個体間変動を考慮しないモデルが最も適切であると判断した。更に残差誤差モデルは、比例誤差モデルが最も適切であった。これらの誤差モデルを用い、基本モデルを構築した。

基本モデルのパラメータ推定値を Table 3.2-1 に示した。

Table 3.2-1 AA 患者における AMG531 の PPK モデルのパラメータ推定値

	Parameter	Unit	Estimates (%RSE)
THETA	k_a	(1/h)	0.162 (19.7)
	V_1/F	(mL/kg)	1790 (13.0)
	CL/F	(mL/h/kg)	45.9 (9.2)
	V_2/F	(mL/kg)	1910 (24.2)
	Q/F	(mL/h/kg)	26.9 (30.3)
BSV (CV)	k_a	(%)	74.2 (15.4)
	V_1/F	(%)	65.9 (11.8)
	CL/F	(%)	38.7 (14.4)
	V_2/F	(%)	86.2 (24.8)
	Q/F	(%)	0 Fixed
$COV_{CL/F-V1/F}$	$\omega_{CL/F,V1/F}$		0.237 (26.1)
Residual error	$\sigma_{proportional}$		0.344 (8.9)

THETA:Fixed effect model parameter
RSE: Relative standard error
BSV: Between subject variation
COV: Covariance
Source: 5.3.3.5-1 Table 3.3.3.3-1

3.2.3 最終モデルの検討

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、外因性要因として試験間差（KR001 試験及び 002 試験）を、それぞれ共変量としてモデルへの組み込みを検討した。

共変量の組み込みの検討には、変数増加法と変数減少法を組み合わせたステップワイズ法を採用した。変数増加法により、CL/F に対して年齢が、V_1/F に対して試験間差がそれぞれ組み入れられた（$p<0.05$）。しかしながら、いずれの共変量とも変数減少法により除外された（$p>0.001$）。

以上の結果から、今回検討した共変量は日本人及び韓国人の AA 患者の PK を説明するモデルへ組み込む必要はないと考えられ、基本モデルを最終モデルとした。

3.2.4 被験者背景と PK パラメータの関係

PPK 解析で得られた 43 名の被験者の k_a、V_1/F、CL/F、V_2/F のベイズ推定値と各被験者背景（性別、民族、年齢、体重、身長、BMI、AST、ALT、Ccr、ベースライン時の血小板数及び試験）の関係を箱ひげ図又は散布図で示した（5.3.3.5-1 Figure 4.8-1～Figure 4.8-11）。

民族差以外の被験者背景と PK パラメータとの関係で特筆すべき傾向は認められなかった。民族差については、3.3 で考察した。

3.3 日本人と韓国人における薬物動態の類似性

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 AA 患者を対象とした 002 試験において、Intensive PK group の日本人 8 名、韓国人 5 名のデータを用いて日本人と韓国人の PK を比較した。Intensive PK group の被験者背景を Table 3.3-1 に、AMG531 10 μg/kg 単回 SC 投与後（Week 1）及び反復 SC 投与後（Week 4）における個別の血清中 AMG531 濃度推移を Figure 3.3-1 に、Week 1 及び 4 の PK パラメータをそれぞれ Table 3.3-2 及び Table 3.3-3 に、日本人と韓国人の PK パラメータを比較した図を Figure 3.3-2 に示した。

日本人と韓国人の被験者背景に大きな差異は認められなかった。AMG531 10 μg/kg 単回 SC 投与後（Week 1）の C_{max} は日本人及び韓国人でそれぞれ、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 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。

更に、PPK 解析により PK に影響を与える要因として民族差を検討した。日本人と韓国人の差はモデルに組み込む共変量として検出されなかった（3.2.3）。また、PPK 解析の対象とした日本人 24 名、韓国人 19 名から得られた PK パラメータのベイズ推定値より、AMG531 10 μg/kg を単回 SC 投与したときの曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）を推定し、分布と要約統計量をそれぞれ Figure 3.3-3 及び Table 3.3-4 に示した。これらの PPK 解析結果でも 002 試験の Intensive PKgroup と同様の傾向が認められ、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。

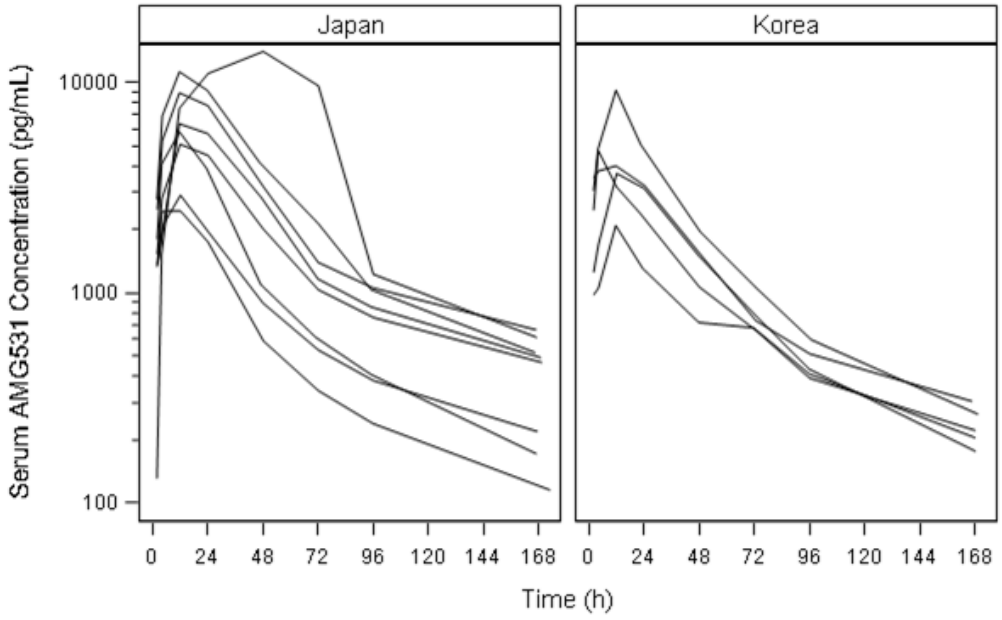
Table 3.3-1 日本人及び韓国人の人口統計学的及び他の基準値（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

Parameter (unit)		Japan N=8	Korea N=5
Sex	Female	5 (62.5%)	3 (60.0%)
	Male	3 (37.5%)	2 (40.0%)
Age (yrs)	n	8	5
	Mean	44.6	35.2
	SD	16.6	16.6
	Min	28	20
	Median	40.5	25.0
	Max	78	57
	< 65	7 (87.5%)	5 (100.0%)
	>= 65	1 (12.5%)	0
Weight (kg)	n	8	5
	Mean	69.11	61.62
	SD	16.33	6.48
	Min	46.5	51.7
	Median	69.50	62.10
	Max	89.7	69.9
Body Mass Index (kg/m^2)	n	8	5
	Mean	25.64	22.76
	SD	5.48	2.12
	Min	19.0	20.0
	Median	25.20	23.40
	Max	35.2	25.4
Baseline Platelet count ($10^9/L$)	n	8	5
	Mean	16.1	11.2
	SD	7.5	5.8
	Min	7	6
	Median	15.5	12.0
	Max	28	20
	< 15	4 (50.0%)	4 (80.0%)
	>= 15	4 (50.0%)	1 (20.0%)

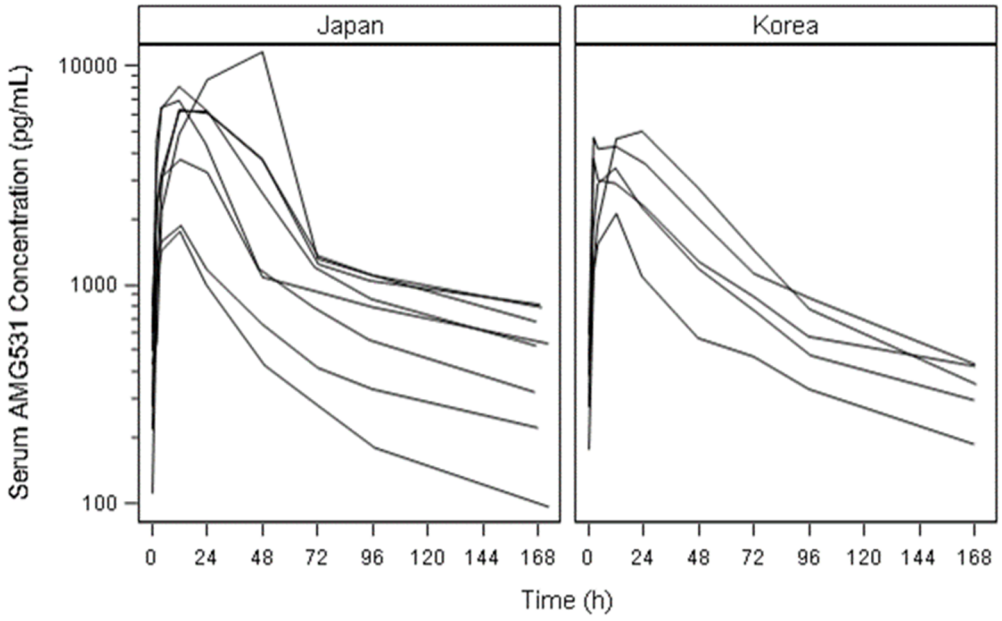
The percentage is shown in the parenthesis.
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics and frequency.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.1-3.3

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

Table 3.3-2 日本人及び韓国人の Week 1 の PK パラメータ（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

Country	Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
Japan	n	8	8	8	7	7	7	7	7
	Mean	16.26	7080	372000	331000	4060	40.1	70.6	70.9
	SD	12.83	4020	268000	172000	2480	24.4	20.5	18.6
	CV(%)	78.9	56.8	72.0	51.8	61.1	60.9	29.1	26.3
	Min	11.50	2440	110000	121000	916	18.0	35.2	46.9
	Median	11.74	6070	304000	335000	3370	29.8	77.0	80.5
	Max	48.02	14000	931000	554000	7930	82.9	92.7	91.9
	Geo Mean	13.98	6070	299000	290000	3360	34.5	67.5	68.6
Korea	n	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	10.10	4730	200000	220000	4140	50.5	57.3	63.4
	SD	3.49	2660	77000	79000	1550	18.2	12.1	13.1
	CV(%)	34.5	56.2	38.5	36.0	37.4	36.0	21.0	20.6
	Min	3.87	2080	111000	128000	2160	29.5	46.7	48.5
	Median	11.57	4000	185000	197000	4240	50.7	54.9	60.4
	Max	11.95	9160	320000	339000	6370	78.2	77.8	78.7
	Geo Mean	9.35	4210	188000	209000	3900	47.9	56.4	62.4

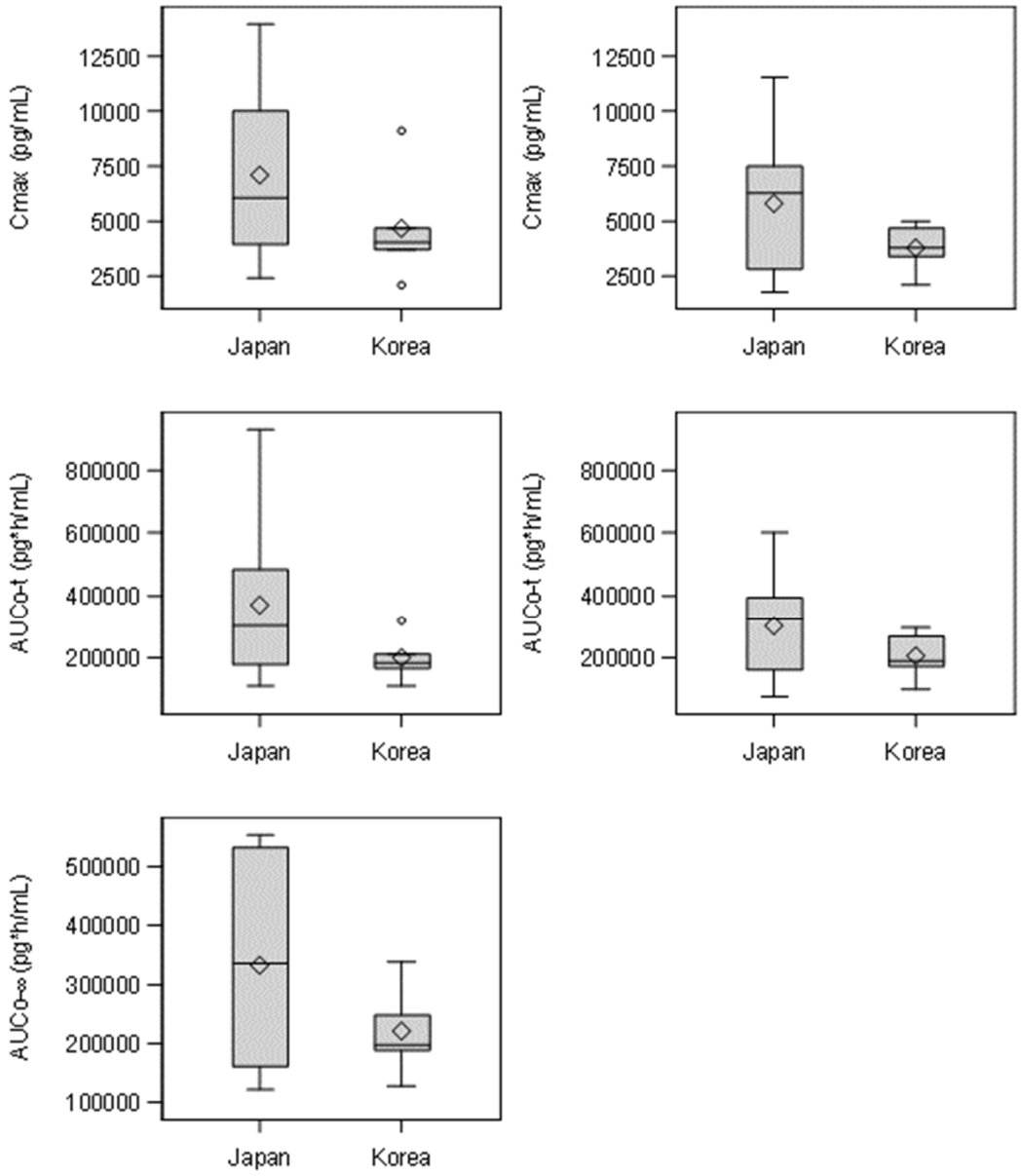
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.2-4

Table 3.3-3 日本人及び韓国人の Week 4 の PK パラメータ（PK 解析対象集団 Intensive PK group）（002 試験）

Country	Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$R_{obs,Cmax}$	$R_{obs,AUC0-t}$	$R_{obs,Ctrough}$
Japan	n	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	Mean	16.38	5810	305000	7290	51.4	108.5	94.4	0.8	0.9	1.2
	SD	12.74	3310	175000	4910	42.8	32.6	30.6	0.2	0.2	0.4
	CV(%)	77.8	57.0	57.3	67.4	83.4	30.0	32.4	25.0	27.4	30.2
	Min	11.55	1750	74500	2390	16.5	69.3	59.2	0.6	0.6	0.8
	Median	11.90	6270	325000	5440	31.7	104.4	92.2	0.7	0.8	1.2
	Max	47.90	11600	604000	15700	135.1	166.6	133.1	1.2	1.2	1.9
	Geo Mean	14.13	4860	252000	5990	39.8	104.4	90.0	0.8	0.8	1.2
Korea	n	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	Mean	10.11	3800	205000	5210	56.9	60.4	74.3	1.0	1.1	1.5
	SD	8.76	1150	81000	3380	27.6	12.8	9.5	0.4	0.4	0.5
	CV(%)	86.7	30.3	39.4	64.9	48.5	21.2	12.8	40.1	38.4	33.1
	Min	1.93	2110	97400	2050	33.5	42.3	59.2	0.4	0.5	0.9
	Median	11.52	3770	187000	4110	53.4	62.6	75.4	1.0	1.1	1.4
	Max	23.13	5020	299000	10900	102.6	73.8	83.8	1.4	1.6	2.0
	Geo Mean	6.59	3640	191000	4480	52.4	59.3	73.8	0.9	1.0	1.4

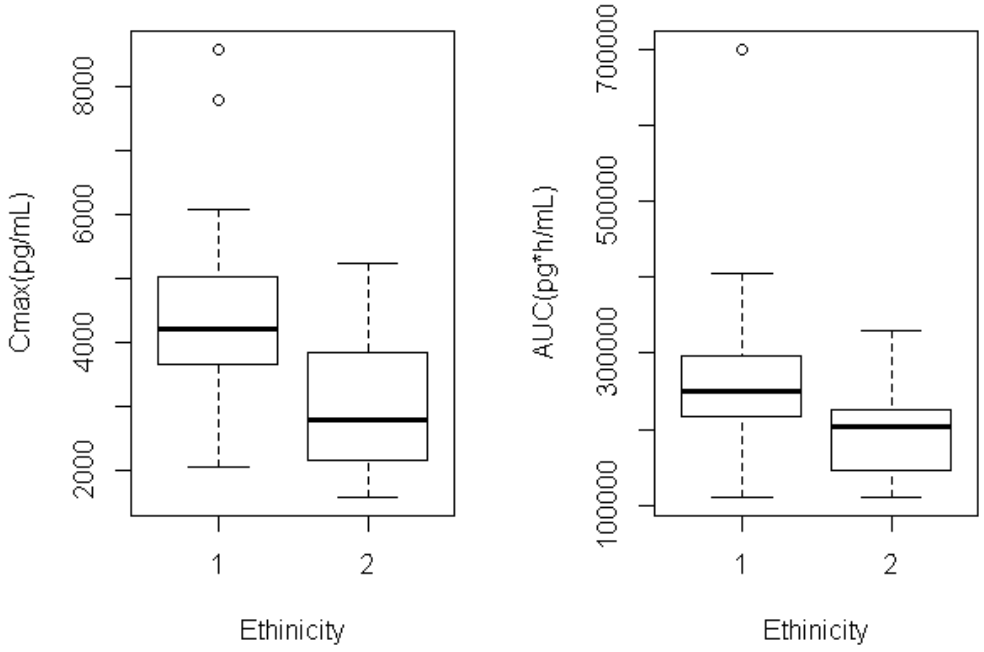
n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean.
$R_{obs,Cmax}$ and $R_{obs,AUC0-t}$ were calculated from C_{max} and AUC_{0-t} at Week 1 and 4. $R_{obs,Ctrough}$ was calculated from serum trough concentration at Week 2 and 5.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.2-5

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

Figure 3.3-3　PPK 解析による日本人及び韓国人の曝露量の比較（10 μg/kg 単回 SC 投与）



Ethinicity: 1=日本人（24 名）、2=韓国人(19 名)
$AUC_{0-\infty}$ is presented as AUC
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: 5.3.3.5-1 Figure 4.9-1

Table 3.3-4　PPK 解析による日本人及び韓国人の推定曝露量（10 μg/kg 単回 SC 投与）

	N	Mean	SD	Geometric Mean	Min	Median	Max
C_{max} (pg/mL)							
Japanese	24	4440	1500	4220	2050	4220	8580
Korean	19	3050	1060	2880	1590	2810	5250
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)							
Japanese	24	270000	113000	253000	111000	249000	699000
Korean	19	196000	59300	188000	111000	203000	329000

Source: 5.3.3.5-1 Table 4.9-1

4 特別な試験

4.1 免疫原性

すべての臨床試験において抗 AMG531 結合抗体及び抗 TPO 結合抗体を測定し、各結合抗体の産生が確認された場合には中和抗体の測定を実施した。抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体の測定法を 2.7.1 に記載し、臨床試験での測定結果を 2.1.2 及び 2.2.2 に記載した。

4.2 QT/QTc 間隔に対する影響

本申請において「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価（平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号）」ガイドラインに基づく QT/QTc 評価試験は実施しなかった。

AMG531 は血小板、巨核球等の造血前駆細胞の細胞膜に局在する TPO 受容体に特異的に結合する遺伝子組換え Fc-ペプチド融合タンパク質であり、標的分子への特異性が高く分子量が大きいため、QT 間隔の延長を引き起こすイオンチャネルには作用しないと考えられる。

以上より、AMG531 は QT 間隔の延長作用は示さないと考えられた。

5 付録

図表は本文中の適切な箇所に記載した。

AMG531

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.3　臨床的有効性

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）
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）
EOS	End of study（最終検査日）
EOT	End of treatment（最終投与日）
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）
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）
SC	Subcutaneous（皮下）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）

用語の定義

用語	定義
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
HBs	B 型肝炎ウイルス表面
HCV-RNA	C 型肝炎ウイルス RNA
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
LDH	乳酸脱水素酵素
PEG-rHuMGDF	Pegylated recombinant human megakaryocyte growth and development factor

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.3 臨床的有効性 5
1 背景及び概観 5
1.1 試験デザイン 7
1.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 7
1.1.2 002 試験（5.3.5.2-2） 8
1.2 有効性評価項目 10
1.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 10
1.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 12
1.3 有効性解析方法 13
1.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 13
1.3.1.1 解析対象集団 13
1.3.1.2 解析手法 13
1.3.2 002 試験（5.3.5.2-2） 14
1.3.2.1 解析対象集団 14
1.3.2.2 解析手法 15
2 個々の試験結果の要約 17
2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 17
2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 19
3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1 試験対象集団 29
3.1.1 被験者組入れ基準 29
3.1.2 被験者の内訳 30
3.1.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 32
3.2 有効性試験の結果の比較検討 37
3.2.1 血液学的反応を示した被験者の割合 37
3.2.2 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 40
3.2.3 血小板輸血からの離脱又は血小板輸血量の減少 43
3.2.4 治験薬の投与量漸減及び投与中止 45
3.2.5 出血指標 47
3.2.6 長期投与時の有効性 48
3.3 部分集団における結果の比較 57
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 61
5 効果の持続、耐薬性 64

6 付録 65

2.7.3 臨床的有効性

1 背景及び概観

AMG531（ロミプロスチム（遺伝子組換え））は、米国 Amgen 社が創製し、大腸菌により産生される遺伝子組換え融合タンパク質の注射製剤である。AMG531 は、造血幹細胞から巨核球に至る造血前駆細胞上のトロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl）に結合することにより、これらの細胞の増殖及び分化を促進することにより、血小板数を増加させる。なお、AMG531 と内因性 TPO にはアミノ酸配列に相同性はない。

本邦では、20[redacted] 年より成人慢性免疫性（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されている。また、海外では、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、米国及び欧州主要国を含む数十ヵ国で承認され、Nplate®等の販売名で製造販売されている。

AMG531 は慢性特発性血小板減少性紫斑病以外の様々な疾患に伴う血小板減少症に対しても有効であることが期待される。また、c-Mpl は造血幹細胞にも発現していることから、AMG531 は血小板造血以外の赤血球造血及び白血球造血も亢進することが推測できる。このように、AMG531 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）を特徴とする再生不良性貧血（AA）にも効果が期待されるため、臨床試験を開始した。

AMG531 の成人 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、2015 年の医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン以外）（#P[redacted]）及び医薬品追加相談（オーファン以外）（#P[redacted]）を経て、20[redacted] 年より、日本人及び韓国人 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、薬物動態成績等について[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され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、薬物動態を検討する 002 試験を実施した。

AMG531 の AA に対する有効性評価に用いた臨床試験の一覧をTable 1-1に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に記載した。

Table 1-1　AMG531 の AA に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧

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	初回用量評価期（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。	初回用量評価期 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	初回用量評価期： 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

1.1 試験デザイン

1.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験のデザインをFigure 1.1.1-1に示した。

本試験は、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、AMG531 の有効性、安全性、薬物動態を検討し、002 試験における推奨治療開始用量を決定することを目的とした。本試験は、治験薬投与開始（Week 1）から Week 8 までの初期用量評価期、Week 9 から Week 52 までの継続投与期、Week 53 から Week 156 までの長期投与期で構成される。

本試験では、AMG531 を週 1 回皮下（SC）投与した。

初期用量評価期では、適格性が確認された被験者に対し、AMG531 を 1、3、6、10 µg/kg のいずれかの用量で投与を開始し、用量調整（増量又は減量）は認めなかった。

継続投与期では AMG531 の増量を認めた。Week 9 に有効性を評価し、血小板反応（Table 1.2.1-1）を示さなかった被験者又は血小板輸血をしたために血小板数を測定できなかった被験者では、AMG531 用量調整表（継続投与期）（Table 1.1.1-1）に従って AMG531 の用量を 1 段階増量した。増量後、4 週ごとに有効性評価を実施し、血小板反応を示さなかった被験者では、治験責任医師の裁量で AMG531 用量調整表（継続投与期）（Table 1.1.1-1）に従って、AMG531 の用量を最高 20 µg/kg まで 1 段階ずつ増量した。血小板反応を示した被験者では、有効性及び安全性を考慮して、血小板反応を維持するよう、治験責任医師の裁量で AMG531 用量調整表（継続投与期）（Table 1.1.1-1）に従って、AMG531 の用量を調整（増量又は減量）した。Week 46～52 の間に血小板反応が安定している被験者は、長期投与期に移行することとした。

Table 1.1.1-1 AMG531 用量調整表（継続投与期）

AMG531 Dose
1 µg/kg
3 µg/kg
6 µg/kg
10 µg/kg
13 µg/kg
16 µg/kg
20 µg/kg

長期投与期では、継続投与期の最終投与（Week 52）と同じ用量で AMG531 の投与を開始した。ただし、治験責任医師が Week 53 の開始用量の調整が必要であると判断した場合は、AMG531 用量調整表（長期投与期）（Table 1.1.1-2）に従って、AMG531 の用量を調整（増量又は減量）した。AMG531 の投与開始後、血小板反応を維持するよう、治験責任医師の裁量で AMG531 用量調整表（長期投与期）（Table 1.1.1-2）に従って、3～20 µg/kg の範囲内で用量を 1 段階ずつ増量又は減量した。AMG531 の同一用量で、赤血球数、白血球数、血小板数（三血球数）が 8 週連続で以下に示す基準範囲であった場合は、AMG531 を 4 週ごとに漸減し、3 µg/kg 投与により 4 週連続で基準範囲内であった場合は、AMG531 投与を中止した。

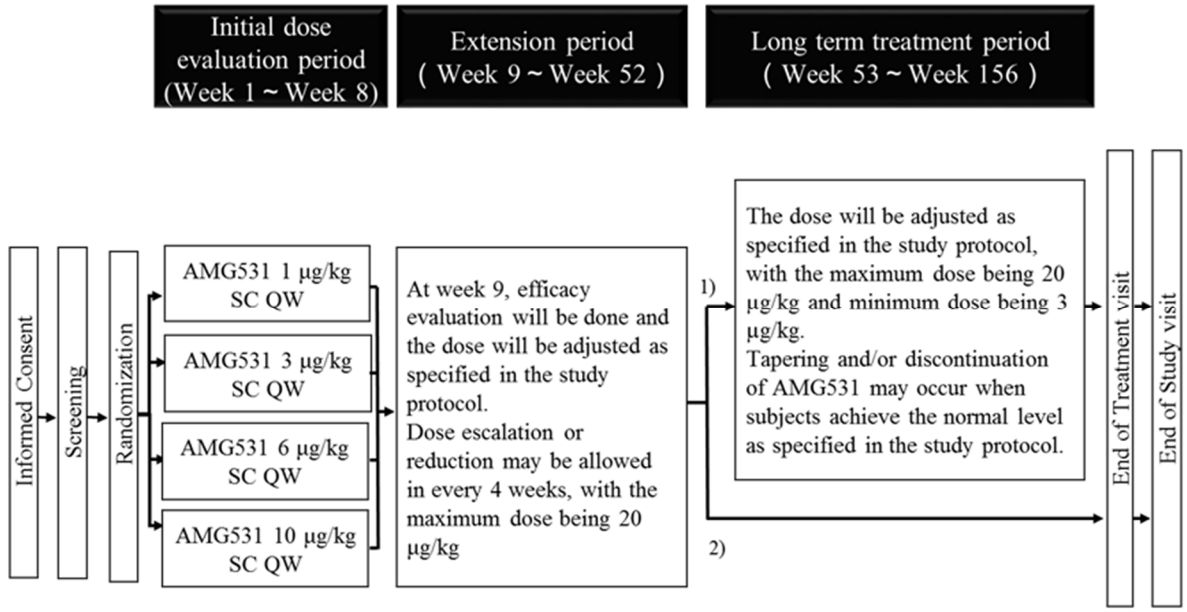
三血球数の基準範囲

- 血小板数：$>50\times10^9$/L
- ヘモグロビン（Hb）濃度：>10.0 g/dL
- 好中球数：$>1\times10^9$/L

Table 1.1.1-2　AMG531 用量調整表（長期投与期）

AMG531 Dose
3 µg/kg
6 µg/kg
10 µg/kg
13 µg/kg
16 µg/kg
20 µg/kg

Figure 1.1.1-1　KR001 試験のデザイン



1) Subjects who meet the below criteria move to Long-term treatment period.
2) Subject who do not meet the below criteria move to End of treatment.
Criteria for entering long-term treatment period
- Subjects with platelet responses confirmed during 8 weeks prior to Week 53 (Week 46-Week 53)
- Subjects who do not have any significant changes in medical condition during the initial evaluation period and extension period (Week 1-Week 52) including bone marrow stem cell disorders or new active malignancies

QW：週 1 回
Initial dose evaluation period：初期用量評価期
Expansion period：継続投与期
Long term treatment period：長期投与期

1.1.2　002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験のデザインをFigure 1.1.2-1に示した。

本試験は、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（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、AMG531 の有効性を、血小板反応、赤血球反応、好中球反応（Table 1.2.2-1）を指標として検討した。併せて、AMG531 を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。本試験では、治験薬投与開始（Week 1）から Week 52 までの AMG531 投与期間、Week 53 から Week 56 までの追跡期間、Week 56 から製造販売承認日又は 20[redacted] 年 [redacted] 月末日のいずれか早い日までの延長投与期間、その後 4 週間の延長投与後追跡期間で構成される。主要評価項目の評価は Week 27 に行った。

本試験では、AMG531 を週 1 回 SC 投与した。AMG531 投与期間では、適格性が確認された被験者に対し、AMG531 10 µg/kg の投与を開始し、最初の 4 週間は用量を固定した。その後は血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、以下の「AMG531 の用量調整方法（002 試験）」

に従って、AMG531 の用量を適宜増減した。追跡期間では、投与期間終了 1 週間後に投与期間終了時検査を、投与期間終了時検査の 3 週間後（投与期間終了 4 週間後）に追跡期間終了時検査を行った。

AMG531 投与期間を完了し、延長投与について同意を取得し、治験責任医師又は治験分担医師が AMG531 の継続投与に問題がないと判断した被験者を対象に、延長投与期間の AMG531 投与を行った。延長投与期間では、Week 52 と同じ用量で AMG531 の投与を開始し、その後は血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、以下の「AMG531 の用量調整方法（002 試験）」に従って、用量を適宜増減した。延長投与期間は、治験実施国での AA に対する製造販売承認日又は 20[redacted] 年[redacted] 月末日のいずれか早い日までとした。延長投与期間での最終投与 1 週間後に延長投与期間終了時検査を、延長投与期間終了時検査の 3 週間後（最終投与 4 週間後）に試験終了時検査を行い、各被験者の治験を終了することとした。

本試験では、日本人被験者 8 名及び韓国人被験者 5 名を Intensive PK group とし、Week 1 及び Week 4 の来院日より 5 日間入院し、血清中 AMG531 濃度測定のための採血を行った。

なお、本申請では 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、すべての被験者（Week 53 以前の中止を含む）が有効性に関する主要な評価時点である Week 27 の評価及び副次の評価時点である Week 53 の評価を終了した。

AMG531 の用量調整方法（002 試験）

AMG531 投与期間中は、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 で適宜調整した。

Week 5 以降、血小板反応が認められた場合は、AMG531 の用量を変更せずに投与を継続したが、4 週連続して血小板反応が認められなかった場合は、AMG531 の用量を 1 段階増量した。ただし、血小板反応が認められない場合でも、有害事象の発現、悪化等が懸念される場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、AMG531 の用量を維持することを認めた。また、血小板反応が認められた場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、4 週間ごとに AMG531 の用量を 1 段階増量することを認めた。

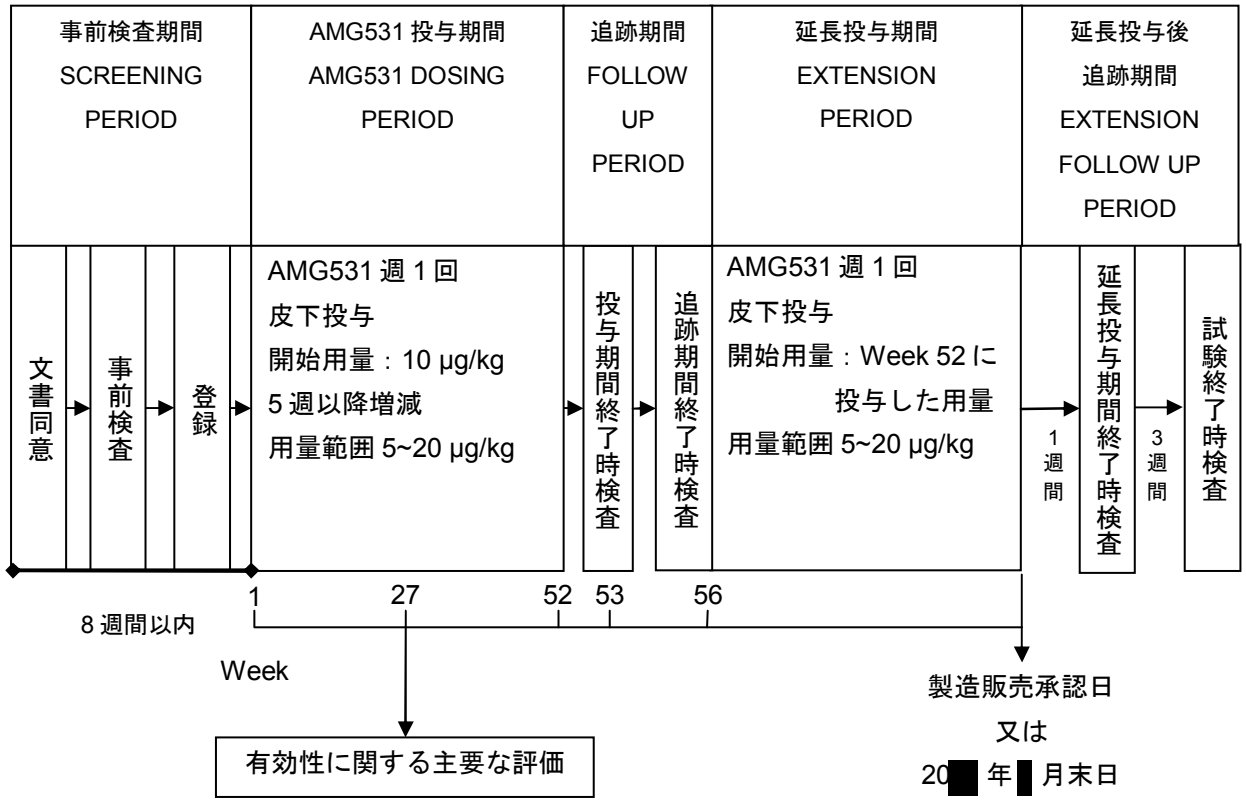
Week 5 以降、血小板数に以下のような変動が認められた場合、有害事象の発現等で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、AMG531 投与を中断又は減量することを認めた。

- 血小板数が 200×10^9/L を超えた場合は 1 段階減量
- 血小板数が 400×10^9/L を超えた場合は投与中断。中断後、血小板数が 200×10^9/L 未満となった場合は 1 段階減量して、血小板数が 50×10^9/L 以下となった場合は同じ用量で投与再開

AMG531 を 10～20 μg/kg のいずれかで 8 週間以上投与しており、輸血を受けずに以下の血球数すべてを維持した場合は、1 段階減量した。減量後も継続して 4 週間、輸血を受けずに以下の血球数すべてを維持した場合は、更に 1 段階減量した。また、AMG531 5 μg/kg を 4 週間以上投与しており、輸血を受けずに以下の血球数すべてを維持した場合は、AMG531 を休薬した。

- 血小板数：$>50\times10^9$/L
- Hb 濃度：>10.0 g/dL
- 好中球数：$>1\times10^9$/L

Figure 1.1.2-1　002 試験のデザイン



1.2　有効性評価項目

1.2.1　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 1.2.1-1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 1.2.1-2）
- 血小板反応を示すまでの期間（Table 1.2.1-2）
- 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 1.2.1-3）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 1.2.1-1 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、顆粒球コロニー形成刺激因子（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 1.2.1-2 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 1.2.1-3 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）

1.2.2 002 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 1.2.2-1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 1.2.1-2）
- 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 1.2.1-2）
- GIMEMA の出血指標（Table 1.2.1-3）の変化

Table 1.2.2-1 002 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

1.3 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。

1.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

1.3.1.1 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

1.3.1.2 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。

1）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 1.2.1-1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。

2）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。

1.3.2 002 試験（5.3.5.2-2）

1.3.2.1 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

1.3.2.2 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。

1）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。

2）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。

3）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。

4）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。

5）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。

2 個々の試験結果の要約

AMG531 の AA に対する有効性評価に用いた臨床試験一覧をTable 1-1に示した。なお、各試験の詳細は 2.7.6 に示した。

2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

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）にランダム割付けをされ、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）がそれぞれ治験を中止した。そのため、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。

治験薬を投与された 35 名すべてを FAS に採用し、初期投与評価期に治験薬を 6 回以上投与されなかった 3 μg/kg 群の 2 名（そのうち 1 名は初期投与評価期に重大な逸脱も認められた）を除く 33 名（1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 7 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名）を PPS に採用した。

KR001 試験では、有効性の主たる解析対象を PPS とした。

2）有効性成績

主要評価項目

Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合

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。Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合は、1 及び 3 μg/kg 群ではいずれも 0%であったが、6 μg/kg 群で 33.3%、10 μg/kg 群で 70.0%であった。

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

初期用量評価期に血小板反応を示した被験者の割合は、1 及び 3 μg/kg 群でいずれも 42.9%、6 μg/kg 群で 66.7%、10 μg/kg 群で 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、Week 52 までに血小板反応を示した被験者の割合は、全体で 87.9%であった。

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、血小板輸血から離脱した被験者の割合

初期用量評価期に血小板輸血から離脱した被験者数の割合は、1 μg/kg 群で 0%、3 μg/kg 群で 28.6%、6 μg/kg 群で 0%、10 μg/kg 群で 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、Week 156 までに血小板輸血から離脱した被験者の割合は、全体で 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、Week 156 までに血小板輸血から離脱した被験者の割合は全体で 61.9%であり、10 μg/kg 群で 100%であった。

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

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、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。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、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の割合は全体で 87.9%であった。

血小板反応を示した期間

血小板反応を示した被験者は全体で 29 名であった。それらの被験者を対象と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

血小板反応を示した 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）は全体で 43.0 日（8, 219）であり、10 μg/kg 群で最も短かった。

三血球系反応を示した被験者の割合

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。

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。

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

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全体で 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全体で 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全体で 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。

2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験では、2018 年 6 月 5 日にデータカットオフし、成績をまとめた。

1）被験者の内訳

002 試験では、同意を取得した AA 患者 46 名（日本人 39 名及び韓国人 7 名）のうち、31 名（日本人 24 名及び韓国人 7 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、日本人 3 名が Week 27 までに治験を中止したため、28 名（日本人 21 名及び韓国人 7 名）が Week 27 の評価を完了した。Week 27 以降、Week 53 までに日本人 1 名が治験を中止し、27 名（日本人 20 名及び韓国人 7 名）が Week 53 の評価を完了した。

治験薬を投与された 31 名（日本人 24 名及び韓国人 7 名）を FAS に採用し、Week 27 までに治験を中止した日本人 3 名、併用禁止薬が投与された日本人及び韓国人各 1 名を除く、26 名（日本人 20 名及び韓国人 6 名）を PPS に採用した。

002 試験では、有効性の主たる解析対象を FAS とした。

2）有効性成績

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

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 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。なお、日本人では 79.2%（95%CI; 57.8, 92.9）、韓国人では 100%（95%CI; 59.0, 100）であった。

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（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

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 80.6%（95%CI; 62.5, 92.5）であった。なお、日本人では 83.3%（95%CI; 62.6, 95.3）、韓国人では 71.4%（95%CI; 29.0, 96.3）であった。

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間

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。なお、日本人では 37.5 日（95%CI; 35.0, 44.0）、韓国人では 36.0 日（95%CI; 20.0, 53.0）であった。

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での血小板輸血の離脱又は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被験者数は、15 名（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）であり、日本人では 83.3%（95%CI; 51.6, 97.9）、韓国人では 66.7%（95%CI; 9.4, 99.2）であった。

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の割合

Week 27 時点に血小板反応を示した被験者の割合は 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、赤血球反応を示した被験者の割合は 74.2%（95%CI; 55.4, 88.1）、好中球反応を示した被験者の割合は 38.7%（95%CI; 21.8, 57.8）であった。日本人では、血小板反応 66.7%（95%CI; 44.7, 84.4）、赤血球反応 75.0%（95%CI; 53.3, 90.2）、好中球反応 29.2%（95%CI; 12.6, 51.1）であった。韓国人では、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。

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 64.5%（95%CI; 45.4, 80.8）、赤血球反応を示した被験者の割合は 67.7%（95%CI; 48.6, 83.3）、好中球反応を示した被験者の割合は 48.4%（95%CI; 30.2, 66.9）であった。日本人では、血小板反応 66.7%（95%CI; 44.7, 84.4）、赤血球反応 66.7%（95%CI; 44.7, 84.4）、好中球反応 45.8%（95%CI; 25.6, 67.2）であった。韓国人では、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。

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。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、AMG531 の効能・効果及び用法・用量を検討するために実施した KR001 試験及び 002 試験の結果を示した。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 3-1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 の評価を完了した。

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 の評価を完了した。

Table 3-1 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 3-2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 Body mass index（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 時点にシクロスポリン A（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 3-2 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 3-2 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 A	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 A 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 3-3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 3-3　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状況をTable 3-4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 3-4　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 3-5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 3-5 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 3-6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 3-6 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 3-7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 Week 27 時点に血小板反応 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、韓国人で投与期間終了時検査（Week 53）時点に血小板反応 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ものの、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 3-7 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)
Neutrophils 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 3-8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 3-8 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薬物動態の比較の詳細は、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薬物動態を比較した。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薬物動態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薬物動態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。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者組入れ基準

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 試験における主な選択基準をTable 3.1.1-1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 3.1.1-1 KR001 試験及び 002 試験における主な選択基準

	KR001 試験	002 試験
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	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
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 • 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	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
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 試験における主な除外基準をTable 3.1.1-2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 3.1.1-2　KR001 試験及び 002 試験における主な除外基準

	KR001 試験	002 試験
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 • 骨髄細胞の染色体検査で異常が認められた患者
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、骨髄異形成症候群、特発性血小板減少性紫斑病、肝硬変） • 急性骨髄性白血病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	

3.1.2　被験者の内訳

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験における被験者の内訳をTable 3.1.2-1に示した。

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。

Table 3.1.2-1 被験者の内訳（KR001 試験）

	Total		1 µg/kg		3 µg/kg		6 µg/kg		10 µg/kg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Consented	35									
Ineligible/dropout	0									
Randomized	35		7		9		9		10	
Removed before first investigational product	0		0		0		0		0	
Received investigational product	35	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	10	(100.0)
Discontinued	25	(71.4)	5	(71.4)	8	(88.9)	5	(55.6)	7	(70.0)
Reason for discontinuation										
Adverse events	1								1	
Eligibility criteria	1				1					
No responder	15		4		4		4		3	
Unable to conduct observations or assessments	1				1					
Withdrawal of consent	7		1		2		1		3	
Discontinuation by study period										
>= Week 1 to =< Week 9 (>= Day 1 to =< Day 57)	1				1					
> Week 9 to =< Week 25 (> Day 57 to =< Day 169)	1				1					
> Week 25 to =< Week 53 (>= Day 169 to =< Day 365)	15		3		4		4		4	
> Week 53 to =< Week 105 (> Day 365 to =< Day 729)	8		2		2		1		3	
> Week 105 (> Day 729)										
Completed	10	(28.6)	2	(28.6)	1	(11.1)	4	(44.4)	3	(30.0)
Completion by study period										
>= Week 9 (>= Day 57)	34		7		8		9		10	
>= Week 25 (>= Day 169)	33		7		7		9		10	
>= Week 53 (>= Day 365)	19		5		3		5		6	
>= Week 105 (>= Day 729)	10		2		1		4		3	

Percentages are based on the number of subjects randomized.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における被験者の内訳をTable 3.1.2-2に示した。

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 の評価を完了した。中止理由はいずれも効果不十分であった。

Table 3.1.2-2　被験者の内訳（002 試験）

	TOTAL	
	N	(%)
Consented	46	
Ineligible/dropout	15	
Enrolled	31	
Discontinued before first investigational product	0	
Received investigational product	31	(100.0)
Discontinued	4	(12.9)
Reason for discontinuation		
No hematologic response	4	
Discontinuation by study period		
>= Week 1 to =< Week 27 (>= Day 1 to =< Day 183)	3	
> Week 27 to =< Week 53 (> Day 183 to =< Day 365)	1	
> Week 53 (> Day 365)	0	
Completed	27	(87.1)
Completion by study period		
>= Week 27 (>= Day 183)	28	
>= Week 53 (>= Day 365)	27	

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

3.1.3　人口統計学的及び他の基準値の特性

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験の PPS を対象に人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.1.3-1に示した。

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。

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（KR001 試験）

Parameter (unit)		Total N=33	1 µg/kg N=7	3 µg/kg N=7	6 µg/kg N=9	10 µg/kg N=10
Sex	Female	17 (51.5%)	2 (28.6%)	5 (71.4%)	4 (44.4%)	6 (60.0%)
	Male	16 (48.5%)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	5 (55.6%)	4 (40.0%)
Age (yrs)	n	33	7	7	9	10
	Mean	47.1	44.9	45.1	46.1	50.9
	SD	12.4	11.0	11.3	15.1	12.5
	Min	28	32	33	28	33
	Median	46.0	45.0	46.0	50.0	51.5
	Max	76	62	60	68	76
	< 65	31 (93.9%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (90.0%)
	>= 65	2 (6.1%)	0	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)
Weight (kg)	n	33	7	7	9	10
	Mean	62.23	65.14	60.93	65.00	58.60
	SD	11.13	10.04	11.78	14.79	7.49
	Min	45.0	53.0	48.0	45.0	47.0
	Median	61.00	61.00	54.00	65.00	59.50
	Max	95.0	79.0	77.0	95.0	68.0
BMI (kg/m^2)	n	33	7	7	9	10
	Mean	23.47	23.83	23.03	23.96	23.09
	SD	2.54	2.55	3.08	2.85	2.08
	Min	19.4	20.3	19.4	20.2	20.1
	Median	23.40	23.40	23.50	23.80	22.70
	Max	28.7	27.0	27.0	28.7	26.8
Baseline PLT ($10^9/L$)	n	33	7	7	9	10
	Mean	9.8	7.5	10.9	10.7	9.8
	SD	6.2	3.6	9.2	6.9	5.1
	Min	3	5	3	5	4
	Median	7.5	6.0	9.5	9.0	7.8
	Max	30	14	30	25	19
	< 15	28 (84.8%)	7 (100.0%)	6 (85.7%)	7 (77.8%)	8 (80.0%)
	>= 15	5 (15.2%)	0	1 (14.3%)	2 (22.2%)	2 (20.0%)
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	19	4	5	4	6
	Mean	6.44	6.73	6.52	5.95	6.50
	SD	1.32	0.57	0.83	1.04	2.14
	Min	4.3	6.0	5.6	5.0	4.3
	Median	6.70	6.75	6.30	5.95	6.40
	Max	9.7	7.4	7.8	6.9	9.7
Baseline neutrophil count ($10^9/L$)	n	33	7	7	9	10
	Mean	0.9106	0.8902	0.9604	0.8756	0.9215
	SD	0.4384	0.3606	0.5792	0.5000	0.3836
	Min	0.235	0.552	0.235	0.250	0.616
	Median	0.8507	0.8379	0.8507	0.8864	0.8073
	Max	1.919	1.467	1.755	1.636	1.919
AA Severity	SEVERE	17 (51.5%)	4 (57.1%)	3 (42.9%)	3 (33.3%)	7 (70.0%)
	VERY SEVERE	1 (3.0%)	0	0	1 (11.1%)	0
	NON SEVERE	15 (45.5%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	5 (55.6%)	3 (30.0%)
AA treatment history	Yes	33 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
AA treatment classification						
ATG	Yes	33 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
Ciclosporin A	Yes	33 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
Other	Yes	26 (78.8%)	6 (85.7%)	6 (85.7%)	7 (77.8%)	7 (70.0%)
	No	7 (21.2%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (22.2%)	3 (30.0%)

Table 3.1.3-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）（KR001 試験） (Continued)

Parameter (unit)		Total N=33	1 μg/kg N=7	3 μg/kg N=7	6 μg/kg N=9	10 μg/kg N=10
the number of ATG	n	33	7	7	9	10
	Mean	1.1	1.0	1.1	1.2	1.1
	SD	0.3	0.0	0.4	0.4	0.3
	Min	1	1	1	1	1
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Max	2	1	2	2	2
time from last ATG (months from end of last ATG to Day1)	n	28	7	5	8	8
	Mean	94.95	113.09	130.52	61.58	90.24
	SD	75.64	79.47	78.97	62.58	81.49
	Min	6.9	11.8	27.0	6.9	6.9
	Median	87.40	109.60	120.90	42.70	87.40
	Max	263.7	230.1	230.0	169.5	263.7
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	21 (63.6%)	5 (71.4%)	4 (57.1%)	6 (66.7%)	6 (60.0%)
	No	12 (36.4%)	2 (28.6%)	3 (42.9%)	3 (33.3%)	4 (40.0%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	27 (81.8%)	4 (57.1%)	6 (85.7%)	9 (100.0%)	8 (80.0%)
	No	6 (18.2%)	3 (42.9%)	1 (14.3%)	0	2 (20.0%)
ECOG PS at screening	0	7 (21.2%)	3 (42.9%)	0	1 (11.1%)	3 (30.0%)
	1	26 (78.8%)	4 (57.1%)	7 (100.0%)	8 (88.9%)	7 (70.0%)
	2	0	0	0	0	0
HBs Antibody	POSITIVE	26 (78.8%)	6 (85.7%)	4 (57.1%)	8 (88.9%)	8 (80.0%)
	NEGATIVE	7 (21.2%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	1 (11.1%)	2 (20.0%)
HBs Antigen	POSITIVE	2 (6.1%)	0	1 (14.3%)	0	1 (10.0%)
	NEGATIVE	31 (93.9%)	7 (100.0%)	6 (85.7%)	9 (100.0%)	9 (90.0%)
HCV Antigen	POSITIVE	0	0	0	0	0
	NEGATIVE	33 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
GPI-cells	POSITIVE	2 (6.1%)	0	2 (28.6%)	0	0
	NEGATIVE	31 (93.9%)	7 (100.0%)	5 (71.4%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)

Time from last ATG: The value was handled as missing if last ATG treatment date was incomplete.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3.2

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験の FAS を対象に人口統計学的及び他の基準値の特性をTable 3.1.3-2に示した。

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。

Table 3.1.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（002 試験）

Parameter (unit)		Total N=31
Sex	Female	22 (71.0%)
	Male	9 (29.0%)
Age (yrs)	n	31
	Mean	45.5
	SD	14.5
	Min	20
	Median	46.0
	Max	78
	< 65	28 (90.3%)
	>= 65	3 (9.7%)
Weight (kg)	n	31
	Mean	61.97
	SD	11.84
	Min	46.5
	Median	61.10
	Max	89.7
BMI (kg/m^2)	n	31
	Mean	23.42
	SD	4.18
	Min	18.2
	Median	21.90
	Max	35.2
Baseline PLT ($10^9/L$)	n	31
	Mean	13.9
	SD	5.9
	Min	4
	Median	14.0
	Max	28
	< 15	17 (54.8%)
	>= 15	14 (45.2%)
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	22
	Mean	7.54
	SD	1.92
	Min	4.6
	Median	7.05
	Max	12.8
Baseline neutrophil count ($10^9/L$)	n	31
	Mean	0.9535
	SD	0.5111
	Min	0.202
	Median	0.8670
	Max	2.133
AA Severity	1	0
	2	8 (25.8%)
	3	10 (32.3%)
	4	9 (29.0%)
	5	4 (12.9%)
	=< 3	18 (58.1%)
	>= 4	13 (41.9%)
AA treatment history	Yes	31 (100.0%)
	No	0

Table 3.1.3-2 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（002 試験） (Continued)

Parameter (unit)		Total N=31
AA treatment classification		
ATG	Yes	22 (71.0%)
	No	9 (29.0%)
Ciclosporin A	Yes	30 (96.8%)
	No	1 (3.2%)
Anabolic Steroid	Yes	21 (67.7%)
	No	10 (32.3%)
Other	Yes	11 (35.5%)
	No	20 (64.5%)
the number of ATG	n	22
	Mean	1.2
	SD	0.5
	Min	1
	Median	1.0
	Max	3
time from last ATG (months from end of last ATG to Day1)	n	21
	Mean	55.67
	SD	47.14
	Min	6.8
	Median	42.40
	Max	170.1
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	15 (48.4%)
	No	16 (51.6%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	20 (64.5%)
	No	11 (35.5%)
Ciclosporin A and/or Anabolic at Day 1	Yes	20 (64.5%)
	No	11 (35.5%)
ECOG PS at screening	0	20 (64.5%)
	1	11 (35.5%)
	2	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

3.2 有効性試験の結果の比較検討

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。

3.2.1 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 1.2.1-1）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 1.2.2-1）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、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 3.2.1-1に示した。また、初期用量評価期における投与群別の血小板数の平均値の推移をFigure 6-1、血小板数の変化量の平均値の推移をFigure 6-2、個別の血小板数及び変化量の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.1.1 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。

Table 3.2.1-1 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

KR001 試験における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 3.2.1-2に示した。また、初期用量評価期における投与群別の Hb 濃度の平均値の推移をFigure 6-3、Hb 濃度の変化量の平均値の推移をFigure 6-4、個別の Hb 濃度及び変化量の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.3.1 に示した。更に、初期用量評価期における投与群別の好中球数の平均値の推移をFigure 6-5、好中球数の変化量の平均値の推移をFigure 6-6、個別の好中球数及び変化量の推移を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.5.1 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。

Table 3.2.1-2 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

KR001 試験における三血球系反応を示した被験者をTable 3.2.1-3に示した。
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。

Table 3.2.1-3 投与群別の初期用量評価期に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

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

002 試験において 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）を示した被験者をTable 3.2.1-4に示した。また、血小板数、Hb 濃度、好中球数の平均値の推移をそれぞれにFigure 6-7、Figure 6-8、Figure 6-9に示し、血小板数、Hb 濃度、好中球数の変化量の平均値の推移をそれぞれFigure 6-10、Figure 6-11、Figure 6-12に示した。

更に、測定時点ごとの血小板数、Hb 濃度、好中球数、変化量及び変化率の要約をそれぞれ 5.3.2-2 Table 14.2.1-6.1、5.3.2-2 Table 14.2.1-7.1、5.3.2-2 Table 14.2.1-8.1 に示し、測定時点ごとの被験者ごとの血小板数、Hb 濃度、好中球数推移及び変化量を 5.3.2-2 Figure 14.2.1-5.1 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。

Table 3.2.1-4 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

002 試験において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をTable 3.2.1-5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は 31 名中 25 名であり、割合は 80.6%（95%CI; 62.5, 92.5）であった。

Table 3.2.1-5 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

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 3.2.1-6に示した。

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。

Table 3.2.1-6 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（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

002 試験における Week 27 時点及び投与期間終了時検査（Week 53）時点に三血球系反応を示した被験者数及びその割合をTable 3.2.1-7に示した。

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。

Table 3.2.1-7　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

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、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。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 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。

3.2.2　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 3.2.2-1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 3.2.2-1 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 3.2.2-2に示し、Kaplan-Meier プロットをFigure 3.2.2-1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。

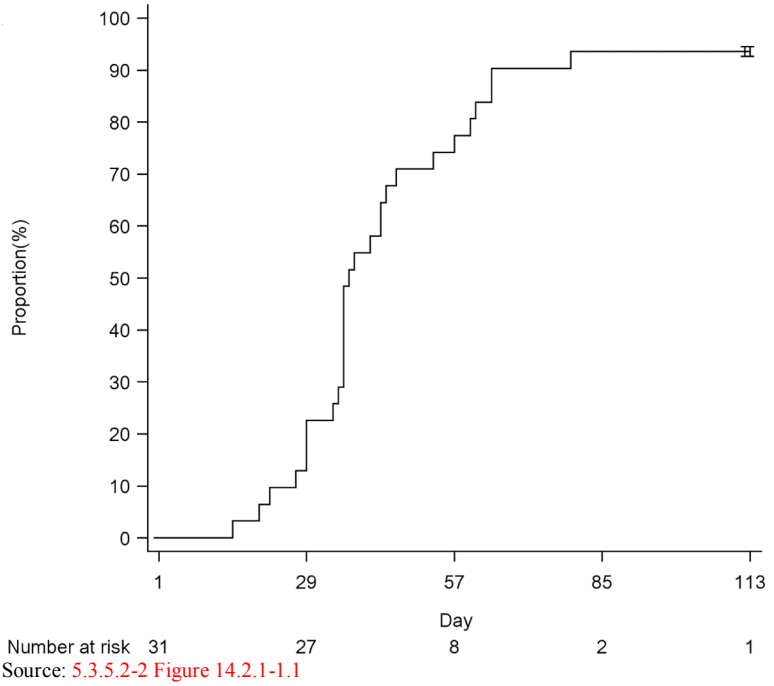
治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間の中央値は 37.0 日（95%CI; 36.0, 44.0）であった。なお、血液学的反応を示した 29 名を対象に解析したところ、到達期間の中央値（最小値, 最大値）は 36.0 日（15, 79）であった。

Table 3.2.2-2 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

Figure 3.2.2-1　治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（002 試験）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-1.1

002 試験において血液学的反応を示した期間をTable 3.2.2-3に示し、Kaplan-Meier プロットをFigure 3.2.2-2に示した。

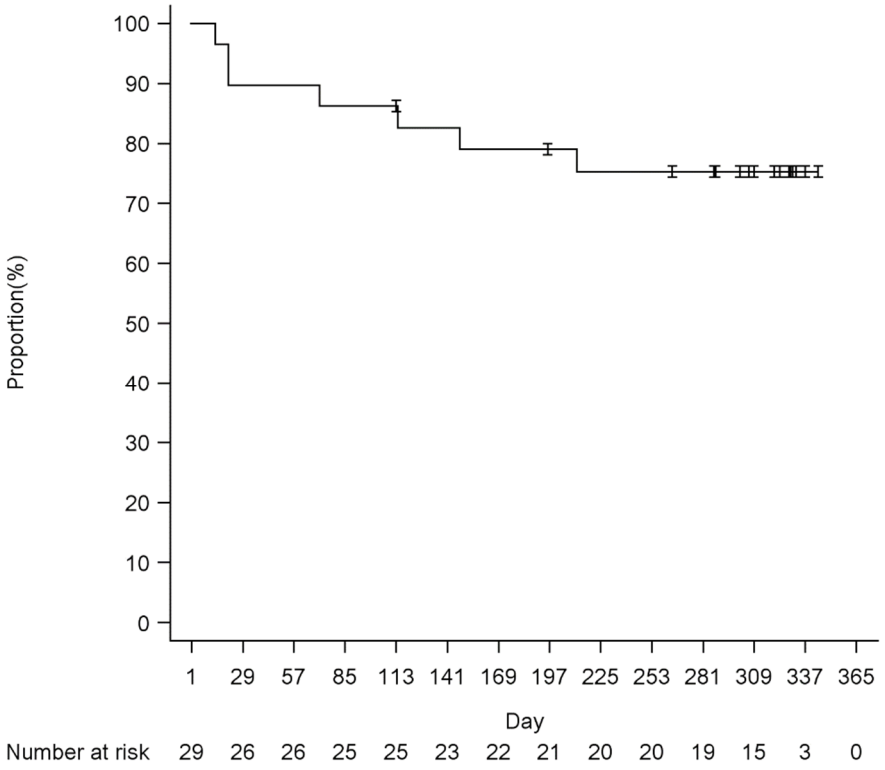
002 試験において血液学的反応を示した期間を Kaplan-Meier 法により算出したところ、血液学的反応を継続していた被験者が打切りとなって日数が確定できなかったため、中央値は算出できなかった。また、打切りとなった時点までの期間を含む血液学的反応を示した期間の中央値（最小値, 最大値）は 309.0 日（14, 344）であった。

Table 3.2.2-3　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

Figure 3.2.2-2　血液学的反応を示した期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）（002 試験）



Duration of hematological response by Week 53 is defined as the maximum of the duration of hematological response for each subject by Week 53
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-4.1

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。

3.2.3　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 3.2.3-1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 3.2.3-1 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 3.2.3-2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 3.2.3-2 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

3.2.4 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。

KR001 試験において、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、治験薬の投与量の漸減を開始した被験者、治験薬投与を中止できた被験者をTable 3.2.4-1に示した。また、治験薬投与を中止するまでの期間をTable 3.2.4-2に、最長治験薬投与中止期間をTable 3.2.4-3に示した。

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。

Table 3.2.4-1 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、治験薬の投与量の漸減を開始した被験者、治験薬投与量の漸減により治験薬投与を中止できた被験者（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
Subjects who achieved normal level for 8 consecutive weeks					
Week 1 - Week 12	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)
Week 1 - Week 16	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)
Week 1 - Week 24	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)
Week 1 - Week 52	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)
Week 1 - Week 104	0	1 (14.3)	3 (33.3)	2 (20.0)	6 (18.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(7.5,70.1)	(2.5,55.6)	(7.0,35.5)
Week 1 - Week 156	0	1 (14.3)	4 (44.4)	2 (20.0)	7 (21.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(13.7,78.8)	(2.5,55.6)	(9.0,38.9)
subjects who started tapering					
Week 1 - Week 104	0	1 (14.3)	2 (22.2)	3 (30.0)	6 (18.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(2.8,60.0)	(6.7,65.2)	(7.0,35.5)
Week 1 - Week 156	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (33.3)	3 (30.0)	8 (24.2)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(0.4,57.9)	(7.5,70.1)	(6.7,65.2)	(11.1,42.3)
Subjects who discontinued study drug					
Week 1 - Week 104	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (6.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(0.3,48.2)	(0.3,44.5)	(0.7,20.2)
Week 1 - Week 156	0	0	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (9.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(2.8,60.0)	(0.3,44.5)	(1.9,24.3)

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 14.2.1-1.13.1

Table 3.2.4-2 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、最初に治験薬投与量の漸減を開始するまでの期間、最初に治験薬投与量の漸減により中止に至るまでの期間（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
Time to achieving normal level for 8 consecutive weeks					
N	0	1	4	2	7
Mean		633.0	587.3	454.0	555.7
SD			235.4	0.0	181.1
Min		633	393	454	393
Median		633.0	519.0	454.0	454.0
Max		633	918	454	918
Time to starting tapering					
N	1	1	3	3	8
Mean	1046.0	633.0	612.3	546.7	644.5
SD			264.9	160.5	234.5
Min	1046	633	449	454	449
Median	1046.0	633.0	470.0	454.0	551.5
Max	1046	633	918	732	1046
Time to discontinuing study drug after tapering					
N	0	0	2	1	3
Mean			809.5	594.0	737.7
SD			311.8		253.2
Min			589	594	589
Median			809.5	594.0	594.0
Max			1030	594	1030

Time to achieving normal level for 8 consecutive weeks (Day): the initial date of the period - first dose date of study drug + 1
Time to starting tapering (Day): the initial date to start tapering - first dose date of study drug + 1
Time to discontinuing study drug (Day): the initial date of discontinuation as tapering - first dose date of study drug + 1
All summary statistics are calculated for only subjects who achieved each response
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.14.1

Table 3.2.4-3 連続した 8 週間、輸血なしで基準値範囲に到達し、治験薬投与を中止できた期間（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
Longest duration of drug discontinuation after tapering					
n	0	0	2	1	3
Mean			273.0	483.0	343.0
SD			306.9		248.6
Min			56	483	56
Median			273.0	483.0	483.0
Max			490	483	490

Longest duration of drug discontinuation: the maximum of duration for the date when restarting drug administration - the date when starting drug discontinuation
All summary statistics are calculated for only subjects who achieved drug discontinuation
The censoring date is defined as the date of the discontinuation or the last administration whichever achieved first.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.15.1

3.2.5 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。

KR001 試験における GIMEMA の出血指標のシフト表を付録のTable 6-1に示した。

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。

002 試験における GIMEMA の出血指標のシフト表をTable 3.2.5-1に示した。

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。

Table 3.2.5-1 GIMEMA の出血指標のシフト表（FAS）（002 試験）

Parameter (Unit)	Visit	Baseline	Total (N = 31)							
			Postdose							
			0	1	2	3	4	5	6	7
GIMEMA Bleeding scale	Week 9	0	17	9	0	0	0	0	0	0
		1	2	3	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 25	0	15	9	0	0	0	0	0	0
		1	2	2	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 53	0	14	9	0	0	0	0	0	0
		1	2	2	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 53 (EOT)	0	17	10	0	0	0	0	0	0
		1	2	2	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0

EOT: End of treatment
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-10.1

3.2.6 長期投与時の有効性

1）血小板数、Hb 濃度、好中球数推移

KR001 試験における投与群別の血小板数の推移をTable 3.2.6-1に示した。

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。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。なお、投与終了（中止）時では全体で 28.8±26.7×10^9/L であった。

Table 3.2.6-1 投与群別の血小板数の推移（PPS）（KR001 試験）

Visit	($\times 10^9$/L)	1 ug/kg N = 7	3 ug/kg N = 7	6 ug/kg N = 9	10 ug/kg N = 10	TOTAL N = 33
Baseline	n	7	7	9	10	33
	Mean	7.5	10.9	10.7	9.8	9.8
	SD	3.6	9.2	6.9	5.1	6.2
	Min	5	3	5	4	3
	Median	6.0	9.5	9.0	7.8	7.5
	Max	14	30	25	19	30
Week 9	n	3	5	7	10	25
	Mean	7.3	22.8	20.0	23.9	20.6
	SD	4.0	14.9	11.9	15.3	13.8
	Min	5	9	5	8	5
	Median	5.0	18.0	19.0	20.0	17.0
	Max	12	48	38	48	48
Week 13	n	6	5	8	7	26
	Mean	9.7	22.0	15.6	23.9	17.7
	SD	5.0	11.6	7.5	12.3	10.5
	Min	5	13	6	11	5
	Median	8.5	18.0	16.0	22.0	16.5
	Max	18	42	27	43	43
Week 17	n	6	6	7	9	28
	Mean	12.0	22.2	18.4	22.3	19.1
	SD	6.5	17.5	13.4	9.7	12.2
	Min	5	2	5	8	2
	Median	9.5	18.0	16.0	20.0	16.5
	Max	20	54	38	42	54
Week 25	n	6	5	9	9	29
	Mean	14.2	24.8	18.2	24.4	20.4
	SD	9.8	14.7	13.1	14.7	13.3
	Min	5	17	5	3	3
	Median	9.5	19.0	11.0	21.0	18.0
	Max	29	51	43	45	51
Week 53	n	3	3	5	6	17
	Mean	23.7	16.7	38.6	33.8	30.4
	SD	15.0	13.1	17.6	23.5	19.2
	Min	8	3	12	3	3
	Median	25.0	18.0	44.0	41.5	31.0
	Max	38	29	57	61	61
Week 105	n	2	1	4	3	10
	Mean	44.0	67.0	61.3	52.3	55.7
	SD	1.4		16.1	15.6	14.2
	Min	43	67	45	36	36
	Median	44.0	67.0	58.5	54.0	54.5
	Max	45	67	83	67	83

Table 3.2.6-1 投与群別の血小板数の推移（PPS）（KR001 試験）(Continued)

Visit	($\times 10^9$/L)	1 ug/kg N = 7	3 ug/kg N = 7	6 ug/kg N = 9	10 ug/kg N = 10	TOTAL N = 33
Week 157	n	1	1	4	2	8
	Mean	45.0	45.0	72.3	48.0	59.4
	SD			26.3	1.4	22.1
	Min	45	45	34	47	34
	Median	45.0	45.0	80.5	48.0	48.0
	Max	45	45	94	49	94
EOT	n	4	5	9	7	25
	Mean	17.3	29.4	39.3	21.4	28.8
	SD	18.6	16.9	36.5	20.0	26.7
	Min	5	9	3	3	3
	Median	9.5	27.0	34.0	9.0	18.0
	Max	45	48	94	49	94
EOS	n	5	5	8	6	24
	Mean	22.6	23.6	43.1	24.3	30.1
	SD	17.0	18.0	39.0	18.1	27.0
	Min	10	2	5	3	2
	Median	12.0	23.0	34.0	22.5	24.0
	Max	47	42	108	48	108

EOT: End of treatment, EOS: End of study

PLT data, as obtained within 7 days after platelet transfusion (other than prophylactic transfusion or therapeutic transfusion), Hb concentration data, as obtained within 28 days after red blood cell transfusion (other than due to symptomatic anemia) and Neutrophil count data, as obtained within 7 days after the administration of G-CSF were handled as missing.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1

KR001 試験における投与群別の Hb 濃度の推移をTable 3.2.6-2に示した。

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。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。

Table 3.2.6-2 投与群別の Hb 濃度の推移（PPS）（KR001 試験）

Visit	(g/dL)	1 ug/kg N = 7	3 ug/kg N = 7	6 ug/kg N = 9	10 ug/kg N = 10	TOTAL N = 33
Baseline	n	4	5	4	6	19
	Mean	6.73	6.52	5.95	6.50	6.44
	SD	0.57	0.83	1.04	2.14	1.32
	Min	6.0	5.6	5.0	4.3	4.3
	Median	6.75	6.30	5.95	6.40	6.70
	Max	7.4	7.8	6.9	9.7	9.7
Week 9	n	2	3	3	6	14
	Mean	7.50	6.73	8.27	7.95	7.69
	SD	0.28	1.33	1.22	2.74	1.93
	Min	7.3	5.2	7.2	4.2	4.2
	Median	7.50	7.40	8.00	8.05	7.50
	Max	7.7	7.6	9.6	12.2	12.2
Week 13	n	3	4	4	5	16
	Mean	7.70	7.55	8.40	9.00	8.24
	SD	0.36	0.75	1.51	2.80	1.75
	Min	7.3	6.7	6.9	6.1	6.1
	Median	7.80	7.55	8.10	9.00	7.95
	Max	8.0	8.4	10.5	13.3	13.3

Table 3.2.6-2 投与群別の Hb 濃度の推移（PPS）（KR001 試験） (Continued)

Visit	(g/dL)	1 ug/kg N = 7	3 ug/kg N = 7	6 ug/kg N = 9	10 ug/kg N = 10	TOTAL N = 33
Week 17	n	3	4	5	7	19
	Mean	8.53	7.58	8.36	8.00	8.09
	SD	0.38	1.05	1.50	2.15	1.53
	Min	8.1	6.1	7.4	6.1	6.1
	Median	8.70	7.80	7.90	6.80	7.90
	Max	8.8	8.6	11.0	12.2	12.2
Week 25	n	3	5	5	5	18
	Mean	11.03	8.18	9.10	9.26	9.21
	SD	0.15	1.10	1.42	1.95	1.60
	Min	10.9	6.6	7.6	7.5	6.6
	Median	11.00	8.30	9.00	9.30	9.15
	Max	11.2	9.6	11.0	12.3	12.3
Week 53	n	3	2	5	4	14
	Mean	10.90	9.60	10.58	10.23	10.41
	SD	2.86	2.83	2.29	2.26	2.20
	Min	7.6	7.6	8.8	7.0	7.0
	Median	12.40	9.60	9.20	10.85	10.85
	Max	12.7	11.6	13.8	12.2	13.8
Week 105	n	2	1	4	3	10
	Mean	13.35	13.40	12.78	13.90	13.29
	SD	0.35		0.90	1.25	0.94
	Min	13.1	13.4	11.6	12.5	11.6
	Median	13.35	13.40	12.90	14.30	13.30
	Max	13.6	13.4	13.7	14.9	14.9
Week 157	n	1	1	4	2	8
	Mean	13.10	11.80	13.08	12.95	12.89
	SD			0.44	1.34	0.73
	Min	13.1	11.8	12.6	12.0	11.8
	Median	13.10	11.80	13.10	12.95	12.95
	Max	13.1	11.8	13.5	13.9	13.9
EOT	n	3	4	7	4	18
	Mean	11.13	9.40	10.90	10.03	10.41
	SD	2.67	1.64	2.93	3.70	2.69
	Min	8.1	8.3	6.8	5.5	5.5
	Median	12.20	8.75	12.60	10.35	10.95
	Max	13.1	11.8	13.5	13.9	13.9
EOS	n	4	4	5	4	17
	Mean	11.20	9.75	12.56	9.85	10.94
	SD	3.50	1.31	1.09	3.99	2.72
	Min	6.1	8.5	10.7	4.6	4.6
	Median	12.45	9.45	12.70	10.60	11.80
	Max	13.8	11.6	13.4	13.6	13.8

EOT: End of treatment, EOS: End of study

PLT data, as obtained within 7 days after platelet transfusion (other than prophylactic transfusion or therapeutic transfusion), Hb concentration data, as obtained within 28 days after red blood cell transfusion (other than due to symptomatic anemia) and Neutrophil count data, as obtained within 7 days after the administration of G-CSF were handled as missing.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1

KR001 試験における投与群別の好中球数の推移をTable 3.2.6-3に示した。

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。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。

Table 3.2.6-3 投与群別の好中球数の推移（PPS）（KR001 試験）

Visit	($\times 10^9$/L)	1 ug/kg N = 7	3 ug/kg N = 7	6 ug/kg N = 9	10 ug/kg N = 10	TOTAL N = 33
Baseline	n	7	7	9	10	33
	Mean	0.8902	0.9604	0.8756	0.9215	0.9106
	SD	0.3606	0.5792	0.5000	0.3836	0.4384
	Min	0.552	0.235	0.250	0.616	0.235
	Median	0.8379	0.8507	0.8864	0.8073	0.8507
	Max	1.467	1.755	1.636	1.919	1.919
Week 9	n	6	7	9	10	32
	Mean	0.9993	1.1117	1.2456	1.4524	1.2347
	SD	0.4838	0.5783	0.6674	0.6614	0.6115
	Min	0.566	0.485	0.172	0.879	0.172
	Median	0.8147	0.9200	1.4404	1.1705	1.0355
	Max	1.676	2.018	2.161	2.561	2.561
Week 13	n	7	7	8	10	32
	Mean	1.5300	0.8192	1.4645	1.2169	1.2603
	SD	0.8206	0.3306	0.9057	0.6790	0.7364
	Min	0.767	0.280	0.508	0.630	0.280
	Median	1.2402	0.7644	1.3784	0.8917	0.9373
	Max	2.742	1.231	2.838	2.688	2.838
Week 17	n	7	7	9	10	33
	Mean	1.4114	1.2581	1.2569	1.1105	1.2456
	SD	0.6633	0.7081	0.6717	0.4557	0.5996
	Min	0.563	0.200	0.281	0.539	0.200
	Median	1.3818	1.1886	1.1934	1.0018	1.1934
	Max	2.266	2.216	2.583	1.822	2.583
Week 25	n	7	7	9	10	33
	Mean	1.6996	1.0412	1.2279	1.1913	1.2773
	SD	1.0651	0.7801	0.5851	0.3532	0.7083
	Min	0.626	0.084	0.405	0.731	0.084
	Median	1.3554	0.8688	1.1084	1.1068	1.0857
	Max	3.329	2.331	2.051	1.756	3.329
Week 53	n	4	3	5	6	18
	Mean	1.9620	1.7884	1.8834	1.3071	1.6929
	SD	1.0158	1.1612	0.9179	0.6303	0.8589
	Min	0.640	1.105	1.010	0.690	0.640
	Median	2.0993	1.1310	1.8879	1.2179	1.7123
	Max	3.010	3.129	3.351	2.076	3.351
Week 105	n	2	1	4	3	10
	Mean	2.5380	1.3120	1.6964	1.6092	1.8001
	SD	0.2093		0.6739	0.5889	0.6307
	Min	2.390	1.312	0.989	0.950	0.950
	Median	2.5380	1.3120	1.6950	1.7936	1.9387
	Max	2.686	1.312	2.407	2.084	2.686
Week 157	n	1	1	4	2	8
	Mean	4.1633	2.3954	1.7493	1.3757	2.0384
	SD			0.2862	0.7541	0.9761
	Min	4.163	2.395	1.511	0.842	0.842
	Median	4.1633	2.3954	1.6990	1.3757	1.8963
	Max	4.163	2.395	2.089	1.909	4.163
EOT	n	5	7	9	8	29
	Mean	1.7531	1.3124	1.4539	1.0978	1.3731
	SD	1.3574	1.0448	0.6752	0.5711	0.8714
	Min	0.903	0.077	0.380	0.500	0.077
	Median	1.1890	0.8723	1.5142	0.9617	1.1460
	Max	4.163	3.051	2.470	1.995	4.163

Table 3.2.6-3 投与群別の好中球数の推移（PPS）（KR001 試験） (Continued)

Visit		1 ug/kg N = 7	3 ug/kg N = 7	6 ug/kg N = 9	10 ug/kg N = 10	TOTAL N = 33
	($\times 10^9$/L)					
EOS	n	6	5	9	7	27
	Mean	1.7900	1.1499	1.4841	1.2290	1.4240
	SD	0.9736	0.5265	0.7201	0.6135	0.7268
	Min	0.904	0.679	0.565	0.778	0.565
	Median	1.4934	1.0074	1.4350	0.9120	1.1696
	Max	3.135	2.020	2.733	2.429	3.135

EOT: End of treatment, EOS: End of study

PLT data, as obtained within 7 days after platelet transfusion (other than prophylactic transfusion or therapeutic transfusion), Hb concentration data, as obtained within 28 days after red blood cell transfusion (other than due to symptomatic anemia) and Neutrophil count data, as obtained within 7 days after the administration of G-CSF were handled as missing.

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1

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。

なお、治験期間中の投与群ごとの血小板数、Hb 濃度、好中球数の推移を以下の帳票に示した。

	血小板数	Hb 濃度	好中球数
血球数の推移	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.1	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.12.1
変化量の推移	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.7.1 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.1	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.7.1 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.7.1 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.12.1
変化率の推移	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.8.1	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.8.1	5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.8.1
個別血球数の推移	5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.2.1	5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.1	5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.6.1
個別変化量の推移	5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.2.1	5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.4.1	5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.6.1

2）血小板反応、赤血球反応、好中球反応

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、Week 157 までに三血球系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 3.2.6-4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 3.2.6-4　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 3.2.6-5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 3.2.6-5 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 3.2.6-6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 3.2.6-6 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 3.2.6-7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、三血球系反応を示すまでの期間をTable 3.2.6-8に示した。

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。

Table 3.2.6-7 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

Table 3.2.6-8 投与群別の三血球系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
Time to tri-lineage response					
N	2	3	3	3	11
Mean	170.5	95.3	176.0	88.3	129.1
SD	61.5	47.9	98.0	39.6	70.1
Min	127	43	106	64	43
Median	170.5	106.0	134.0	67.0	127.0
Max	214	137	288	134	288

Time to initial platelet response (Day) = sampling date (the date of platelet response, erythroid response or neutrophil response whichever achieves last in Visit) - first dose date of study drug + 1
All summary statistics are calculated for only subjects who achieved tri-lineage response
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.12.1

3.3 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。

1）年齢別

年齢別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-1に示した。

002 試験では 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に、65 歳未満及び 65 歳以上で差は認められず、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。

Table 3.3-1 年齢別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

Age	< 65 N = 28	>= 65 N = 3
Hematological Response		
Number of responders	23	3
Response rate (%)	82.1	100.0
(95%CI)	(63.1,93.9)	(29.2,100.0)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-11.1

2）性別

性別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-2に示した。

002 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に、男女で差は認められず、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。

Table 3.3-2 性別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

Sex	Female N = 22	Man N = 9
Hematological Response		
Number of responders	18	8
Response rate (%)	81.8	88.9
(95%CI)	(59.7,94.8)	(51.8,99.7)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-12.1

3）ベースライン時の血小板数別

ベースライン時の血小板数別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-3に示した。

002 試験ではベースライン時の血小板数が 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に、ベースライン時の血小板数別で差は認められず、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。

Table 3.3-3 ベースライン時の血小板数別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

Baseline PLT for efficacy analyses	< 15 N = 17	>= 15 N = 14
Hematological Response		
Number of responders	15	11
Response rate (%)	88.2	78.6
(95%CI)	(63.6,98.5)	(49.2,95.3)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-13.1

4）AA 重症度別

AA 重症度別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-4に示した。

002 試験では 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、stage 3 以下の被験者で stage 4 以上の被験者と比較して高い傾向にあったが、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。

Table 3.3-4 AA 重症度別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

AA Severity	=< 3 N = 18	>= 4 N = 13
Hematological Response		
Number of responders	17	9
Response rate (%)	94.4	69.2
(95%CI)	(72.7,99.9)	(38.6,90.9)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-14.1

5）ATG 治療歴の有無別

ATG 治療歴の有無別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-5に示した。

002 試験では ATG 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合は、ATG 治療歴なしの被験者で治療歴ありの被験者と比較して高い傾向にあったが、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。

Table 3.3-5 ATG 治療歴の有無別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

ATG (Yes/No)	Yes N = 22	No N = 9
Hematological Response		
Number of responders	17	9
Response rate (%)	77.3	100.0
(95%CI)	(54.6,92.2)	(66.4,100.0)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-15.1

6）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の Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-6に示した。

002 試験ではタンパク同化ステロイド治療歴ありが 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別で差は認められず、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。

Table 3.3-6 タンパク同化ステロイド治療歴の有無別の Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

Anabolic Steroid (Yes/No)	Yes N = 21	No N = 10
Hematological Response		
Number of responders	19	7
Response rate (%)	90.5	70.0
(95%CI)	(69.6,98.8)	(34.8,93.3)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-16.1

7）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

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 Week 27 に血液学的反応を示した被験者をTable 3.3-7に示した。

002 試験では Day 1 時点に CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与ありが 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 時点に 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。

Week 27 時点に血液学的反応を示した被験者の割合に、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で差は認められず、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。

Table 3.3-7　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 Week 27 に血液学的反応を示した被験者（FAS）（002 試験）

Ciclosporin A and/or Anabolic Steroid at Day 1 (Yes/No)	Yes N = 20	No N = 11
Hematological Response		
Number of responders	16	10
Response rate (%)	80.0	90.9
(95%CI)	(56.3,94.3)	(58.7,99.8)

Hematological response is defined as any of the platelet response, erythroid response, and neutrophil response
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-17.1

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

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 1.2.1-1）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 3.2.1-1）。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 3.2.1-2）。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（Table 3.2.1-3）。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）（#P[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、薬物動態成績等について[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され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、薬物動態を検討する 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 3-2）。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 3-3）。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 3-4）、治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間（Table 3-5）、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 3-6）、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 3-7）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薬物動態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 3.2.1-4）。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 3.2.1-5）。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 3.2.1-7）。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 3.2.2-2）。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 まで及び 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の割合は、80.0%（95%CI; 51.9, 95.7）であった（Table 3.2.3-2）。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 3.2.1-6）。

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、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。

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 効果の持続、耐薬性

AMG531 の効果の持続性及び耐薬性は、KR001 試験で検討した。

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（Table 3.2.6-1）。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（Table 3.2.6-2）。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（Table 3.2.6-3）。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。

本試験では、Week 157 までに三血球系反応を示した被験者の割合を検討した。

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（Table 3.2.6-7）。

また、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（Table 3.2.2-1）。

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、Week 157 までに三血球系反応を示した被験者の割合は上昇し、血小板反応を示した被験者では、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。

6 付録

Table 6-1 GIMEMA の出血指標のシフト表（PPS）（KR001 試験）

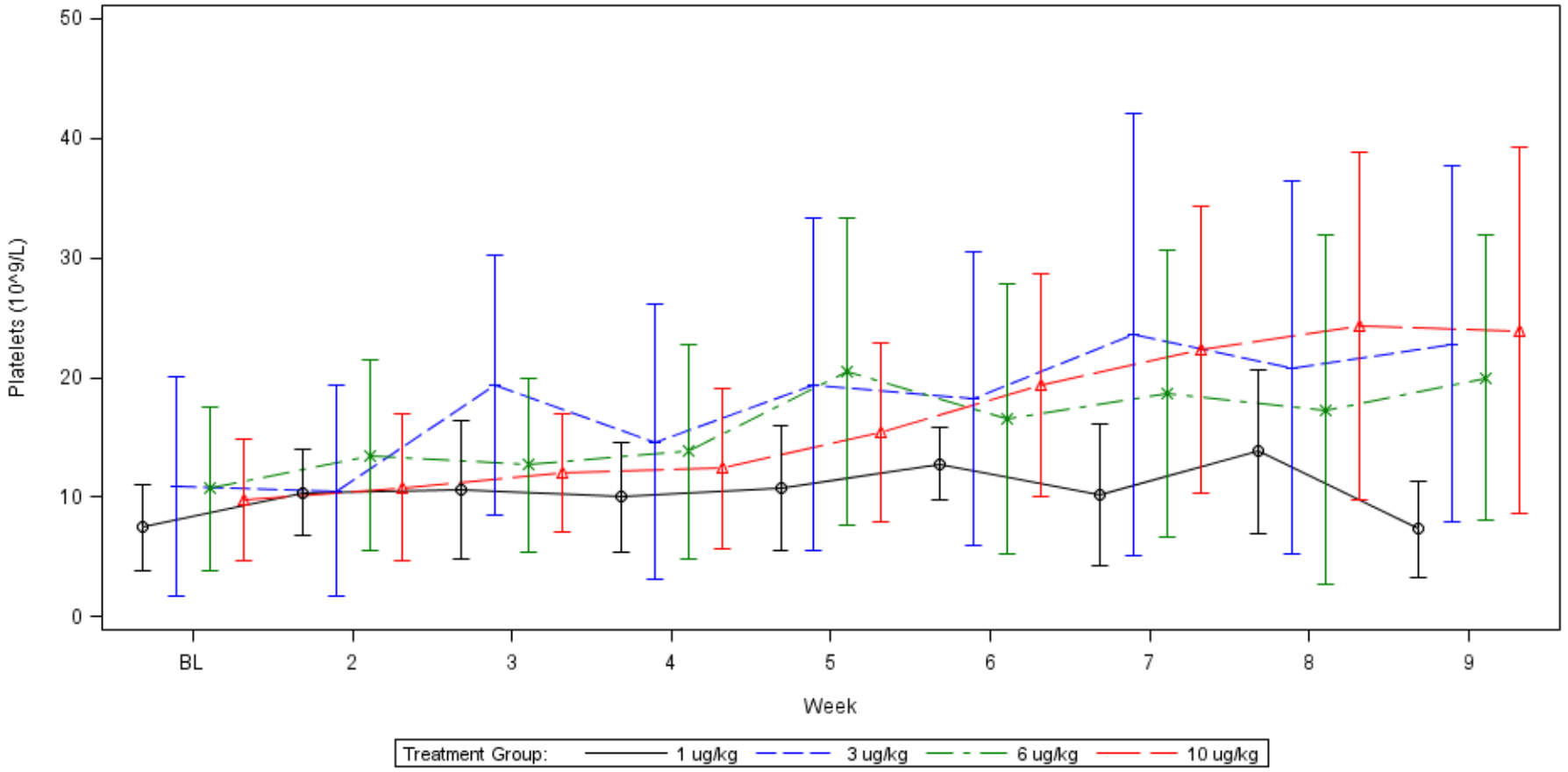
Parameter (Unit)	Visit	Baseline	1 μg/kg N = 7								3 μg/kg N = 7								6 μg/kg N = 9								10 μg/kg N = 10								TOTAL N = 33							
		Postdose	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7
GIMEMA Bleeding scale	Week 9	0	4	1	0	0	0	0	0	0	6	1	0	0	0	0	0	0	8	1	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	27	4	0	0	0	0	0	0
		1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 25	0	4	2	0	0	0	0	0	0	5	1	0	0	0	0	0	0	8	1	0	0	0	0	0	0	9	1	0	0	0	0	0	0	26	5	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 53	0	2	2	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	5	0	0	0	0	0	0	0	13	3	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 77	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	10	2	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 105	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 129	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 157	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	8	2	0	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Table 6-1 GIMEMA の出血指標のシフト表（PPS）（KR001 試験） (Continued)

Parameter (Unit)	Visit	Baseline	1 µg/kg N = 7								3 µg/kg N = 7								6 µg/kg N = 9								10 µg/kg N = 10								TOTAL N = 33							
		Postdose	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7	0	1	2	3	4	5	6	7
	EOT	0	3	2	1	0	0	0	0	0	4	1	0	0	0	0	0	0	7	1	0	0	0	0	0	0	8	1	0	0	0	0	0	0	22	5	1	0	0	0	0	0
		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

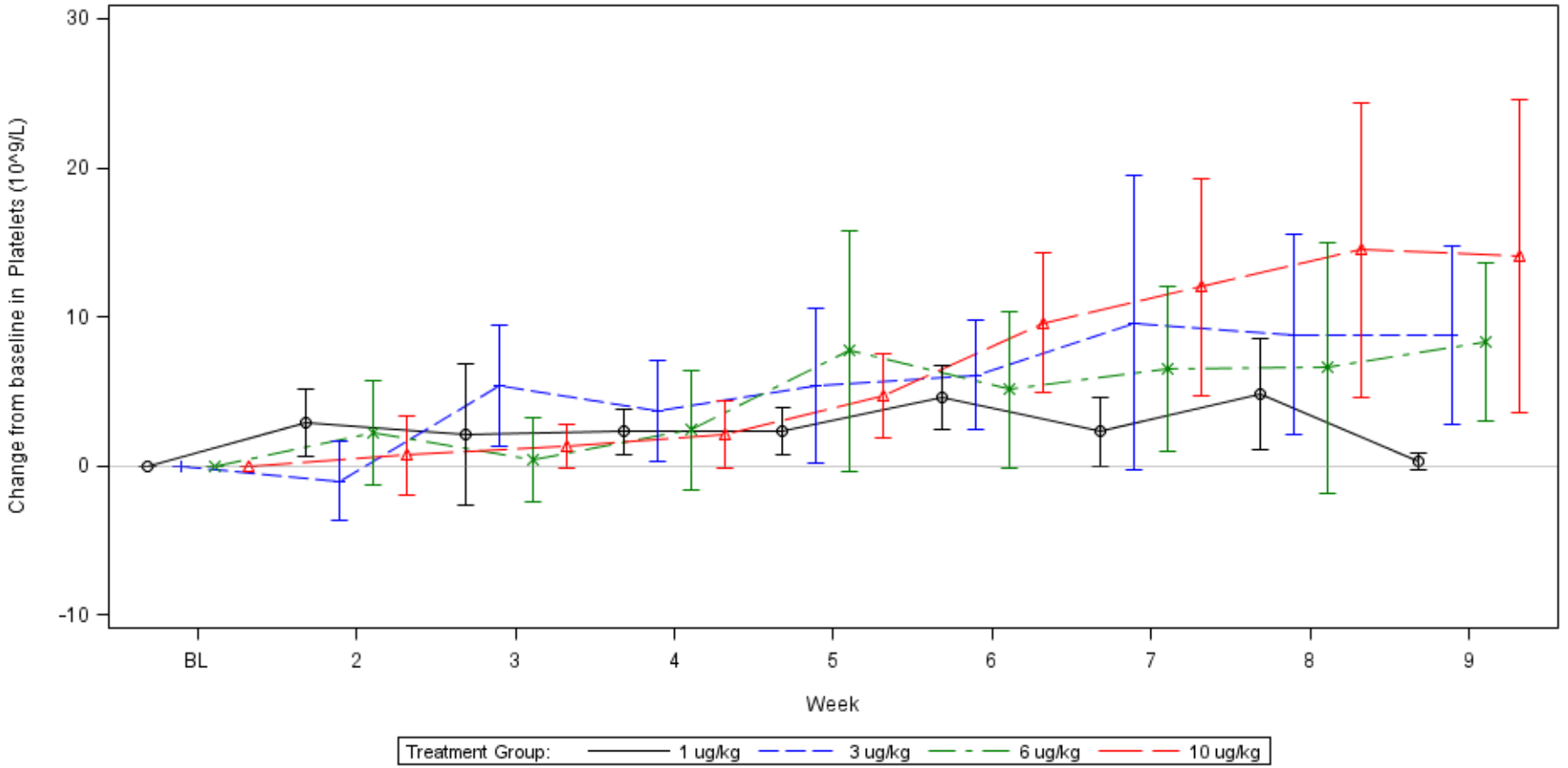
EOT: End of treatment
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.10.1

Figure 6-1　初期用量評価期における投与群別の血小板数の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（KR001 試験）



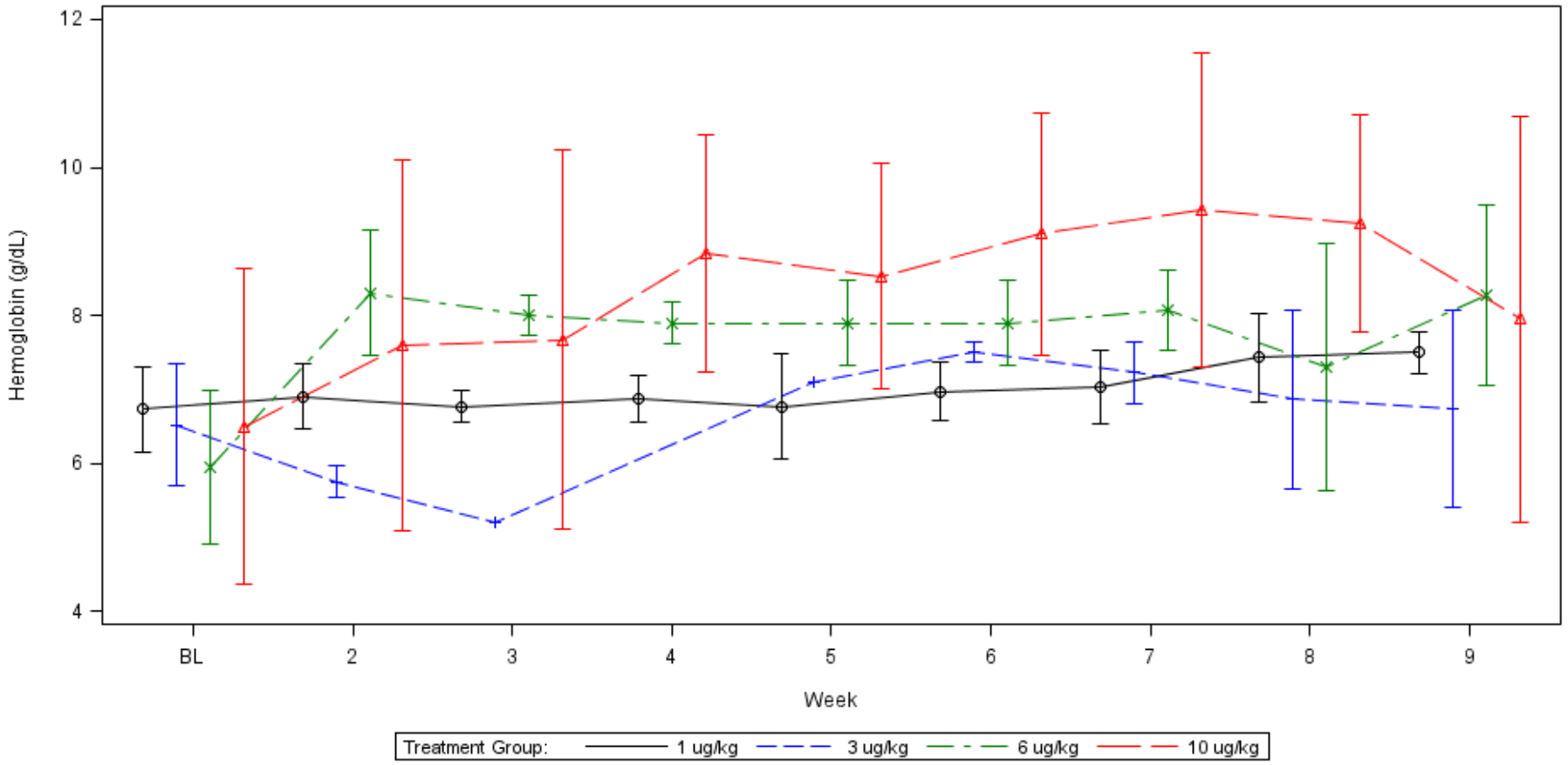
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.1

Figure 6-2　初期用量評価期における投与群別の血小板数変化量の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（KR001 試験）



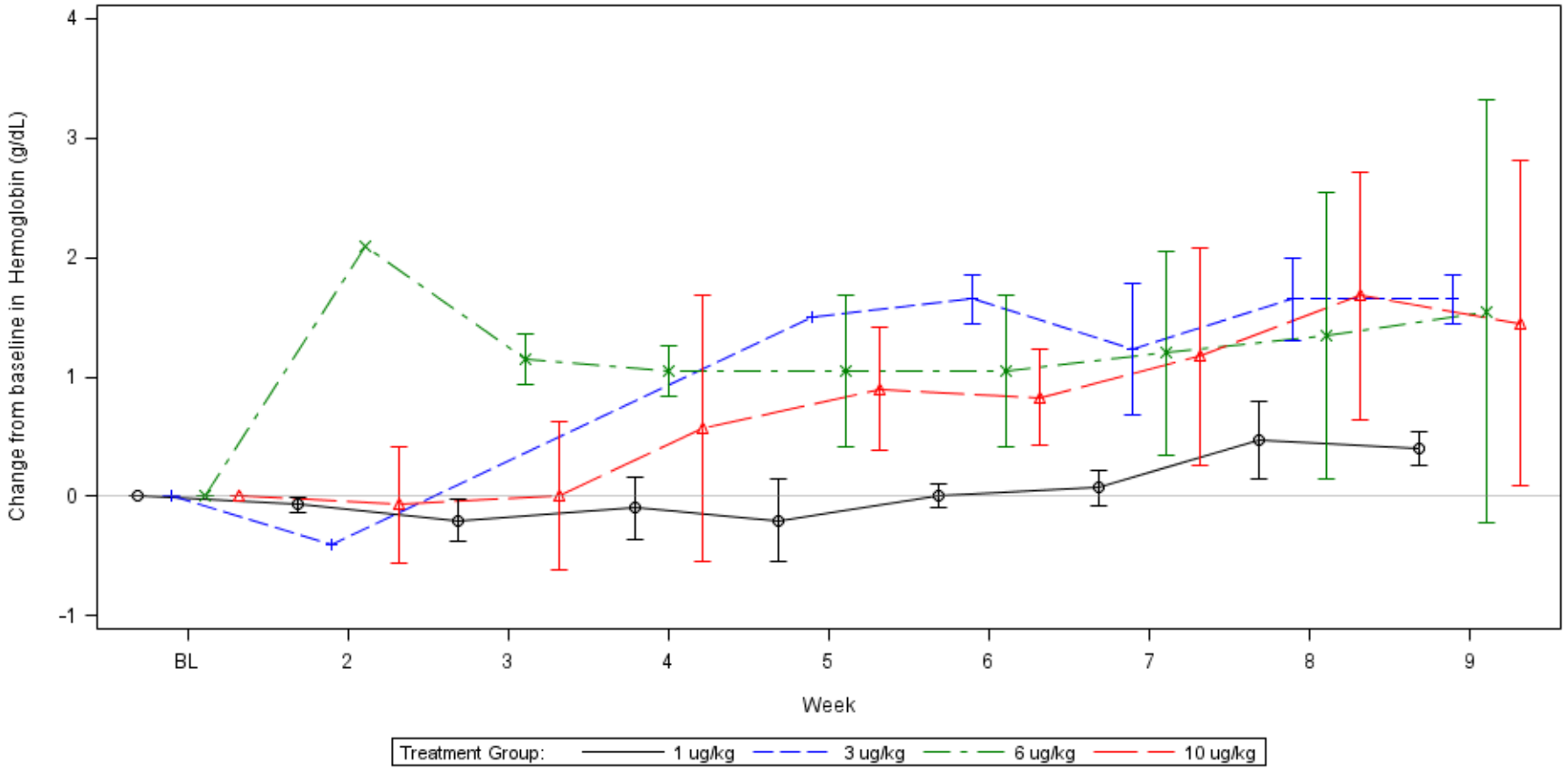
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.1

Figure 6-3　初期用量評価期における投与群別の Hb 濃度の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（KR001 試験）



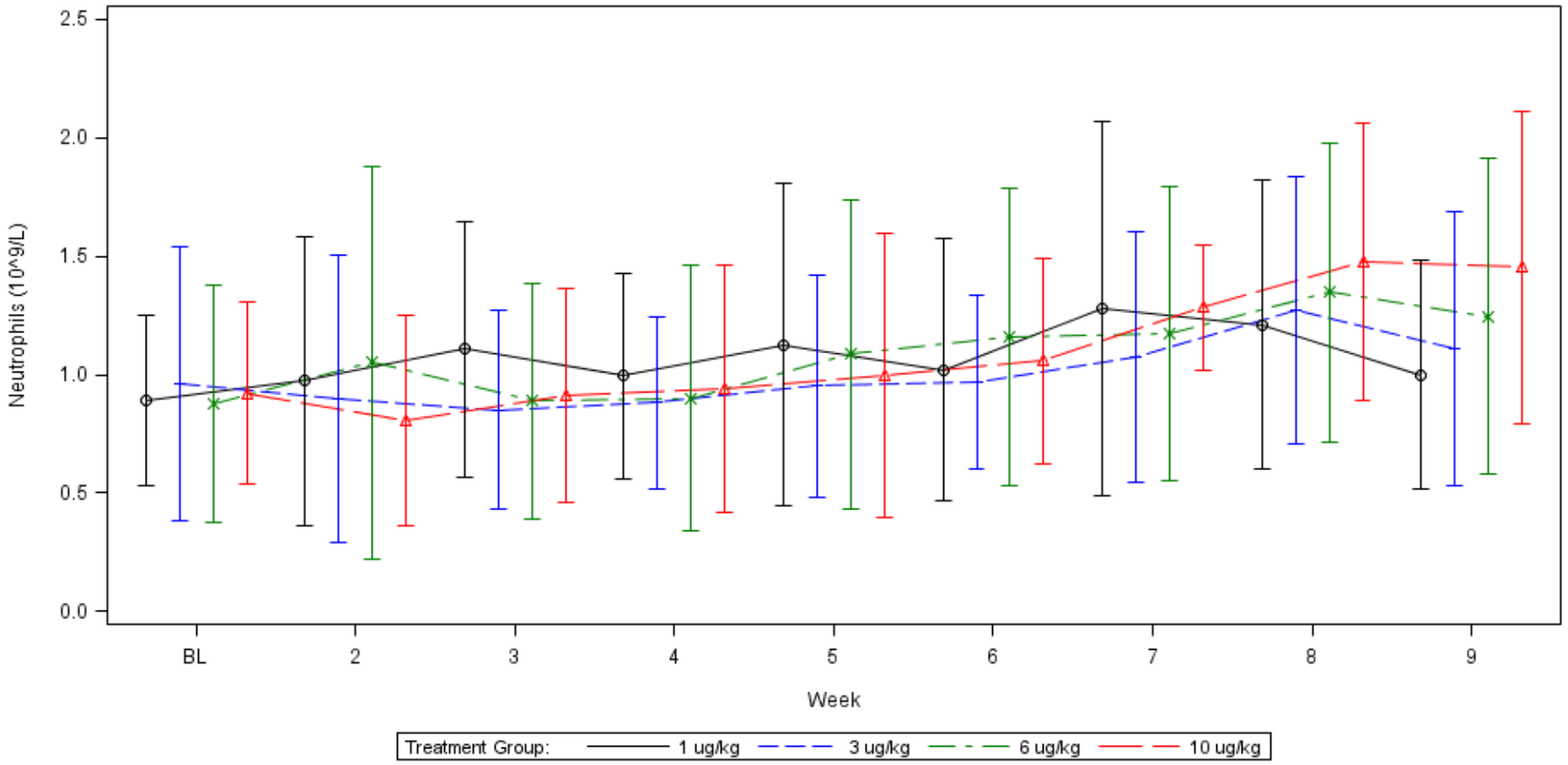
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1

Figure 6-4　初期用量評価期における投与群別の Hb 濃度変化量の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（KR001 試験）



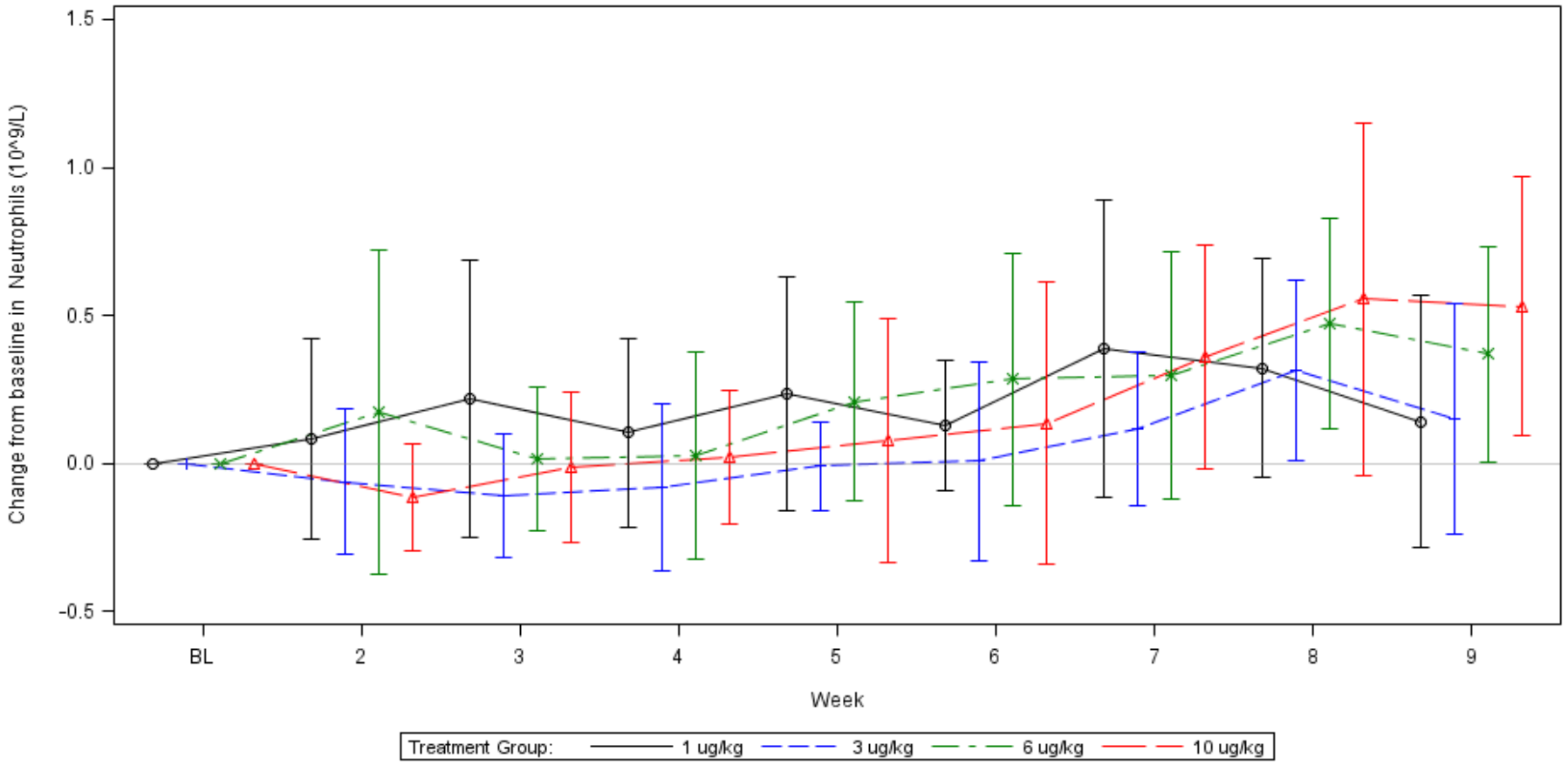
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.9.1

Figure 6-5　初期用量評価期における投与群別の好中球数の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（KR001 試験）



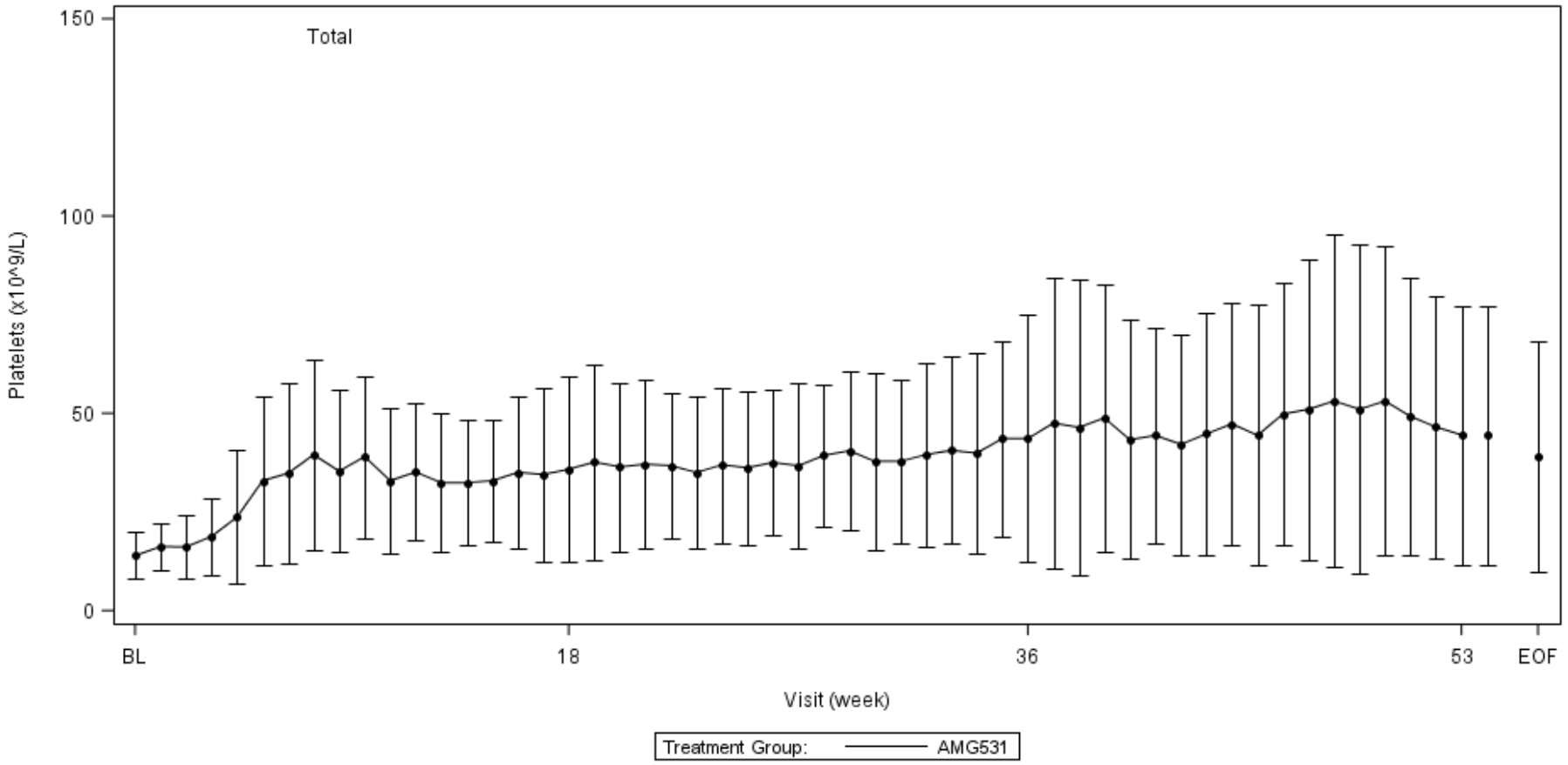
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.11 1

Figure 6-6　初期用量評価期における投与群別の好中球数変化量の推移（平均値±標準偏差）（PPS）（KR001 試験）



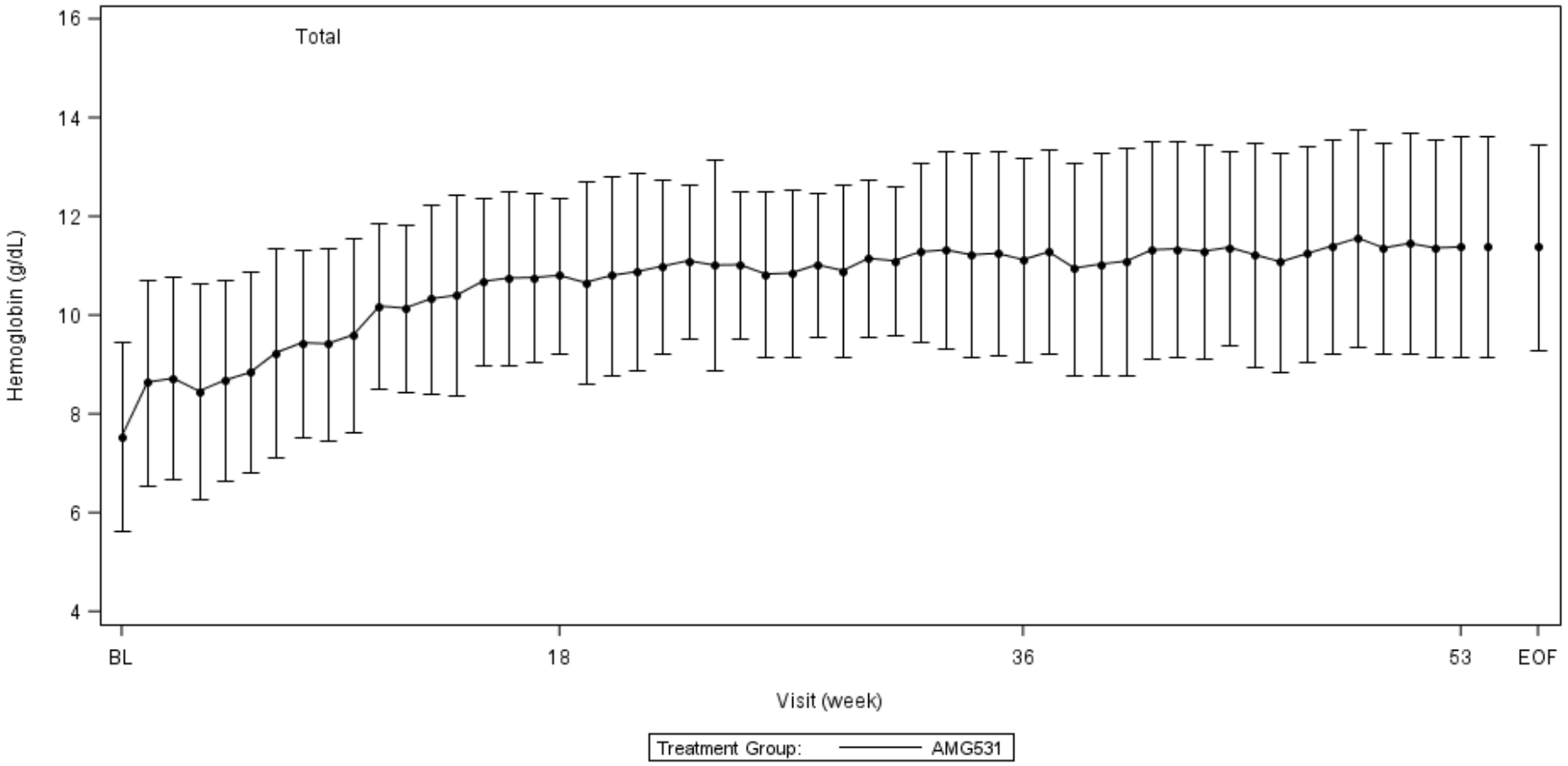
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.11 1

Figure 6-7　血小板数の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（002 試験）



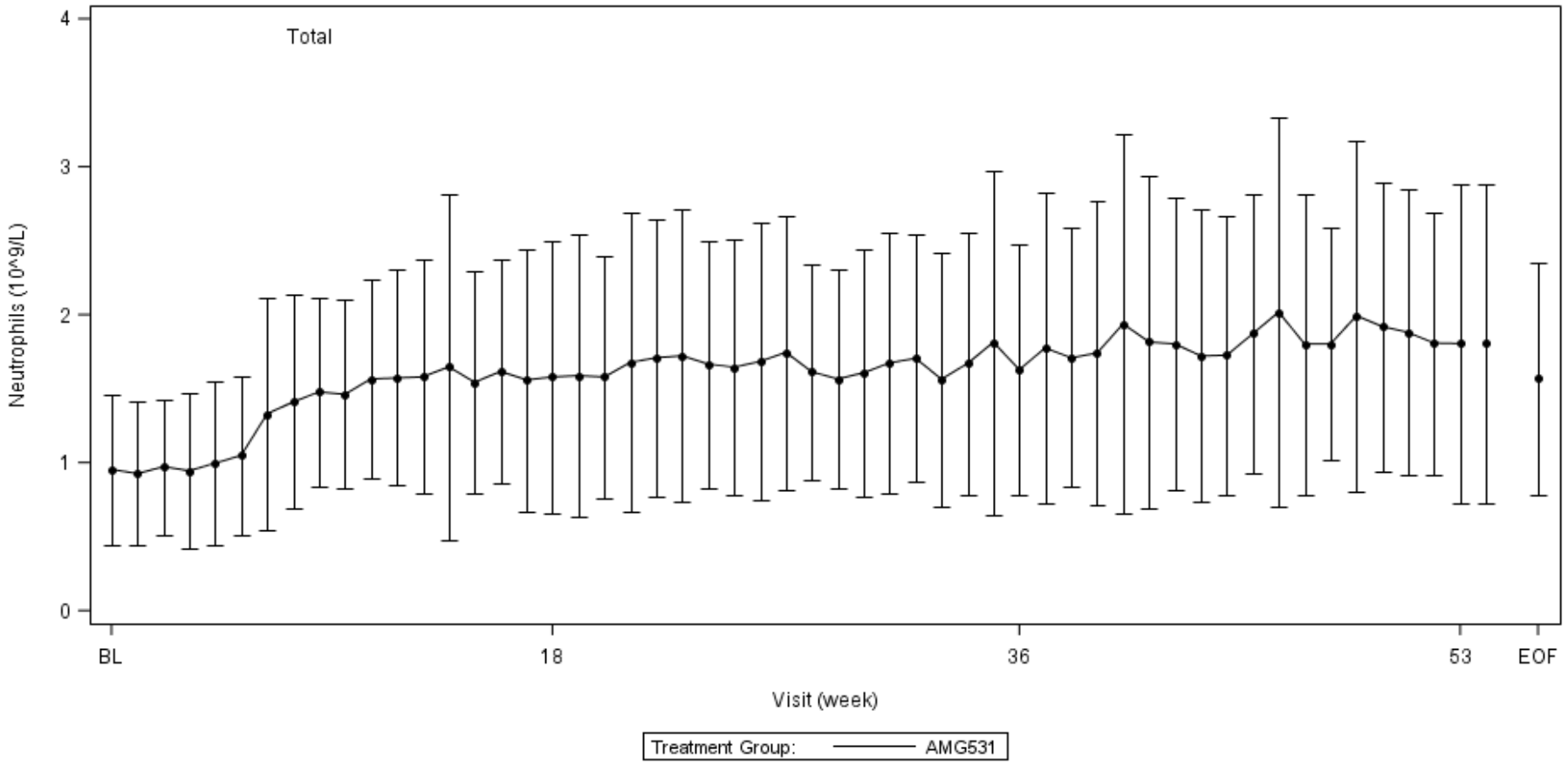
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.1

Figure 6-8　Hb 濃度の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（002 試験）



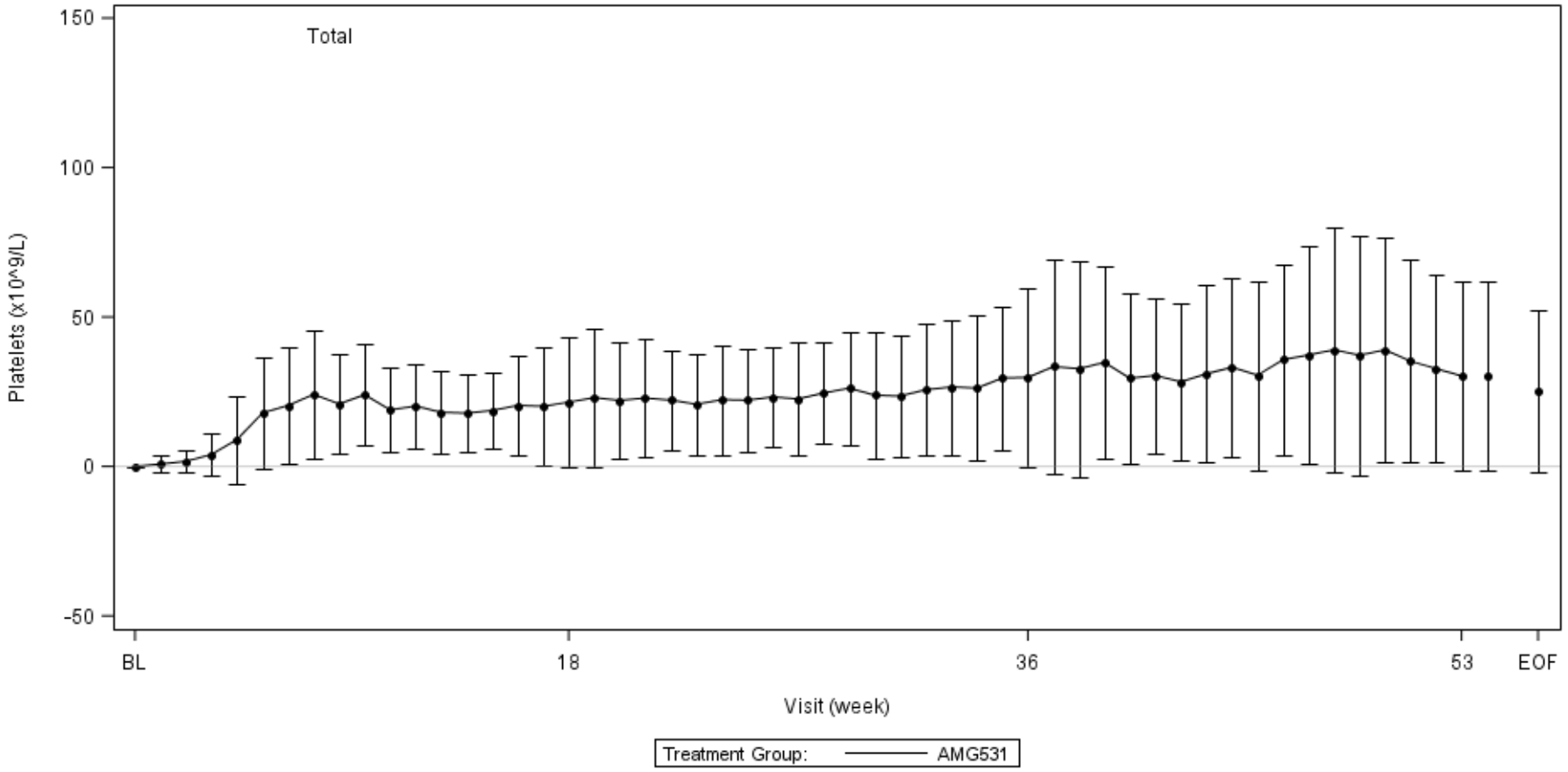
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.1

Figure 6-9　好中球数の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（002 試験）



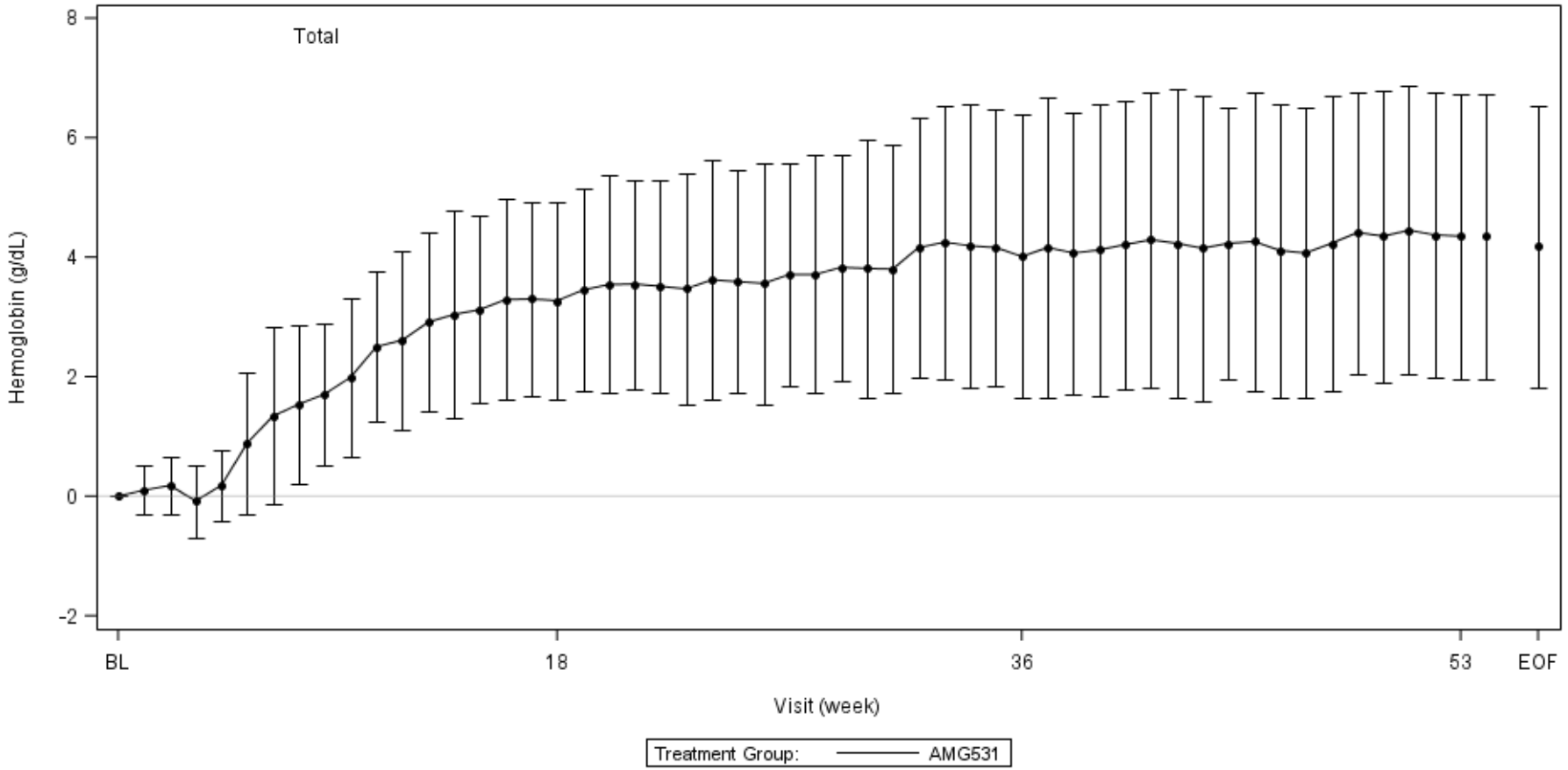
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-2.1

Figure 6-10　血小板数の変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（002 試験）



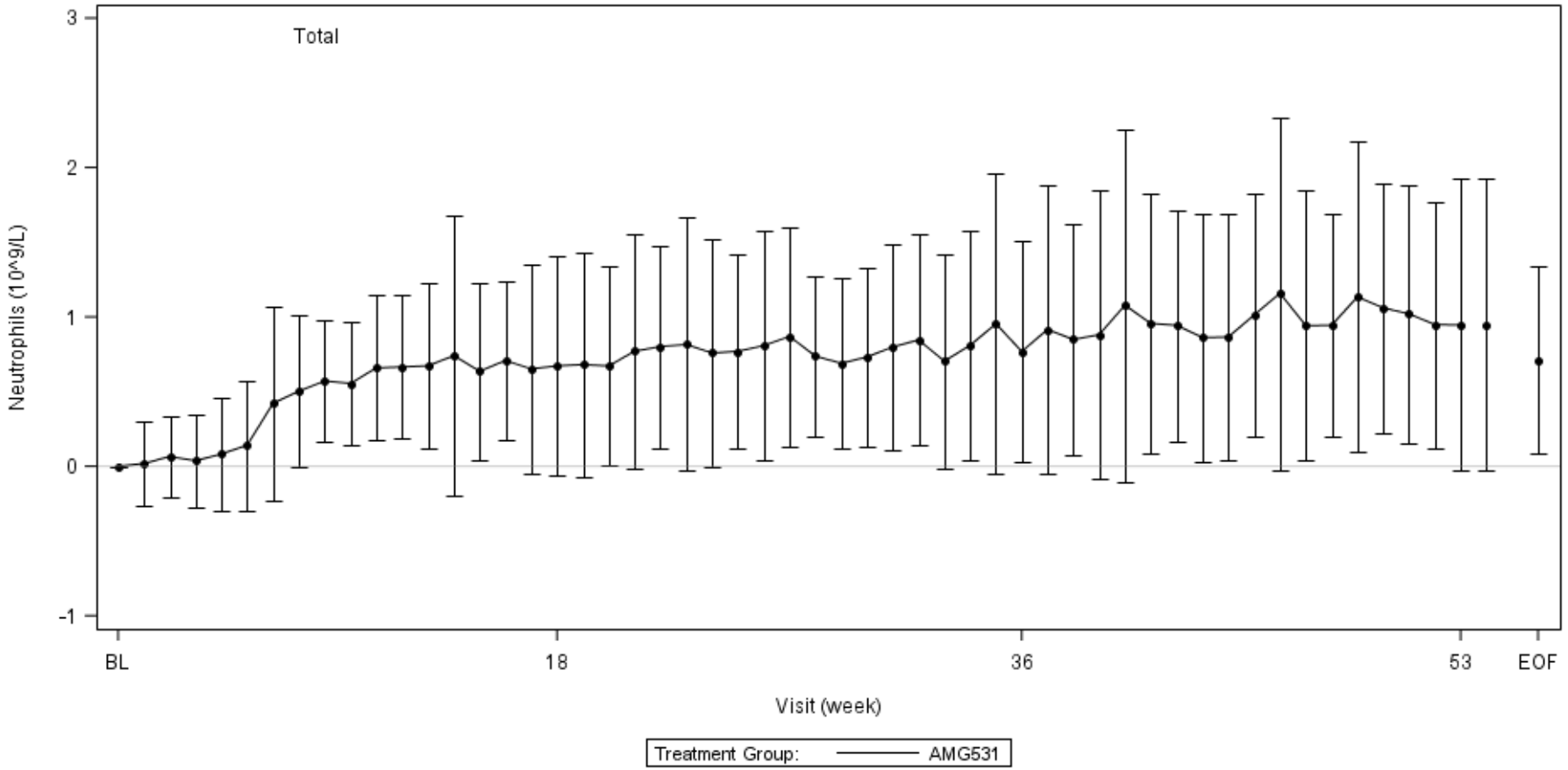
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.1

Figure 6-11　Hb 濃度の変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（002 試験）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.1

Figure 6-12　好中球数の変化量の推移（平均値±標準偏差）（FAS）（002 試験）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-3.1

AMG531

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.4　臨床的安全性

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}）
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）
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor（顆粒球コロニー形成刺激因子）
Hb	Hemoglobin（ヘモグロビン）
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）
PS	Performance Status（全身状態）
RBC	Red blood cell（赤血球）
SC	Subcutaneous（皮下）
SOC	System organ class（MedDRA における器官別大分類）
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）

用語の定義

用語	用語の定義及び説明
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
HBs	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	C 型肝炎ウイルス
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
Intensive PK group	531-002 試験において、薬物動態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
LLT	Lowest Level Terms（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
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
PLT	血小板数
PT	Perferred term（MedDRA における基本語）
QW	週 1 回
RBC	赤血球
SMQ	MedDRA における標準検索式

目次

略号及び用語の定義一覧 2
目次 3
2.7.4 臨床的安全性 6
1 医薬品への曝露 6
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
1.1.2 安全性情報収集及び評価 11
1.1.2.1 安全性情報の収集 11
1.1.2.2 安全性情報の解析 13
1.2 全般的な曝露状況 15
1.2.1 被験者の内訳 15
1.2.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 15
1.2.1.2 002 試験（5.3.5.2-2） 16
1.2.2 曝露状況 17
1.2.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 17
1.2.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 17
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
1.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 19
1.3.2 002 試験（5.3.5.2-2） 21
2 有害事象 24
2.1 有害事象の解析 24
2.1.1 比較的よく見られる有害事象 31
2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示 31
2.1.1.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 31
2.1.1.1.2 002 試験（5.3.5.2-2） 33
2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析 35
2.1.1.2.1 重症度別有害事象発現状況 35
2.1.1.2.2 初回発現時期別 37
2.1.1.2.3 比較的よく見られる有害事象及び副作用の部分集団解析（002 試験） 40
2.1.2 死亡 52
2.1.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 52
2.1.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 52
2.1.3 その他の重篤な有害事象 53
2.1.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 53
2.1.3.2 002 試験（5.3.5.2-2） 54
2.1.4 他の重要な有害事象 55
2.1.4.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 55
2.1.4.2 002 試験（5.3.5.2-2） 55

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析 56
2.1.5.1 器官別大分類別の解析 56
2.1.5.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 56
2.1.5.1.2 002 試験（5.3.5.2-2） 57
2.1.5.2 注目すべき有害事象 59
2.1.5.2.1 血栓塞栓症関連事象 59
2.1.5.2.2 血液悪性腫瘍関連事象 59
2.1.5.2.3 血小板減少症関連事象 59
2.1.5.2.4 出血関連事象 59
2.1.5.2.5 過敏症関連事象 60
2.2 個別有害事象の文章による説明 61

3 臨床検査値の評価 62
3.1 臨床検査値関連有害事象発現状況 62
3.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 62
3.1.2 002 試験（5.3.5.2-2） 63
3.2 臨床検査値の変動 64
3.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 64
3.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 64
3.3 骨髄検査 64
3.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 64
3.3.2 002 試験（5.3.5.2-2） 65

4 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 66
4.1 バイタルサインの評価 66
4.1.1 バイタルサインの異常変動の概要 66
4.1.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 66
4.1.1.2 002 試験（5.3.5.2-2） 66
4.1.2 抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体 67
4.1.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1） 67
4.1.2.2 002 試験（5.3.5.2-2） 67

5 特別な患者集団及び状況下における安全性 68
5.1 内因性要因 68
5.2 外因性要因 68
5.3 薬物相互作用 70
5.4 妊娠及び授乳時の使用 70
5.5 過量投与 70
5.6 薬物乱用 70
5.7 離脱症状及び反跳現象 70
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 70

6 市販後データ 71
6.1 日本における市販後の安全性情報 71

6.2 日本における投与患者数 71
6.3 特定使用成績調査からの安全性情報 71
6.4 日本における重篤な副作用の発現状況 82
6.5 海外における市販後の安全性情報 85
6.6 まとめ 85
7 付録 86

2.7.4 臨床的安全性

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

再生不良性貧血（AA）患者に対する AMG531 の安全性は以下の 531-KR001 試験（以下、KR001 試験）及び 531-002 試験（以下、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、抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（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、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、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成績をまとめた。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧を Table 1.1.1-1 に示した。

Table 1.1.1-1　AMG531 の AA に対する安全性評価に用いた臨床試験一覧

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	初回用量評価期（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。	初回用量評価期 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	初回用量評価期： 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）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験のデザインを Figure 1.1.1-1 に示した。

本試験は、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、AMG531 の有効性、安全性、薬物動態を検討し、002 試験における推奨治療開始用量を決定することを目的とした。本治験は、治験薬投与開始（Week 1）から Week 8 までの初期用量評価期、Week 9 から Week 52 までの継続投与期、Week 53 から Week 156 までの長期投与期で構成される。

本治験では、AMG531 を週 1 回 SC 投与した。

初期用量評価期では、適格性が確認された被験者に対し、AMG531 を 1、3、6、10 µg/kg のいずれかの用量で投与を開始し、用量調整（増量又は減量）は認めなかった。

継続投与期では AMG531 の増量を認めた。Week 9 に有効性を評価し、血小板反応を示さなかった被験者又は血小板輸血をしたために血小板数を測定できなかった被験者では、AMG531 用量調整表（継続投与期）（Table 1.1.1-2）に従って AMG531 の用量を 1 段階増量した。増量後、4 週ごとに有効性評価を実施し、血小板反応を示さなかった被験者では、治験責任医師の裁量で AMG531 用量調整表（継続投与期）（Table 1.1.1-2）に従って、AMG531 の用量を最高 20 µg/kg まで 1 段階ずつ増量した。血小板反応を示した被験者では、有効性及び安全性を考慮して、血小板反応を維持するよう、治験責任医師の裁量で AMG531 用量調整表（継続投与期）（Table 1.1.1-2）に従って、AMG531 の用量を調整（増量又は減量）した。Week 46～52 の間に血小板反応が安定している被験者は、長期投与期に移行することとした。

Table 1.1.1-2　AMG531 用量調整表（継続投与期）

AMG531 Dose
1 µg/kg
3 µg/kg
6 µg/kg
10 µg/kg
13 µg/kg
16 µg/kg
20 µg/kg

長期投与期では、継続投与期の最終投与（Week 52）と同じ用量で AMG531 の投与を開始した。ただし、治験責任医師が Week 53 の開始用量の調整が必要であると判断した場合は、AMG531 用量調整表（長期投与期）（Table 1.1.1-3）に従って、AMG531 の用量を調整（増量又は減量）した。AMG531 の投与開始後、血小板反応を維持するよう、治験責任医師の裁量で AMG531 用量調整表（長期投与期）（Table 1.1.1-3）に従って、3～20 µg/kg の範囲内で用量を 1 段階ずつ増量又は減量した。AMG531 の同一用量で、赤血球数、白血球数、血小板数（三血球数）が 8 週連続で以下に示す基準範囲であった場合は、AMG531 を 4 週ごとに漸減し、3 µg/kg 投与により 4 週連続で基準範囲内であった場合は、AMG531 投与を中止した。

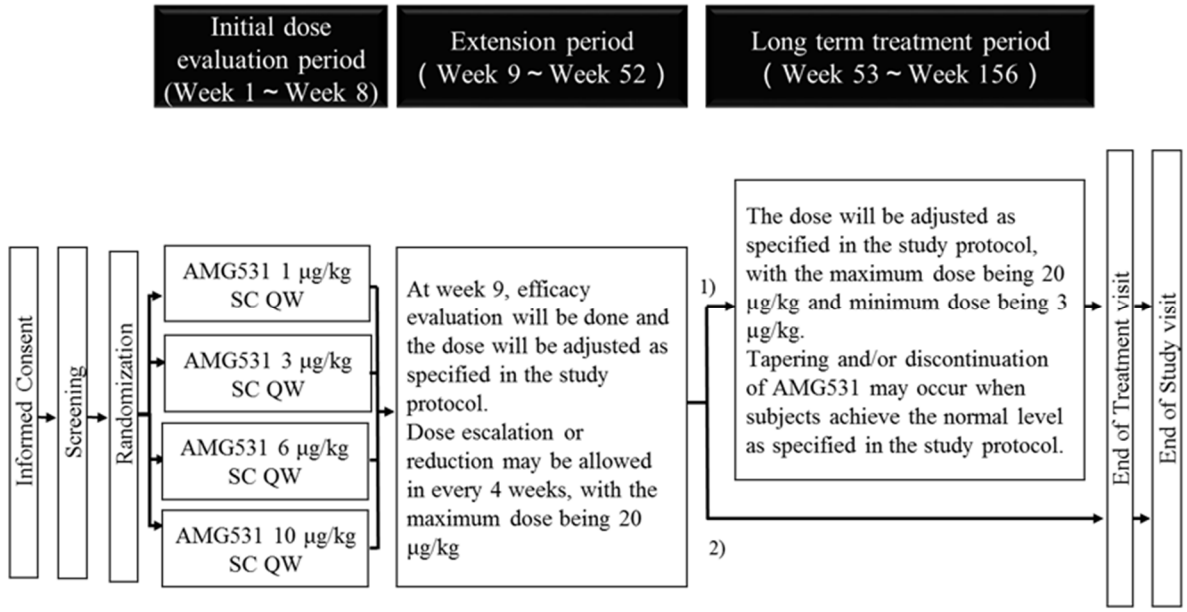
三血球数の基準範囲

- 血小板数：$>50\times10^9$/L
- ヘモグロビン（Hb）濃度：>10.0 g/dL
- 好中球数：$>1.0\times10^9$/L

Table 1.1.1-3　AMG531 用量調整表（長期投与期）

AMG531 Dose
3 µg/kg
6 µg/kg
10 µg/kg
13 µg/kg
16 µg/kg
20 µg/kg

Figure 1.1.1-1　KR001 試験のデザイン



1) Subjects who meet the below criteria move to Long-term treatment period.
2) Subject who do not meet the below criteria move to End of treatment.
Criteria for entering long-term treatment period
- Subjects with platelet responses confirmed during 8 weeks prior to Week 53 (Week 46-Week 53)
- Subjects who do not have any significant changes in medical condition during the initial evaluation period and extension period (Week 1-Week 52) including bone marrow stem cell disorders or new active malignancies

QW：週 1 回
Initial dose evaluation period：初期用量評価期
Expansion period：継続投与期
Long term treatment period：長期投与期

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験のデザインを Figure 1.1.1-2 に示した。

本試験は、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、AMG531 の有効性を、血小板反応、赤血球反応、好中球反応を指標として検討した。併せて、AMG531 を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討した。本治験では、治験薬投与開始（Week 1）から Week 52 までの AMG531 投与期間、Week 53 から Week 56 までの追跡期間、Week 56 から製造販売承認日又は 20[redacted] 年[redacted] 月末日までのいずれか早い日までの延長投与期間、その後 4 週間の延長投与後追跡期間で構成される。

本治験では、AMG531 を週 1 回 SC 投与した。AMG531 投与期間では、適格性が確認された被験者に対し、AMG531 10 µg/kg の投与を開始し、最初の 4 週間は用量を固定した。その後は血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、以下の「AMG531 の用量調整方法（002 試験）」に従って、AMG531 の用量を適宜増減した。追跡期間では、投与期間終了 1 週間後に投与期間

終了時検査を、投与期間終了時検査の 3 週間後（投与期間終了 4 週間後）に追跡期間終了時検査を行った。

AMG531 投与期間を完了し、延長投与期移行について同意を取得した被験者のうち、治験責任医師若しくは治験分担医師が AMG531 の継続投与に問題がないと判断した被験者を対象に、延長投与期間の AMG531 投与を行った。延長投与期間では、Week 52 と同じ用量で AMG531 の投与を開始し、その後は血小板反応及び血小板数と有害事象を指標に、以下の「AMG531 の用量調整方法（002 試験）」に従って、用量を適宜増減した。延長投与期間は、治験実施国での AA に対する製造販売承認日又は 20[redacted] 年 [redacted] 月末日のいずれか早い日までとした。延長投与期間での最終投与 1 週間後に延長投与期間終了時検査を、延長投与期間終了時検査の 3 週間後（最終投与 4 週間後）に試験終了時検査を行い、各被験者の治験を終了することとした。

本試験では、日本人被験者 8 名及び韓国人被験者 5 名を Intensive PK group とし、Week 1 及び Week 4 の来院日より 5 日間入院し、血清中 AMG531 濃度測定のための採血を行った。

なお、本申請では 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成績をまとめた。

AMG531 の用量調整方法（002 試験）

AMG531 投与期間中は、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 で適宜調整した。

Week 5 以降、血小板反応が認められた場合は、AMG531 の用量を変更せずに投与を継続したが、4 週連続して血小板反応が認められなかった場合は、AMG531 の用量を 1 段階増量した。ただし、血小板反応が認められない場合でも、有害事象の発現、悪化等が懸念される場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、AMG531 の用量を維持することを認めた。また、血小板反応が認められた場合でも、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合、4 週間ごとに AMG531 の用量を 1 段階増量することを認めた。

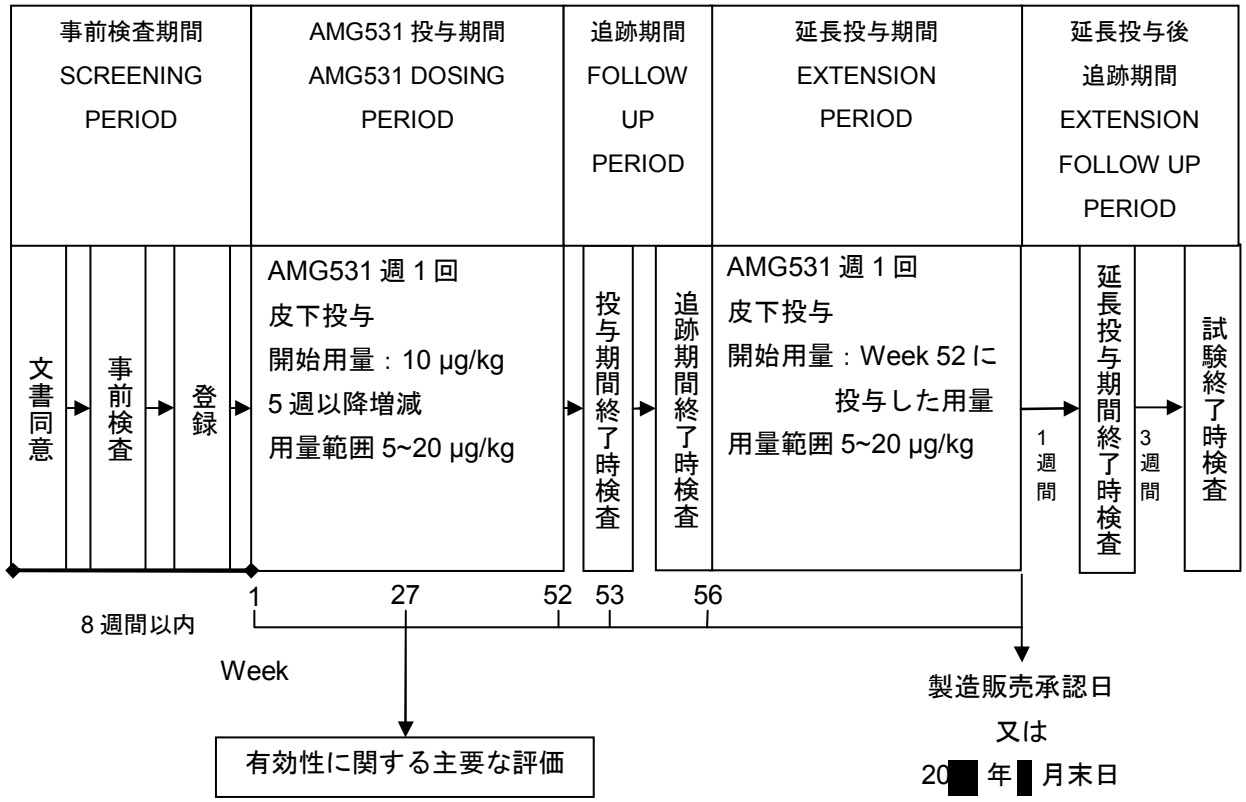
Week 5 以降、血小板数に以下のような変動が認められた場合、有害事象の発現等で治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は、AMG531 投与を中断又は減量することを認めた。

- 血小板数が 200×10^9/L を超えた場合は 1 段階減量
- 血小板数が 400×10^9/L を超えた場合は投与中断。中断後、血小板数が 200×10^9/L 未満となった場合は 1 段階減量して、血小板数が 50×10^9/L 以下となった場合は同じ用量で投与再開

AMG531 を 10～20 μg/kg のいずれかで 8 週間以上投与しており、輸血を受けずに以下の血球数すべてを維持した場合は、1 段階減量した。減量後も継続して 4 週間、輸血を受けずに以下の血球数すべてを維持した場合は、更に 1 段階減量した。また、AMG531 5 μg/kg を 4 週間以上投与しており、輸血を受けずに以下の血球数すべてを維持した場合は、AMG531 を休薬した。

- 血小板数：$>50\times10^9$/L
- Hb 濃度：>10.0 g/dL
- 好中球数：$>1.0\times10^9$/L

Figure 1.1.1-2　002 試験のデザイン



1.1.2　安全性情報収集及び評価

1.1.2.1　安全性情報の収集

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、骨髄異形成症候群（MDS）又は急性骨髄性白血病（AML）への移行調査、骨髄検査（骨髄穿刺及び骨髄生検）、抗 AMG531 抗体及び抗トロンボポエチン（TPO）抗体検査等を実施した。

有害事象とは、治験薬を投与された被験者に生じた、あらゆる好ましくない医療上のできごとと定義した。すなわち、治験薬の投与と時間的に関連して起きる、あらゆる好ましくない、意図しない徴候（臨床検査値の異常所見を含む）、症状又は疾患と定義し、当該治験薬と因果関係があるとみなされるか否かは問わないこととした。なお、原疾患の悪化及び随伴症状は有害事象としては扱わなかった。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）項目については、基準値をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。

病気（診断名）に随伴する徴候、症状及び臨床検査値の異常変動は、診断名を有害事象として扱った。ただし、その病気において非典型的な徴候、症状や極端に重い徴候、症状が発現した場合は診断名と同様に個々の徴候、症状もあわせて有害事象として扱った。

有害事象の評価期間は、KR001 試験では治験薬投与開始から規定来院終了時又は AMG531 の最終投与から 4 週間後までのうち、いずれか長い期間までとし、002 試験では治験薬投与開始か

ら追跡期間終了時検査までとした。なお、評価期間終了時に回復していなかった事象については、治験責任医師等が経過観察を不要と判断するまで追跡調査した。

治験責任医師等は、有害事象の重症度、重篤性、治験薬との因果関係もあわせて判定した。

重症度

KR001 試験及び 002 試験ともに重症度は、CTCAE v4.0 の Grade に準じて判定した。CTCAE v4.0 で重症度が評価できない場合は、以下の基準に従って、重症度を判定した。

1) Grade 1（Mild）：軽症；症状がない又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
2) Grade 2（Moderate）：中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作（食事の準備、日用品や衣服の買い物、電話の使用、金銭の管理等）の制限
3) Grade 3（Severe）：重症又は医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作（入浴、着衣・脱衣、食事の摂取、トイレの使用、薬の内服が可能で、寝たきりではない状態）の制限
4) Grade 4（Life-threatening）：生命を脅かす；緊急処置を要する
5) Grade 5（Fatal）：有害事象による死亡

重篤性

KR001 試験及び 002 試験では、重篤性の判定は、以下の基準に従った。ただし、いずれの試験でも検査入院及びあらかじめ計画された入院は除外した。

1) 死に至るもの（Results in death）
2) 生命を脅かすもの（Life-threatening）
3) 治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの（Requires in patient hospitalization or prolongation of existing hospitalization）
4) 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの（報告者の意見による）（Results in persistent or significant disability/incapacity (as per reporter's opinion)）
5) 先天異常を来すもの（Congenital anomaly/birth defect）
6) その他の医学的に重大な状態（Other medically significant conditions）
7) Results in potential disability（KR001 試験のみ）

治験薬との因果関係

KR001 試験：

- Certain
- Probable
- Possible
- Unlikely
- Not related

002 試験：

- 関連なし（Not related）
- どちらとも言えない（Possibly）
- 関連あり（Related）

1.1.2.2 安全性情報の解析

1）有害事象の解析

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。

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。

2）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。

3）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 にシクロスポリン A（CsA）及び／又はタンパク同化ステロイド投与の有無別

4）臨床的に注目すべき有害事象

AMG531 の臨床的に注目すべき有害事象及び検索方法を Table 1.1.2.2-1 に示した。

本申請では、以下に示すカテゴリーの事象を、臨床的に注目すべき有害事象として包括的に評価した。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。

Table 1.1.2.2-1 AMG531 の臨床的に注目すべき有害事象及び検索方法

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)
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)

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験における被験者の内訳を Table 1.2.1.1-1 に示した。

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）にランダム割付けをされ、治験薬投与を開始した。治験薬投与開始後、初期用量評価期に 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（71.4%）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。

治験薬が投与された 35 名すべてを安全性解析対象集団に採用し、安全性を評価した。なお、投与量が一度でも 20 μg/kg まで増量された被験者は合計 21 名（60%）であった。

Table 1.2.1.1-1 被験者の内訳（KR001 試験）

	Total		1 μg/kg		3 μg/kg		6 μg/kg		10 μg/kg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Consented	35									
Ineligible/dropout	0									
Randomized	35		7		9		9		10	
Removed before first investigational product	0		0		0		0		0	
Received investigational product	35	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	10	(100.0)
Discontinued	25	(71.4)	5	(71.4)	8	(88.9)	5	(55.6)	7	(70.0)
Reason for discontinuation										
Adverse events	1								1	
Eligibility criteria	1				1					
No responder	15		4		4		4		3	
Unable to conduct observations or assessments	1				1					
Withdrawal of consent	7		1		2		1		3	
Discontinuation by study period										
> = Week 1 to =< Week 9 (>= Day 1 to =< Day 57)	1				1					
> Week 9 to =< Week 25 (> Day 57 to =< Day 169)	1				1					
> Week 25 to =< Week 53 (>= Day 169 to =< Day 365)	15		3		4		4		4	
> Week 53 to =< Week 105 (> Day 365 to =< Day 729)	8		2		2		1		3	
> Week 105 (> Day 729)										
Completed	10	(28.6)	2	(28.6)	1	(11.1)	4	(44.4)	3	(30.0)
Completion by study period										
>= Week 9 (>= Day 57)	34		7		8		9		10	
>= Week 25 (>= Day 169)	33		7		7		9		10	
>= Week 53 (>= Day 365)	19		5		3		5		6	
>= Week 105 (>= Day 729)	10		2		1		4		3	

Percentages are based on the number of subjects randomized.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

1.2.1.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における被験者の内訳を Table 1.2.1.2-1 に示した。

002 試験では、同意を取得した AA 患者 46 名（日本人 39 名及び韓国人 7 名）のうち、31 名（日本人 24 名及び韓国人 7 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、日本人 3 名が Week 27 までに治験を中止したため、28 名（日本人 21 名及び韓国人 7 名）が Week 27 の評価を完了した。Week 27 以降、Week 53 までに日本人 1 名が治験を中止し、27 名（日本人 20 名及び韓国人 7 名）が Week 53 まで完了した。

治験薬を投与された 31 名（日本人 24 名及び韓国人 7 名）を安全性解析対象集団に採用し、安全性を評価した。

Table 1.2.1.2-1 被験者の内訳（002 試験）

	Japan		Korea		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Consented	39		7		46	
Ineligible/dropout	15		0		15	
Enrolled	24		7		31	
Discontinued before first investigational product	0		0		0	
Received investigational product	24	(100.0)	7	(100.0)	31	(100.0)
Discontinued	4	(16.7)	0		4	(12.9)
Reason for discontinuation						
No hematologic response	4				4	
Discontinuation by study period						
≥ Week 1 to ≤ Week 27 (≥ Day 1 to ≤ Day 183)	3		0		3	
> Week 27 to ≤ Week 53 (> Day 183 to ≤ Day 365)	1		0		1	
> Week 53 (> Day 365)	0		0		0	
Completed	20	(83.3)	7	(100.0)	27	(87.1)
Completion by study period						
≥ Week 27 (≥ Day 183)	21		7		28	
≥ Week 53 (≥ Day 365)	20		7		27	

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

1.2.2 曝露状況

1.2.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験における治験薬の曝露状況を Table 1.2.2.1-1 に示した。

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。

Table 1.2.2.1-1 治験薬の曝露状況（KR001 試験）

Parameter (unit)		1 µg/kg N = 7	3 µg/kg N = 9	6 µg/kg N = 9	10 µg/kg N = 10	Total N = 35
Duration of exposure (week)	n	7	9	9	10	35
	Mean	81.86	48.73	91.31	84.02	76.39
	SD	52.15	45.95	63.14	53.15	54.29
	Min	36.1	1.1	28.1	28.3	1.1
	Median	53.10	38.10	81.10	72.05	53.10
	Max	156.1	156.1	156.1	156.1	156.1
Dose per week (µg/kg/week)	n	7	9	9	10	35
	Mean	13.83	10.23	12.00	14.52	12.63
	SD	2.98	4.38	3.29	3.51	3.85
	Min	10.0	2.7	7.4	7.9	2.7
	Median	12.80	11.90	12.70	15.65	12.80
	Max	17.6	14.0	16.5	18.2	18.2
Maximum dose (µg/kg)	n	7	9	9	10	35
	Mean	20.0	16.2	19.6	19.6	18.8
	SD	0.0	7.5	1.3	1.3	4.1
	Min	20	3	16	16	3
	Median	20.0	20.0	20.0	20.0	20.0
	Max	20	20	20	20	20
Cumulative dose (µg/kg)	n	7	9	9	10	35
	Mean	1256.1	600.1	1016.0	1116.7	985.9
	SD	1033.9	568.4	721.5	626.5	742.1
	Min	360	3	364	420	3
	Median	681.0	426.0	1156.0	1107.5	747.0
	Max	2740	1854	2501	2502	2740

Duration of exposure (Weeks): (Date of the last IP administration or date of IP discontinuation - date of the first IP administration + 1)/7
Dose per week (µg/kg/week): Cumulative dose µg/kg)/Duration of exposure (week)
Cumulative dose (µg/kg): Total of IP administration dose (µg/kg) from the first administration to the last IP administration
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.7-1

1.2.2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における治験薬の曝露状況を Table 1.2.2.2-1 に示した。

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。

Table 1.2.2.2-1 治験薬の曝露状況（002 試験）

Parameter (unit)		Japan N = 24	Korea N = 7	Total N = 31
Duration of exposure (week)	n	24	7	31
	Mean	47.05	52.43	48.26
	SD	11.80	0.24	10.58
	Min	16.0	52.1	16.0
	Median	52.10	52.60	52.10
	Max	52.4	52.6	52.6
Dose per week (µg/kg/week)	n	24	7	31
	Mean	15.24	14.73	15.13
	SD	4.13	5.38	4.35
	Min	3.1	5.4	3.1
	Median	16.10	18.30	16.30
	Max	18.8	18.6	18.8
Maximum dose (µg/kg)	n	24	7	31
	Mean	17.9	17.1	17.7
	SD	3.6	3.9	3.6
	Min	10	10	10
	Median	20.0	20.0	20.0
	Max	20	20	20
Cumulative dose (µg/kg)	n	24	7	31
	Mean	711.0	774.3	725.3
	SD	270.4	285.1	270.3
	Min	160	280	160
	Median	777.5	960.0	790.0
	Max	980	980	980

Duration of exposure (Weeks): (Date of the last IP administration or date of IP discontinuation - date of the first IP administration + 1)/7
Dose per week (µg/kg/week): Cumulative dose (µg/kg)/Duration of exposure (week)
Cumulative dose (µg/kg): Total of IP administration dose (µg/kg) from the first administration to the last IP administration
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.7-1

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を Table 1.3.1-1 に示した。

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。

Table 1.3.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

Parameter (unit)		Total N=35	1 µg/kg N=7	3 µg/kg N=9	6 µg/kg N=9	10 µg/kg N=10
Sex	Female	18 (51.4%)	2 (28.6%)	6 (66.7%)	4 (44.4%)	6 (60.0%)
	Male	17 (48.6%)	5 (71.4%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)	4 (40.0%)
Age (yrs)	n	35	7	9	9	10
	Mean	47.7	44.9	48.0	46.1	50.9
	SD	12.3	11.0	11.3	15.1	12.5
	Min	28	32	33	28	33
	Median	49.0	45.0	51.0	50.0	51.5
	Max	76	62	60	68	76
	< 65	33 (94.3%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (90.0%)
	>= 65	2 (5.7%)	0	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)
Weight (kg)	n	35	7	9	9	10
	Mean	62.64	65.14	62.83	65.00	58.60
	SD	11.05	10.04	11.36	14.79	7.49
	Min	45.0	53.0	48.0	45.0	47.0
	Median	62.00	61.00	63.00	65.00	59.50
	Max	95.0	79.0	77.0	95.0	68.0
BMI (kg/m^2)	n	35	7	9	9	10
	Mean	23.60	23.83	23.62	23.96	23.09
	SD	2.59	2.55	3.19	2.85	2.08
	Min	19.4	20.3	19.4	20.2	20.1
	Median	23.40	23.40	23.50	23.80	22.70
	Max	28.7	27.0	28.3	28.7	26.8
Baseline PLT (10^9/L)	n	35	7	9	9	10
	Mean	9.6	7.5	9.9	10.7	9.8
	SD	6.2	3.6	8.5	6.9	5.1
	Min	2	5	2	5	4
	Median	7.5	6.0	9.5	9.0	7.8
	Max	30	14	30	25	19
	< 15	30 (85.7%)	7 (100.0%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	8 (80.0%)
	>= 15	5 (14.3%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (20.0%)

Table 1.3.1-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（KR001 試験）
(Continued)

Parameter (unit)		Total N=35	1 µg/kg N=7	3 µg/kg N=9	6 µg/kg N=9	10 µg/kg N=10
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	21	4	7	4	6
	Mean	6.48	6.73	6.63	5.95	6.50
	SD	1.26	0.57	0.71	1.04	2.14
	Min	4.3	6.0	5.6	5.0	4.3
	Median	6.80	6.75	6.80	5.95	6.40
	Max	9.7	7.4	7.8	6.9	9.7
Baseline neutrophil count (10^9/L)	n	35	7	9	9	10
	Mean	0.9136	0.8902	0.9611	0.8756	0.9215
	SD	0.4797	0.3606	0.6784	0.5000	0.3836
	Min	0.050	0.552	0.050	0.250	0.616
	Median	0.8507	0.8379	0.8507	0.8864	0.8073
	Max	1.919	1.467	1.877	1.636	1.919
AA Severity	SEVERE	17 (48.6%)	4 (57.1%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	7 (70.0%)
	VERY SEVERE	2 (5.7%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
	NON SEVERE	16 (45.7%)	3 (42.9%)	5 (55.6%)	5 (55.6%)	3 (30.0%)
AA treatment history	Yes	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
AA treatment classification						
ATG	Yes	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
Ciclosporin	Yes	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
Other	Yes	28 (80.0%)	6 (85.7%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	7 (70.0%)
	No	7 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	3 (30.0%)
the number of ATG	n	35	7	9	9	10
	Mean	1.1	1.0	1.1	1.2	1.1
	SD	0.3	0.0	0.3	0.4	0.3
	Min	1	1	1	1	1
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Max	2	1	2	2	2
time from last ATG (months from end of last ATG to Day1)	n	30	7	7	8	8
	Mean	89.87	113.09	98.59	61.58	90.24
	SD	75.51	79.47	84.51	62.58	81.49
	Min	6.9	11.8	13.5	6.9	6.9
	Median	78.35	109.60	91.80	42.70	87.40
	Max	263.7	230.1	230.0	169.5	263.7
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	22 (62.9%)	5 (71.4%)	5 (55.6%)	6 (66.7%)	6 (60.0%)
	No	13 (37.1%)	2 (28.6%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	4 (40.0%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	29 (82.9%)	4 (57.1%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)	8 (80.0%)
	No	6 (17.1%)	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)
ECOG PS at screening	0	7 (20.0%)	3 (42.9%)	0	1 (11.1%)	3 (30.0%)
	1	28 (80.0%)	4 (57.1%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)	7 (70.0%)
	2	0	0	0	0	0
HBs Antibody	POSITIVE	26 (74.3%)	6 (85.7%)	4 (44.4%)	8 (88.9%)	8 (80.0%)
	NEGATIVE	9 (25.7%)	1 (14.3%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)	2 (20.0%)
HBs Antigen	POSITIVE	3 (8.6%)	0	2 (22.2%)	0	1 (10.0%)
	NEGATIVE	32 (91.4%)	7 (100.0%)	7 (77.8%)	9 (100.0%)	9 (90.0%)
HCV Antigen	POSITIVE	0	0	0	0	0
	NEGATIVE	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
GPI-cells	POSITIVE	2 (5.7%)	0	2 (22.2%)	0	0
	NEGATIVE	33 (94.3%)	7 (100.0%)	7 (77.8%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)

Time from last ATG: The value was handled as missing if last ATG treatment date was incomplete.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3.1

1.3.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験の安全性解析対象集団における人口統計学的特性及び他の基準値の特性を Table 1.3.2-1 に示した。

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（範囲）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 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 Satge 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 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。

Table 1.3.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（002 試験）

Parameter (unit)		Japan N=24	Korea N=7	Total N=31
Sex	Female	18 (75.0%)	4 (57.1%)	22 (71.0%)
	Male	6 (25.0%)	3 (42.9%)	9 (29.0%)
Age (yrs)	n	24	7	31
	Mean	47.6	38.4	45.5
	SD	14.1	14.7	14.5
	Min	28	20	20
	Median	47.5	45.0	46.0
	Max	78	57	78
	< 65	21 (87.5%)	7 (100.0%)	28 (90.3%)
	≥ 65	3 (12.5%)	0	3 (9.7%)
Weight (kg)	n	24	7	31
	Mean	61.32	64.21	61.97
	SD	12.98	6.90	11.84
	Min	46.5	51.7	46.5
	Median	58.50	62.40	61.10
	Max	89.7	71.0	89.7
BMI (kg/m^2)	n	24	7	31
	Mean	23.30	23.84	23.42
	SD	4.35	3.82	4.18
	Min	18.2	20.0	18.2
	Median	21.85	23.40	21.90
	Max	35.2	31.5	35.2
Baseline PLT ($10^9/L$)	n	24	7	31
	Mean	14.2	13.0	13.9
	SD	6.1	5.8	5.9
	Min	4	6	4.
	Median	14.0	12.0	14.0
	Max	28	20	28
	< 15	13 (54.2%)	4 (57.1%)	17 (54.8%)
	≥ 15	11 (45.8%)	3 (42.9%)	14 (45.2%)
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	16	6	22
	Mean	7.69	7.13	7.54
	SD	1.93	2.02	1.92
	Min	4.6	5.8	4.6
	Median	7.60	6.45	7.05
	Max	12.8	11.2	12.8
Baseline neutrophil count ($10^9/L$)	n	24	7	31
	Mean	1.0242	0.7113	0.9535
	SD	0.5448	0.2829	0.5111
	Min	0.202	0.224	0.202
	Median	0.9655	0.8260	0.8670
	Max	2.133	1.091	2.133
AA Severity	1	0	0	0
	2	7 (29.2%)	1 (14.3%)	8 (25.8%)
	3	6 (25.0%)	4 (57.1%)	10 (32.3%)
	4	7 (29.2%)	2 (28.6%)	9 (29.0%)
	5	4 (16.7%)	0	4 (12.9%)
	≤ 3	13 (54.2%)	5 (71.4%)	18 (58.1%)
	≥ 4	11 (45.8%)	2 (28.6%)	13 (41.9%)

Table 1.3.2-1 人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性解析対象集団）（002 試験）(Continued)

Parameter (unit)		Japan N=24	Korea N=7	Total N=31
AA treatment history	Yes	24 (100.0%)	7 (100.0%)	31 (100.0%)
	No	0	0	0
AA treatment classification				
ATG	Yes	17 (70.8%)	5 (71.4%)	22 (71.0%)
	No	7 (29.2%)	2 (28.6%)	9 (29.0%)
Cyclosporine	Yes	23 (95.8%)	7 (100.0%)	30 (96.8%)
	No	1 (4.2%)	0	1 (3.2%)
Anabolic Steroid	Yes	17 (70.8%)	4 (57.1%)	21 (67.7%)
	No	7 (29.2%)	3 (42.9%)	10 (32.3%)
Other	Yes	8 (33.3%)	3 (42.9%)	11 (35.5%)
	No	16 (66.7%)	4 (57.1%)	20 (64.5%)
the number of ATG	n	17	5	22
	Mean	1.2	1.2	1.2
	SD	0.6	0.4	0.5
	Min	1	1	1
	Median	1.0	1.0	1.0
	Max	3	2	3
time from last ATG	n	16	5	21
(months from end of last ATG to Day1)	Mean	48.03	80.10	55.67
	SD	42.91	56.80	47.14
	Min	6.8	30.5	6.8
	Median	36.05	83.20	42.40
	Max	155.1	170.1	170.1
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	12 (50.0%)	3 (42.9%)	15 (48.4%)
	No	12 (50.0%)	4 (57.1%)	16 (51.6%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	14 (58.3%)	6 (85.7%)	20 (64.5%)
	No	10 (41.7%)	1 (14.3%)	11 (35.5%)
Ciclosporin and/or Anabolic at Day 1	Yes	19 (79.2%)	1 (14.3%)	20 (64.5%)
	No	5 (20.8%)	6 (85.7%)	11 (35.5%)
ECOG PS at screening	0	17 (70.8%)	3 (42.9%)	20 (64.5%)
	1	7 (29.2%)	4 (57.1%)	11 (35.5%)
	2	0	0	0

Full Analysis Set, and Safety Analysis Set
Time from last ATG: The value was handled as missing if last ATG treatment date was incomplete.
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3.1

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

本項では、AMG531 の効能・効果及び用法・用量を検討するために実施した KR001 試験及び 002 試験の安全性評価結果を示した。有害事象の定義、収集方法、使用した辞書、解析方法については 1.1.2 項に示した。

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（Total）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（Total）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、2.1.1 比較的よく見られる有害事象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について記載した。

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）（5.3.5.2-2）

（1）試験対象集団の比較

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 2.1-1 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 2.1-1　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			
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

安全性解析対象集団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 2.1-2 に示した。

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。

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、いずれも大きな差ではなく、試験結果に影響を及ぼすものではないと考えられた。

Table 2.1-2 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（安全性解析対象集団）（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
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

Table 2.1-2 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（安全性解析対象集団）（002 試験） (Continued)

Parameter (unit)		JAPAN N=24	KOREA N=7
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）安全性の類似性

002 試験における有害事象の発現状況の要約を Table 2.1-3 に示した。

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（Table 7-12、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。

その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。

Table 2.1-3 有害事象発現状況の要約（安全性解析対象集団）（002 試験）

	JAPAN N = 24		KOREA N = 7	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	23	(95.8)	6	(85.7)
Death	0		0	
Other serious	2	(8.3)	0	
Other significant	1	(4.2)	1	(14.3)
Subjects with any drug-related TEAE	16	(66.7)	1	(14.3)
Death	0		0	
Other serious	0		0	
Other significant	1	(4.2)	1	(14.3)

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-1

SOC 別及び PT 別の有害事象発現状況を付録の Table 7-7 に、PT 別の有害事象発現状況を付録の Table 7-8 に示した。

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。

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。

SOC 別及び PT 別の副作用発現状況を付録の Table 7-9 に、PT 別の副作用発現状況を付録の Table 7-10 に示した。

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。

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。

（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。

2）KR001 試験における有害事象の発現状況

（1）初期用量評価期（Week 1～8）

KR001 試験の初期用量評価期における有害事象及び副作用の発現状況の要約を Table 2.1-4 に示した。

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。副作用は、3 μg/kg 群で 2 名（22.2%）及び 6 μg/kg 群で 1 名（11.1%）に発現した。

死亡に至った有害事象及びその他の重要な有害事象は認められなかった。

その他の重篤な有害事象は 6 μg/kg 群の 1 名（11.1%）に発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1-4 初期用量評価期における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(42.9)	5	(55.6)	7	(77.8)	4	(40.0)	19	(54.3)
Death	0		0		0		0		0	
Other serious	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
Other significant	0		0		0		0		0	
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
Death	0		0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0		0	
Other significant	0		0		0		0		0	

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1.1

（2）試験期間全体（Week 1～156）

KR001 試験の試験期間全体における有害事象及び副作用の発現状況の要約を Table 2.1-5 に示した。

有害事象は 35 名中 32 名（91.4%）、副作用は 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。

死亡に至った有害事象は 1 名（2.9%）、その他の重篤な有害事象は 7 名（20.0%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。その他の重要な有害事象は認められなかった。

Table 2.1-5 試験期間全体における有害事象及び副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	7	(100.0)	7	(77.8)	9	(100.0)	9	(90.0)	32	(91.4)
Death	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
Other serious	0		2	(22.2)	2	(22.2)	3	(30.0)	7	(20.0)
Other significant	0		0		0		0		0	
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
Death	0		0		0		0		0	
Other serious	0		0		0		0		0	
Other significant	0		0		0		0		0	

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-1.2

2.1.1 比較的よく見られる有害事象

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。

2.1.1.1 比較的よく見られる有害事象の表示

2.1.1.1.1 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比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.1.1-1 に示した。また、初期用量評価期における SOC 別及び PT 別の有害事象の発現状況を付録の Table 7-1 に示した。

初期用量評価期に有害事象は、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。

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。

Table 2.1.1.1.1-1 初期用量評価期における比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(42.9)	5	(55.6)	7	(77.8)	4	(40.0)	19	(54.3)
疲労	0		2	(22.2)	3	(33.3)	0		5	(14.3)
輸血反応	2	(28.6)	0		0		1	(10.0)	3	(8.6)
筋肉痛	1	(14.3)	2	(22.2)	2	(22.2)	0		5	(14.3)
不眠症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.1

初期用量評価期における副作用の発現状況を Table 2.1.1.1.1-2 に示した。また、初期用量評価期における SOC 別及び PT 別の副作用の発現状況を付録の Table 7-2 に示した。

初期用量評価期に副作用は 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。

Table 2.1.1.1.1-2 初期用量評価期における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.1

2）試験期間全体（Week 1～156）

試験期間全体における比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.1.1-3 に示した。また、試験期間全体における SOC 別及び PT 別の有害事象の発現状況を付録の Table 7-3、PT 別の有害事象の発現状況を付録の Table 7-4 に示した。

試験期間全体で、有害事象は 35 名中 32 名（91.4%）に発現した。

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。

Table 2.1.1.1.1-3 試験期間全体における比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	7	(100.0)	7	(77.8)	9	(100.0)	9	(90.0)	32	(91.4)
上気道感染	5	(71.4)	3	(33.3)	3	(33.3)	5	(50.0)	16	(45.7)
疲労	1	(14.3)	2	(22.2)	3	(33.3)	2	(20.0)	8	(22.9)
輸血反応	3	(42.9)	0		1	(11.1)	3	(30.0)	7	(20.0)
筋肉痛	1	(14.3)	3	(33.3)	2	(22.2)	0		6	(17.1)
消化不良	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
蕁麻疹	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
上腹部痛	0		0		2	(22.2)	1	(10.0)	3	(8.6)
浮動性めまい	0		1	(11.1)	2	(22.2)	0		3	(8.6)
不眠症	1	(14.3)	0		2	(22.2)	0		3	(8.6)
口腔内出血	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
紫斑	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
膀胱炎	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
そう痒症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
発疹	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.2

試験期間全体における副作用の発現状況を Table 2.1.1.1.1-4 に示した。また、試験期間全体における SOC 別及び PT 別の副作用の発現状況を付録の Table 7-5、PT 別の副作用の発現状況を付録の Table 7-6 に示した。

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。

Table 2.1.1.1.1-4 試験期間全体における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-8.2

2.1.1.1.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.1.2-1 に示した。また、SOC 別及び PT 別の有害事象発現状況を付録の Table 7-7 に、PT 別の有害事象発現状況を付録の Table 7-8 に示した。

有害事象は全体で 31 名中 29 名（93.5%）に発現した。

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。

Table 2.1.1.1.2-1 比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	23	(95.8)	6	(85.7)	29	(93.5)
上咽頭炎	9	(37.5)	4	(57.1)	13	(41.9)
上気道感染	7	(29.2)	1	(14.3)	8	(25.8)
発熱	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
頭痛	5	(20.8)	0		5	(16.1)
下痢	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
上腹部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(12.5)	0		3	(9.7)
背部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
インフルエンザ	2	(8.3)	1	(14.3)	3	(9.7)
倦怠感	3	(12.5)	0		3	(9.7)
四肢痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
挫傷	3	(12.5)	0		3	(9.7)
口腔咽頭痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
悪寒	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
帯状疱疹	2	(8.3)	0		2	(6.5)
高尿酸血症	2	(8.3)	0		2	(6.5)
歯周炎	2	(8.3)	0		2	(6.5)
腎機能障害	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アレルギー性輸血反応	2	(8.3)	0		2	(6.5)
蕁麻疹	0		2	(28.6)	2	(6.5)

MedDRA Version 20.1 was used for coding.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-23.2

002 試験における比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.1.2-2 に示した。また、SOC 別及び PT 別の副作用発現状況を付録の Table 7-9 に、PT 別の副作用発現状況を付録の Table 7-10 に示した。

副作用は全体で 31 名中 17 名（54.8%）に発現した。

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。

Table 2.1.1.1.2-2 比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	16	(66.7)	1	(14.3)	17	(54.8)
頭痛	4	(16.7)	0		4	(12.9)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
倦怠感	2	(8.3)	0		2	(6.5)
四肢痛	2	(8.3)	0		2	(6.5)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-24.2

2.1.1.2 比較的よく見られる有害事象の分析

KR001 試験の試験期間全体で発現した有害事象及び副作用について、重症度別の発現状況を評価した。

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について、重症度別、初回発現時期別の発現状況を評価した。また、部分集団解析として、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（=<3, >=4）、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発現状況を評価した。

2.1.1.2.1 重症度別有害事象発現状況

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験の試験期間全体における最悪重症度が Grade 3 以上の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.1-1 に示した。また、最悪重症度が Grade 3 以上のすべての有害事象の発現状況を付録の Table 7-11 に示した。

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。

また、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。

なお、KR001 試験の試験期間全体における最悪重症度別のすべての有害事象の発現状況を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.2、最悪重症度別のすべての副作用の発現状況を 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2 に示した。

Table 2.1.1.2.1-1 試験期間全体における最悪重症度が Grade 3 以上の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE (>= Grade 3)	3	(42.9)	2	(22.2)	5	(55.6)	7	(70.0)	17	(48.6)
輸血反応	3	(42.9)	0		1	(11.1)	3	(30.0)	7	(20.0)
紫斑	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
発疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蕁麻疹	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-9.2

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における最悪重症度が Grade 3 以上の比較的よく見られる有害事象の発現状況を Table 2.1.1.2.1-2 に示した。また、最悪重症度が Grade 3 以上のすべての有害事象の発現状況を付録の Table 7-12 に示した。

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。

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。

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。

Table 2.1.1.2.1-2 最悪重症度が Grade 3 以上の比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE (>= Grade 3)	6	(25.0)	0		6	(19.4)
上気道感染	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-7.2

002 試験における最悪重症度が Grade 3 以上の比較的よく見られる副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.3.1-3 に示した。また、最悪重症度が Grade 3 以上のすべての副作用の発現状況を付録の Table 7-13 に示した。

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

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。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。

Table 2.1.1.2.3.1-3 最悪重症度が Grade 3 以上の比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE (>=Grade3)	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-8.2

2.1.1.2.2 初回発現時期別

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験の比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別の発現状況を Table 2.1.1.2.2-1 に示した。また、初回発現時期別でのすべての有害事象の発現状況を付録の Table 7-14 に示した。

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。

Table 2.1.1.2.2-1 初回発現時期別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	Total N = 35					
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 9	> Week 9 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53 to =< Week 105	> Week 105
Subjects with any TEAE	15	4	7	4	2	0
上気道感染	1	1	4	6	4	0
疲労	3	2	3	0	0	0
輸血反応	3	1	1	1	1	0
筋肉痛	4	2	0	0	0	0
消化不良	1	1	1	1	0	0
蕁麻疹	2	0	1	0	1	0
上腹部痛	0	1	1	0	1	0
浮動性めまい	1	0	1	1	0	0
不眠症	1	1	1	0	0	0
口腔内出血	1	1	1	0	0	0
紫斑	0	1	1	1	0	0
膀胱炎	0	0	2	0	0	0
そう痒症	1	0	1	0	0	0
発疹	1	0	0	1	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-11.2

KR001 試験の初回発現時期別における副作用の発現状況を Table 2.1.1.2.2-2 に示した。また、初回発現時期別での副作用の発現状況を SOC 別及び PT 別に付録の Table 7-15 に示した。

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。

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。

Table 2.1.1.2.2-2 初回発現時期別比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	Total N = 35					
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 9	> Week 9 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53 to =< Week 105	> Week 105
Subjects with any drug-related TEAE	2	1	0	0	0	0
疲労	1	1	0	0	0	0
筋肉痛	2	1	0	0	0	0
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-12.2

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験の比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別の発現状況を Table 2.1.1.2.2-3 に示した。また、初回発現時期別でのすべての有害事象の発現状況を付録の Table 7-16 に示した。

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。

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。

Table 2.1.1.2.2-3 初回発現時期別比較的よく見られる有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	Total N = 31			
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53
Subjects with any TEAE	16	11	2	0
上咽頭炎	2	8	3	0
上気道感染	3	2	3	0
発熱	0	4	2	0
頭痛	3	0	1	1
下痢	1	1	2	0
筋痙縮	1	2	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1	0	0
インフルエンザ	0	2	0	1
倦怠感	1	2	0	0
口腔咽頭痛	0	3	0	0
挫傷	1	1	1	0
四肢痛	1	1	1	0
上腹部痛	0	3	0	0
背部痛	0	2	1	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2	0	0
アレルギー性輸血反応	0	2	0	0
フィブリン D ダイマー増加	0	2	0	0
悪寒	1	0	1	0
高尿酸血症	0	2	0	0
歯周炎	0	2	0	0
腎機能障害	0	1	1	0
帯状疱疹	0	1	1	0
蕁麻疹	0	1	1	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-9.3

002 試験の比較的よく見られる有害事象の初回発現時期別の発現状況を Table 2.1.1.2.2-4 に示した。また、初回発現時期別でのすべての副作用発現状況を付録の Table 7-17 に示した。

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。

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。

Table 2.1.1.2.2-4 初回発現時期別比較的よく見られる副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	Total N = 31			
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53
Subjects with any drug-related TEAE	7	9	1	0
筋痙縮	1	2	1	0
頭痛	3	0	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0	0	0
フィブリン D ダイマー増加	0	2	0	0
倦怠感	1	1	0	0
四肢痛	1	1	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-10.3

2.1.1.2.3 比較的よく見られる有害事象及び副作用の部分集団解析（002 試験）

有害事象及び副作用の部分集団ごとの比較では、いずれかの部分集団の有害事象又は副作用の発現割合が 10%を超えて高い場合に特記した。

2.1.1.2.3.1 人口統計学的特性別

1）年齢別

002 試験における比較的よく見られる有害事象の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）発現状況を Table 2.1.1.2.3.1-1 に示した。また、002 試験における有害事象の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-11.2 に示した。

002 試験では、65 歳未満の被験者で 28 名中 26 名（92.9%）、65 歳以上の被験者では 3 名中 3 名（100%）に有害事象が発現した。なお、65 歳未満及び 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。

事象別では、65 歳未満の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 12 名（42.9%）に発現した。次いで、「発熱」が 6 名（21.4%）、「上気道感染」及び「頭痛」が各 5 名（17.9%）、「下痢」及び「筋痙縮」が各 4 名（14.3%）に発現した。65 歳以上の被験者で「上気道感染」が最も多く 3 名（100%）に発現した。なお、65 歳以上の被験者のみで発現した事象は認められなかった。

Table 2.1.1.2.3.1-1 比較的よく見られる有害事象の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

AGE	< 65		>= 65	
PT	N = 28		N = 3	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	26	(92.9)	3	(100.0)
上咽頭炎	12	(42.9)	1	(33.3)
上気道感染	5	(17.9)	3	(100.0)
発熱	6	(21.4)	0	
頭痛	5	(17.9)	0	
下痢	4	(14.3)	0	
筋痙縮	4	(14.3)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(10.7)	0	
インフルエンザ	3	(10.7)	0	
倦怠感	3	(10.7)	0	
口腔咽頭痛	3	(10.7)	0	
挫傷	1	(3.6)	2	(66.7)
四肢痛	3	(10.7)	0	
上腹部痛	2	(7.1)	1	(33.3)
背部痛	3	(10.7)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.1)	0	
アレルギー性輸血反応	2	(7.1)	0	
フィブリン D ダイマー増加	2	(7.1)	0	
悪寒	2	(7.1)	0	
高尿酸血症	1	(3.6)	1	(33.3)
歯周炎	2	(7.1)	0	
腎機能障害	1	(3.6)	1	(33.3)
帯状疱疹	1	(3.6)	1	(33.3)
蕁麻疹	2	(7.1)	0	

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-11.2

002 試験における比較的よく見られる副作用の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）発現状況を Table 2.1.1.2.3.1-2 に示した。また、002 試験における副作用の年齢別（65 歳未満、65 歳以上）発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-12.2 に示した。

002 試験では、65 歳未満の被験者 16 名（57.1%）及び 65 歳以上の被験者 1 名（33.3%）に副作用が発現した。

事象別では、65 歳未満の被験者で「頭痛」及び「筋痙縮」が最も多く各 4 名（14.3%）に発現した。65 歳以上の被験者では、比較的よくみられる副作用は発現しなかった。

Table 2.1.1.2.3.1-2 比較的よく見られる副作用の年齢別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

AGE	< 65		>= 65	
PT	N = 28		N = 3	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	16	(57.1)	1	(33.3)
頭痛	4	(14.3)	0	
筋痙縮	4	(14.3)	0	
四肢痛	2	(7.1)	0	
倦怠感	2	(7.1)	0	
フィブリン D ダイマー増加	2	(7.1)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(7.1)	0	

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-12.2

2）性別

002 試験における比較的よく見られる有害事象の性別（男、女）発現状況を Table 2.1.1.2.3.1-3 に示した。また、002 試験における有害事象の性別（男、女）発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-13.2 に示した。

002 試験では、女性で 22 名中 21 名（95.5%）、男性で 9 名中 8 名（88.9%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、女性で「上咽頭炎」が最も多く 9 名（40.9%）に発現した。次いで、「発熱」及び「上気道感染」が各 5 名（22.7%）、「頭痛」が 4 名（18.2%）、「下痢」、「上腹部痛」、「インフルエンザ」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（13.6%）に発現した。男性では、「上咽頭炎」が最も多く 4 名（44.4%）に発現した。次いで、「上気道感染」が 3 名（33.3%）に発現した。

男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、女性では男性と比較して「上腹部痛」、「インフルエンザ」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」（いずれも女性 13.6%、男性 0%）、「発熱」（女性 22.7%、男性 11.1%）の発現割合が高かった。一方、男性では女性と比較して「倦怠感」及び「四肢痛」（いずれも女性 4.5%、男性 22.2%）、「フィブリン D ダイマー増加」（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。

Table 2.1.1.2.3.1-3 比較的よく見られる有害事象の性別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

SEX	Female		Male	
PT	N = 22		N = 9	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	21	(95.5)	8	(88.9)
上咽頭炎	9	(40.9)	4	(44.4)
上気道感染	5	(22.7)	3	(33.3)
発熱	5	(22.7)	1	(11.1)
頭痛	4	(18.2)	1	(11.1)
筋痙縮	2	(9.1)	2	(22.2)
下痢	3	(13.6)	1	(11.1)
背部痛	2	(9.1)	1	(11.1)
上腹部痛	3	(13.6)	0	
四肢痛	1	(4.5)	2	(22.2)
挫傷	2	(9.1)	1	(11.1)
口腔咽頭痛	2	(9.1)	1	(11.1)
倦怠感	1	(4.5)	2	(22.2)
インフルエンザ	3	(13.6)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(13.6)	0	
蕁麻疹	1	(4.5)	1	(11.1)
帯状疱疹	1	(4.5)	1	(11.1)
腎機能障害	2	(9.1)	0	
歯周炎	2	(9.1)	0	
高尿酸血症	1	(4.5)	1	(11.1)
悪寒	2	(9.1)	0	
フィブリン D ダイマー増加	0		2	(22.2)
アレルギー性輸血反応	2	(9.1)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(9.1)	0	

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-13.2

002 試験における比較的よく見られる副作用の性別（男、女）発現状況を Table 2.1.1.2.3.1-4 に示した。また、002 試験における副作用の性別（男、女）発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-14.2 に示した。

002 試験では、女性 13 名（59.1%）及び男性 4 名（44.4%）に副作用が発現し、女性の発現割合が高かった。

事象別では、女性で「頭痛」が最も多く 3 名（13.6%）に発現し、次いで、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「筋痙縮」が各 2 名（9.1%）に発現した。男性では、「筋痙縮」、「フィブリン D ダイマー増加」、「四肢痛」が最も多く各 2 名（22.2%）に発現した。

男性と女性における各事象の発現状況を比較したところ、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が、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。

Table 2.1.1.2.3.1-4 比較的よく見られる副作用の性別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

SEX	Female		Male	
PT	N = 22		N = 9	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	13	(59.1)	4	(44.4)
筋痙縮	2	(9.1)	2	(22.2)
頭痛	3	(13.6)	1	(11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(9.1)	0	
フィブリン D ダイマー増加	0		2	(22.2)
倦怠感	1	(4.5)	1	(11.1)
四肢痛	0		2	(22.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-14.2

2.1.1.2.3.2 ベースライン時の疾患特性別

1）AA の重症度別

002 試験における比較的よく見られる有害事象の AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-1 に示した。また、002 試験における有害事象の AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-15.2 に示した。

002 試験では、stage 3 以下の被験者で 18 名中 16 名（88.9%）、stage 4 以上の被験者で 13 名すべて（100%）に有害事象が発現し、AA の重症度が stage 4 以上の被験者で有害事象の発現割合が高かった。

事象別では、stage 3 以下の被験者で「上咽頭炎」が最も多く 6 名（33.3%）に発現した。次いで「上気道感染」が 5 名（27.8%）、「発熱」及び「頭痛」が各 3 名（16.7%）に発現した。stage 4 以上の被験者では、「上咽頭炎」が最も多く 7 名（53.8%）に発現した。次いで「上気道感染」、「発熱」、「インフルエンザ」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」が各 3 名（23.1%）に発現した。

AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）に各事象の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」、「高尿酸血症」、「帯状疱疹」（いずれも stage 3 以下 11.1%、stage 4 以上 0%）の発現割合が高かった。一方、AA の重症度が stage 4 以上の被験者では stage 3 以下の被験者と比較して、「上咽頭炎」（stage 3 以下 33.3%、stage 4 以上 53.8%）、「インフルエンザ」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 23.1%）、「歯周炎」及び「アスパラギン酸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。

Table 2.1.1.2.3.2-1 比較的よく見られる有害事象の AA 重症度別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

AA Severity	=< 3		>= 4	
PT	N = 18		N = 13	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	16	(88.9)	13	(100.0)
上咽頭炎	6	(33.3)	7	(53.8)
上気道感染	5	(27.8)	3	(23.1)
発熱	3	(16.7)	3	(23.1)
頭痛	3	(16.7)	2	(15.4)
筋痙縮	2	(11.1)	2	(15.4)
下痢	2	(11.1)	2	(15.4)
背部痛	2	(11.1)	1	(7.7)
上腹部痛	1	(5.6)	2	(15.4)
四肢痛	1	(5.6)	2	(15.4)
挫傷	1	(5.6)	2	(15.4)
口腔咽頭痛	1	(5.6)	2	(15.4)
倦怠感	1	(5.6)	2	(15.4)
インフルエンザ	0		3	(23.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		3	(23.1)
蕁麻疹	1	(5.6)	1	(7.7)
帯状疱疹	2	(11.1)	0	
腎機能障害	1	(5.6)	1	(7.7)
歯周炎	0		2	(15.4)
高尿酸血症	2	(11.1)	0	
悪寒	1	(5.6)	1	(7.7)
フィブリン D ダイマー増加	2	(11.1)	0	
アレルギー性輸血反応	1	(5.6)	1	(7.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		2	(15.4)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-15.2

002 試験における比較的よく見られる副作用の AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-2 に示した。また、002 試験における副作用の AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-16.2 に示した。

002 試験では、stage 3 以下の被験者 9 名（50.0%）及び stage 4 以上の被験者 8 名（61.5%）に副作用が発現し、stage 4 以上の被験者で副作用の発現割合が高かった。

事象別では、stage 3 以下の被験者で「フィブリン D ダイマー増加」、「筋痙縮」、「頭痛」が最も多く各 2 名（11.1%）に発現した。stage 4 以上の被験者では、「筋痙縮」、「倦怠感」、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」、「頭痛」が最も多く各 2 名（15.4%）に発現した。

AA の重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）に各事象の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。

Table 2.1.1.2.3.2-2 比較的よく見られる副作用の AA 重症度別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

AA Severity PT	=< 3 N = 18		>= 4 N = 13	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	9	(50.0)	8	(61.5)
筋痙縮	2	(11.1)	2	(15.4)
頭痛	2	(11.1)	2	(15.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0		2	(15.4)
フィブリン D ダイマー増加	2	(11.1)	0	
倦怠感	0		2	(15.4)
四肢痛	1	(5.6)	1	(7.7)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-16.2

2）ATG 治療歴の有無別

002 試験における比較的よく見られる有害事象の ATG 治療歴の有無別発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-3 に示した。また、002 試験における有害事象の ATG 治療歴の有無別発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-17.2 に示した。

002 試験では、ATG 治療歴ありの被験者で 22 名すべて（100%）、治療歴なしの被験者で 9 名中 7 名（77.8%）に有害事象が発現し、治療歴ありの被験者で有害事象の発現割合が高かった。

事象別では、ATG 治療歴ありの被験者で「上咽頭炎」が最も多く 10 名（45.5%）に発現した。次いで「上気道感染」が 5 名（22.7%）、「下痢」、「発熱」、「頭痛」が各 4 名（18.2%）、「上腹部痛」、「倦怠感」、「インフルエンザ」が各 3 名（13.6%）に発現した。ATG 治療歴なしの被験者では、「上咽頭炎」及び「上気道感染」が最も多く各 3 名（33.3%）に発現した。次いで、「発熱」、「高尿酸血症」、「筋痙縮」、「四肢痛」が各 2 名（22.2%）に発現した。

ATG 治療歴の有無別に各事象の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。

Table 2.1.1.2.3.2-3 比較的よく見られる有害事象の ATG 治療歴の有無別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

ATG PT	Yes N = 22		No N = 9	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	22	(100.0)	7	(77.8)
上咽頭炎	10	(45.5)	3	(33.3)
上気道感染	5	(22.7)	3	(33.3)
発熱	4	(18.2)	2	(22.2)
頭痛	4	(18.2)	1	(11.1)
筋痙縮	2	(9.1)	2	(22.2)
下痢	4	(18.2)	0	
背部痛	2	(9.1)	1	(11.1)
上腹部痛	3	(13.6)	0	
四肢痛	1	(4.5)	2	(22.2)
挫傷	2	(9.1)	1	(11.1)
口腔咽頭痛	2	(9.1)	1	(11.1)
倦怠感	3	(13.6)	0	
インフルエンザ	3	(13.6)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(9.1)	1	(11.1)
蕁麻疹	2	(9.1)	0	
帯状疱疹	2	(9.1)	0	
腎機能障害	1	(4.5)	1	(11.1)
歯周炎	1	(4.5)	1	(11.1)
高尿酸血症	0		2	(22.2)
悪寒	1	(4.5)	1	(11.1)
フィブリンDダイマー増加	2	(9.1)	0	
アレルギー性輸血反応	2	(9.1)	0	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(9.1)	0	

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-17.2

002 試験における比較的よく見られる副作用の ATG 治療歴の有無別発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-4 に示した。また、002 試験における副作用の ATG 治療歴の有無別発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-18.2 に示した。

002 試験では、ATG 治療歴ありの被験者 12 名（54.5%）及び治療歴なしの被験者 5 名（55.6%）に副作用が発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、ATG 治療歴ありの被験者で「頭痛」が最も多く 3 名（13.6%）に発現し、次いで、「筋痙縮」、「倦怠感」、「フィブリン D ダイマー増加」が各 2 名（9.1%）に発現した。ATG 治療歴なしの被験者では「筋痙縮」が最も多く 2 名（22.2%）に発現した。

ATG 治療歴の有無別に各事象の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発現割合が高い事象は認められなかった。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、「筋痙縮」（あり 9.1%、なし 22.2%）の発現割合が高かった。

Table 2.1.1.2.3.2-4 比較的よく見られる副作用の ATG 治療歴の有無別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

ATG	Yes		No	
PT	N = 22		N = 9	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	12	(54.5)	5	(55.6)
筋痙縮	2	(9.1)	2	(22.2)
頭痛	3	(13.6)	1	(11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.5)	1	(11.1)
フィブリン D ダイマー増加	2	(9.1)	0	
倦怠感	2	(9.1)	0	
四肢痛	1	(4.5)	1	(11.1)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-18.2

3）タンパク同化ステロイド治療歴の有無別

002 試験における比較的よく見られる有害事象のタンパク同化ステロイド治療歴の有無別発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-5 に示した。また、002 試験における有害事象のタンパク同化ステロイド治療歴の有無別発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-19.2 に示した。

002 試験では、タンパク同化ステロイド治療歴ありの被験者で 21 名中 20 名（95.2%）、治療歴なしの被験者で 10 名中 9 名（90.0%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、タンパク同化ステロイド治療歴ありの被験者で「上咽頭炎」が最も多く 9 名（42.9%）に発現した。次いで「上気道感染」が 6 名（28.6%）、「発熱」が 4 名（19.0%）、「上腹部痛」、「頭痛」、「挫傷」が各 3 名（14.3%）に発現した。タンパク同化ステロイド治療歴なしの被験者では、「上咽頭炎」が最も多く 4 名（40.0%）に発現した。次いで「インフルエンザ」が 3 名（30.0%）、「下痢」、「発熱」、「上気道感染」、「頭痛」、「筋痙縮」、「腎機能障害」が各 2 名（20.0%）に発現した。

タンパク同化ステロイド治療歴の有無別に各事象の発現状況を比較したところ、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、「上腹部痛」及び「挫傷」（いずれもあり 14.3%、なし 0%）の発現割合が高かった。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、「インフルエンザ」（あり 0%、なし 30.0%）、「筋痙縮」及び「下痢」（いずれもあり 9.5%、なし 20.0%）、「腎機能障害」（あり 0%、なし 20.0%）の発現割合が高かった。

Table 2.1.1.2.3.2-5 比較的よく見られる有害事象のタンパク同化ステロイド治療歴の有無別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

Anabolic Steroid	Yes		No	
PT	N = 21		N = 10	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	20	(95.2)	9	(90.0)
上咽頭炎	9	(42.9)	4	(40.0)
上気道感染	6	(28.6)	2	(20.0)
発熱	4	(19.0)	2	(20.0)
頭痛	3	(14.3)	2	(20.0)
筋痙縮	2	(9.5)	2	(20.0)
下痢	2	(9.5)	2	(20.0)
背部痛	2	(9.5)	1	(10.0)
上腹部痛	3	(14.3)	0	
四肢痛	2	(9.5)	1	(10.0)
挫傷	3	(14.3)	0	
口腔咽頭痛	2	(9.5)	1	(10.0)
倦怠感	2	(9.5)	1	(10.0)
インフルエンザ	0		3	(30.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(9.5)	1	(10.0)
蕁麻疹	2	(9.5)	0	
帯状疱疹	2	(9.5)	0	
腎機能障害	0		2	(20.0)
歯周炎	1	(4.8)	1	(10.0)
高尿酸血症	1	(4.8)	1	(10.0)
悪寒	2	(9.5)	0	
フィブリンDダイマー増加	2	(9.5)	0	
アレルギー性輸血反応	1	(4.8)	1	(10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.8)	1	(10.0)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-19.2

002 試験における比較的よく見られる有害事象のタンパク同化ステロイド治療歴の有無別発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-6 に示した。また、002 試験における有害事象のタンパク同化ステロイド治療歴の有無別発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-20.2 に示した。

002 試験では、タンパク同化ステロイド治療歴ありの被験者 9 名（42.9%）及び治療歴なしの被験者 8 名（80.0%）に副作用が発現し、治療歴なしの被験者で発現割合が高かった。

事象別では、タンパク同化ステロイド治療歴ありの被験者で「フィブリン D ダイマー増加」、「筋痙縮」、「頭痛」が最も多く各 2 名（9.5%）に発現した。タンパク同化ステロイド治療歴なしの被験者では、「頭痛」及び「筋痙縮」が最も多く各 2 名（20.0%）に発現した。

タンパク同化ステロイド治療歴の有無別に各事象の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。

Table 2.1.1.2.3.2-6 比較的よく見られる有害事象のタンパク同化ステロイド治療歴の有無別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

Anabolic Steroid	Yes		No	
PT	N = 21		N = 10	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	9	(42.9)	8	(80.0)
頭痛	2	(9.5)	2	(20.0)
筋痙縮	2	(9.5)	2	(20.0)
四肢痛	1	(4.8)	1	(10.0)
倦怠感	1	(4.8)	1	(10.0)
フィブリン D ダイマー増加	2	(9.5)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.8)	1	(10.0)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-20.2

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

002 試験における比較的よく見られる有害事象の 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発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-7 に示した。また、002 試験における有害事象の 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発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-21.2 に示した。

002 試験では、Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与ありの被験者で 20 名中 19 名（95.0%）、投与なしの被験者で 11 名中 10 名（90.9%）に有害事象が発現し、発現割合に差は認められなかった。

事象別では、Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与ありの被験者で「上咽頭炎」が最も多く 8 名（40.0%）に発現した。次いで「上気道感染」が 7 名（35.0%）、「発熱」及び「筋痙縮」が各 4 名（20.0%）、「倦怠感」、「四肢痛」、「頭痛」、「口腔咽頭痛」、「挫傷」が各 3 名（15.0%）に発現した。投与なしの被験者では「上咽頭炎」が最も多く 5 名（45.5%）に発現した。次いで「下痢」、「発熱」、「インフルエンザ」、「頭痛」、「蕁麻疹」が各 2 名（18.2%）に発現した。

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、「上気道感染」（あり 35.0%、なし 9.1%）、「筋痙縮」（あり 20.0%、なし 0%）、「倦怠感」、「四肢痛」、「口腔咽頭痛」、「挫傷」（いずれもあり 15.0%、なし 0%）の発現割合が高かった。一方、投与なしの被験者では投与ありの被験者と比較して、「インフルエンザ」（あり 5.0%、なし 18.2%）、「蕁麻疹」（あり 0%、なし 18.2%）の発現割合が高かった。

Table 2.1.1.2.3.2-7 比較的よく見られる有害事象の 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発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

Cyclosporine and/or Anabolic Steroid at Day 1	Yes		No	
PT	N = 20		N = 11	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	19	(95.0)	10	(90.9)
上咽頭炎	8	(40.0)	5	(45.5)
上気道感染	7	(35.0)	1	(9.1)
発熱	4	(20.0)	2	(18.2)
頭痛	3	(15.0)	2	(18.2)
下痢	2	(10.0)	2	(18.2)
筋痙縮	4	(20.0)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(10.0)	1	(9.1)
インフルエンザ	1	(5.0)	2	(18.2)
倦怠感	3	(15.0)	0	
口腔咽頭痛	3	(15.0)	0	
挫傷	3	(15.0)	0	
四肢痛	3	(15.0)	0	
上腹部痛	2	(10.0)	1	(9.1)
背部痛	2	(10.0)	1	(9.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(9.1)
アレルギー性輸血反応	1	(5.0)	1	(9.1)
フィブリン D ダイマー増加	2	(10.0)	0	
悪寒	1	(5.0)	1	(9.1)
高尿酸血症	2	(10.0)	0	
歯周炎	2	(10.0)	0	
腎機能障害	2	(10.0)	0	
帯状疱疹	2	(10.0)	0	
蕁麻疹	0		2	(18.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-21.2

002 試験における比較的よく見られる副作用の 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発現状況を Table 2.1.1.2.3.2-8 に示した。また、002 試験における副作用の 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発現状況を 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-22.2 に示した。

002 試験では、Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与ありの被験者で 20 名中 13 名（65.0%）、投与なしの被験者で 11 名中 4 名（36.4%）に副作用が発現し、投与ありの被験者で発現割合が高かった。

事象別では、Day 1 での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイド投与ありの被験者で「筋痙縮」が最も多く 4 名（20.0%）に発現した。次いで「頭痛」が 3 名（15.0%）、「倦怠感」、「フィブリン D ダイマー増加」、「四肢痛」が各 2 名（10.0%）に発現した。投与なしの被験者では「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「頭痛」が各 1 名（9.1%）に発現した。

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%）の発現割合が高かった。一方、投与なしの被験者では投与ありの被験者と比較して発現割合が高い事象は認められなかった。

Table 2.1.1.2.3.2-8 比較的よく見られる副作用の 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発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

Cyclosporine and/or Anabolic Steroid at Day 1	Yes		No	
PT	N = 20		N = 11	
	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	13	(65.0)	4	(36.4)
頭痛	3	(15.0)	1	(9.1)
筋痙縮	4	(20.0)	0	
四肢痛	2	(10.0)	0	
倦怠感	2	(10.0)	0	
フィブリン D ダイマー増加	2	(10.0)	0	
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(5.0)	1	(9.1)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-22.2

2.1.2 死亡

2.1.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験における死亡に至った有害事象の一覧を Table 2.1.2.1-1 に示した。また、死亡に至った有害事象の詳細情報は 2.7.6 1.3.3 3）に示した。

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。

Table 2.1.2.1-1 試験期間全体で死亡に至った有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

Treatment Group SID Age/Sex	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP	Outcome
3 ug/kg 02-01 58F	SEPSIS (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2014-05-10 26	NOT RELATED 5 Y	NOT APPLICABLE	FATAL

Other action taken: it was confirmed verbally subject took antibiotics but no specific drug information was given.

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1

Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)

Seriousness; Y: Yes; N: No

Source: 5.3.5.2-1 Listing 14 3 2-1.1

2.1.2.2 002 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。

2.1.3 その他の重篤な有害事象

2.1.3.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験におけるその他の重篤な有害事象の発現状況を Table 2.1.3.1-1 に示した。また、被験者ごとのその他の重篤な有害事象の一覧を付録の Table 7-18 に示し、詳細情報は 2.7.6 1.3.3 4）に示した。

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。

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。

Table 2.1.3.1-1 試験期間全体におけるその他の重篤な有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	0		2	(22.2)	2	(22.2)	3	(30.0)	7	(20.0)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
発熱性好中球減少症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[眼障害]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
白内障	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
網膜剥離	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
黄斑線維症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[胃腸障害]	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
鼠径ヘルニア	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蜂巣炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腱損傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
輸血反応	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2.2

2.1.3.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験におけるその他の重篤な有害事象の一覧を Table 2.1.3.2-1 に示した。また、詳細情報は 2.7.6 2.3.3 4）に示した。

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。

「脊椎炎」は、75 歳の日本人男性の 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 歳の日本人女性の Day 239 に発現し、他剤処置により Day 267 に回復した。治験薬との因果関係は否定された。

Table 2.1.3.2-1 その他の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（002 試験）

SID Age/Sex	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
J12-02 75M	Pyogenic spondylitis of C5 (脊椎炎) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-02-13 235	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED FIRSTCIN INTRAVENOUS, Calonal, Loxisonin, cervical collar	2017-03-13 263 RECOVERED/ RESOLVED
Comment: co-incidental infection					
J08-03 78F	Sepsis (敗血症) [感染症および寄生虫症]	2017-12-13 239	NOT RELATED 3 Y	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication, Concomitant Therapy	2018-01-10 267 RECOVERED/ RESOLVED
Comment: Attributed to immunosuppression state with drugs(CyA)					

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seq.: Sequence Number (SDTM.AE.AESEQ)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-2 Listing 14 3 2-2、Listing 14.3.2-5

2.1.4 他の重要な有害事象

2.1.4.1 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。

2.1.4.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における他の重要な有害事象の発現状況を Table 2.1.4.2-1 に示した。また、被験者ごとのその他の重篤な有害事象の一覧を付録の Table 7-19 に示した。

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。

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。

Table 2.1.4.2-1 他の重要な有害事象（安全性評価対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
[感染症および寄生虫症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
インフルエンザ	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肺炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.1-1 Table 14.3.2-3.2

2.1.5 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5.1 器官別大分類別の解析

2.1.5.1.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験で発現した有害事象を MedDRA の SOC 別に集計し Table 2.1.5.1.1-1 に示した。

試験期間全体では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 35 名中 23 名（65.7%）に発現した。次いで、「胃腸障害」に属する事象が 17 名（48.6%）、「皮膚および皮下組織障害」に属する事象が 13 名（37.1%）、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 12 名（34.3%）、「傷害、中毒および処置合併症」に属する事象及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が各 11 名（31.4%）に発現した。

Table 2.1.5.1.1-1 試験期間全体における SOC 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

SOC	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	7	(100.0)	7	(77.8)	9	(100.0)	9	(90.0)	32	(91.4)
感染症および寄生虫症	5	(71.4)	5	(55.6)	8	(88.9)	5	(50.0)	23	(65.7)
胃腸障害	2	(28.6)	4	(44.4)	7	(77.8)	4	(40.0)	17	(48.6)
皮膚および皮下組織障害	0		5	(55.6)	6	(66.7)	2	(20.0)	13	(37.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	2	(28.6)	3	(33.3)	5	(55.6)	2	(20.0)	12	(34.3)
傷害、中毒および処置合併症	3	(42.9)	1	(11.1)	3	(33.3)	4	(40.0)	11	(31.4)
筋骨格系および結合組織障害	2	(28.6)	3	(33.3)	4	(44.4)	2	(20.0)	11	(31.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0		3	(33.3)	2	(22.2)	2	(20.0)	7	(20.0)
臨床検査	1	(14.3)	0		2	(22.2)	1	(10.0)	4	(11.4)
代謝および栄養障害	1	(14.3)	0		1	(11.1)	2	(20.0)	4	(11.4)
神経系障害	0		1	(11.1)	3	(33.3)	0		4	(11.4)
精神障害	1	(14.3)	0		3	(33.3)	0		4	(11.4)
眼障害	0		0		1	(11.1)	2	(20.0)	3	(8.6)
耳および迷路障害	0		0		0		2	(20.0)	2	(5.7)
血液およびリンパ系障害	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
内分泌障害	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血管障害	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2

KR001 試験で発現した副作用を MedDRA の SOC 別に集計し Table 2.1.5.1.1-2 に示した。

試験期間全体では、「筋骨格系および結合組織障害」に属する副作用が最も多く 35 名中 3 名（8.6%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する副作用が 2 名（5.7%）に発現した。

Table 2.1.5.1.1-2 試験期間全体における副作用の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

SOC	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	N	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋骨格系および結合組織障害	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
神経系障害	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.2

2.1.5.1.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験で発現した有害事象を MedDRA の SOC 別に集計し Table 2.1.5.1.2-1 に示した。

002 試験では、「感染症および寄生虫症」に属する事象が最も多く 31 名中 22 名（71.0%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する事象が 13 名（41.9%）、「臨床検査」に属する事象が 11 名（35.5%）、「胃腸障害」に属する事象及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する事象が各 10 名（32.3%）、「神経系障害」に属する事象が 9 名（29.0%）に発現した。

なお、日本人被験者及び韓国人被験者では、いずれも「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。

Table 2.1.5.1.2-1 有害事象の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

SOC	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	23	(95.8)	6	(85.7)	29	(93.5)
[感染症および寄生虫症]	16	(66.7)	6	(85.7)	22	(71.0)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	11	(45.8)	2	(28.6)	13	(41.9)
[臨床検査]	10	(41.7)	1	(14.3)	11	(35.5)
[筋骨格系および結合組織障害]	10	(41.7)	0		10	(32.3)
[胃腸障害]	8	(33.3)	2	(28.6)	10	(32.3)
[神経系障害]	8	(33.3)	1	(14.3)	9	(29.0)
[皮膚および皮下組織障害]	6	(25.0)	2	(28.6)	8	(25.8)
[傷害、中毒および処置合併症]	8	(33.3)	0		8	(25.8)
[代謝および栄養障害]	4	(16.7)	0		4	(12.9)
[腎および尿路障害]	4	(16.7)	0		4	(12.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
[精神障害]	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
[耳および迷路障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
[眼障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
[肝胆道系障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[血管障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2

002 試験で発現した副作用を MedDRA の SOC 別に集計し Table 2.1.5.1.2-2 に示した。

002 試験では、試験全体で「臨床検査」に属する副作用及び「神経系障害」に属する副作用が最も多く、各 6 名（19.4%）に発現した。次いで、「一般・全身障害および投与部位の状態」に属する副作用及び「筋骨格系および結合組織障害」に属する副作用が各 5 名（16.1%）に発現した。

なお、日本人被験者では「神経系障害」に属する副作用が最も多く発現し、韓国人被験者では「臨床検査」に属する副作用が発現した。

Table 2.1.5.1.2-2 副作用の SOC 別発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

SOC	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	16	(66.7)	1	(14.3)	17	(54.8)
[臨床検査]	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
[神経系障害]	6	(25.0)	0		6	(19.4)
[筋骨格系および結合組織障害]	5	(20.8)	0		5	(16.1)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	5	(20.8)	0		5	(16.1)
[胃腸障害]	3	(12.5)	0		3	(9.7)
[腎および尿路障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
[代謝および栄養障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2

2.1.5.2 注目すべき有害事象

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、血小板減少関連事象、出血関連事象、過敏症関連事象を解析した。各注目すべき有害事象の検索方法を Table 1.1.2.2-1 に示した。

2.1.5.2.1 血栓塞栓症関連事象

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。

2.1.5.2.2 血液悪性腫瘍関連事象

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。

2.1.5.2.3 血小板減少症関連事象

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。

2.1.5.2.4 出血関連事象

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験で発現した出血関連の有害事象の発現状況を Table 2.1.5.2.4-1 に示した。

試験期間全体では、出血関連の有害事象は 35 名 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。

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。

Table 2.1.5.2.4-1 試験期間全体における出血関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Haemorrhages	1	(14.3)	4	(44.4)	4	(44.4)	5	(50.0)	14	(40.0)
鼻出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
歯肉出血	1	(14.3)	0		1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
口腔内出血	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
点状出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
紫斑	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
挫傷	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
結膜出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
注射部位内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
硝子体出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-19.2

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験で発現した出血関連の有害事象の発現状況を Table 2.1.5.2.4-2 に示した。

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。

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。

Table 2.1.5.2.4-2　出血関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Haemorrhages	7	(29.2)	1	(14.3)	8	(25.8)
挫傷	3	(12.5)	0		3	(9.7)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
歯肉出血	0		1	(14.3)	1	(3.2)
注射部位内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-31.2

002 試験で発現した出血関連の副作用の発現状況を Table 2.1.5.2.4-3 に示した。

002 試験では、出血関連の有害事象は 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。いずれの副作用も日本人被験者に発現した。

Table 2.1.5.2.4-3　出血関連の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE of Haemorrhages	3	(12.5)	0		3	(9.7)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-32.2

2.1.5.2.5　過敏症関連事象

1）KR001 試験（5.3.5.2-1）

KR001 試験で発現した過敏症関連の有害事象の発現状況を Table 2.1.5.2.5-1 に示した。

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。

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。

Table 2.1.5.2.5-1 過敏症関連事象の有害事象（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Hypersensitivity	0		3	(33.3)	5	(55.6)	1	(10.0)	9	(25.7)
蕁麻疹	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
発疹	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
皮膚炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
顔面浮腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
膿疱性皮疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-21.2

2）002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験で発現した過敏症関連の有害事象の発現状況を Table 2.1.5.2.5-2 に示した。

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。

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。

Table 2.1.5.2.5-2 過敏症関連事象の有害事象（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Hypersensitivity	5	(20.8)	2	(28.6)	7	(22.6)
発疹	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
蕁麻疹	0		2	(28.6)	2	(6.5)
アレルギー性輸血反応	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
湿疹	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アレルギー性鼻炎	0		1	(14.3)	1	(3.2)
手皮膚炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-33.2

2.2 個別有害事象の文章による説明

それぞれ当該試験の総括報告書に記述した。

3 臨床検査値の評価

3.1 臨床検査値関連有害事象発現状況

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査）項目については、基準値をもとに、逸脱（異常値）の有無を確認し、異常値が認められた場合には、その変動が治験薬投与開始前の値と比較して臨床上問題となる変動（異常変動）か否かを判定した。MedDRA の SOC で「臨床検査」に属する有害事象のうち、臨床検査値に関する有害事象及び副作用をもとに、臨床検査値の異常変動の発現状況を検討した。

3.1.1 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臨床検査値に関する有害事象発現状況を Table 3.1.1-1 に示した。

投与群別では、6 μg/kg 群で「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」、「血中クレアチニン増加」、「血中アルカリホスファターゼ増加」が同じ 1 名に発現した。10 μg/kg 群で「γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加」が 1 名に発現した。いずれの事象も AMG531 との因果関係は否定された。なお、1 μg/kg 群及び 3 μg/kg 群では、SOC の「臨床検査」に属する臨床検査項目の有害事象は発現しなかった。

Table 3.1.1-1 初期用量評価期における臨床検査値に関する有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.1

2）試験期間全体（Week 1～156）

試験期間全体における臨床検査値に関する有害事象発現状況を Table 3.1.1-2 に示した。

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。

Table 3.1.1-2 試験期間全体における臨床検査値に関する有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2

3.1.2 002 試験（5.3.5.2-2）

002 試験における臨床検査値に関する有害事象発現状況を Table 3.1.2-1 に示した。

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%）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。

Table 3.1.2-1 臨床検査値に関する有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
血中ビリルビン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血中クレアチニン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
C-反応性蛋白増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
薬物濃度上下変動	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2

002 試験における臨床検査値に関する副作用発現状況を Table 3.1.2-2 に示した。

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%）に発現した。次いで、「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。

Table 3.1.2-2 臨床検査値に関する副作用発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2

3.2 臨床検査値の変動

3.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

試験全体における臨床検査項目のベースラインから変動を 5.3.5.2-1 Table 14.3.5-2 に示した。また、臨床検査項目のシフトテーブルを 5.3.5.2-1 Table 14.3.5-3 に示した。

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。

3.2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

試験全体における臨床検査項目のベースラインから変動を 5.3.5.2-2 Table 14.3.5-2 に示した。また、臨床検査項目のシフトテーブルを 5.3.5.2-2 Table 14.3.5-3 に示した。

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顆粒球コロニー形成刺激因子（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。

3.3 骨髄検査

3.3.1 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）。

3.3.2 002 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。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。

4 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

4.1 バイタルサインの評価

4.1.1 バイタルサインの異常変動の概要

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に関する有害事象及び副作用をもとに、臨床検査値の異常変動の発現状況を検討した。

4.1.1.1 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バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に関する有害事象は発現しなかった。

2）試験期間全体（Week 1～156）

試験期間全体におけるバイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に関する有害事象を Table 4.1.1.1-1 に示した。バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に関するベースラインから変動を 5.3.5.2-1 Table 14.3.5-2 に示した。

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）。

Table 4.1.1.1-1 試験期間全体におけるバイタルサインに関する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE										
発熱	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
体重減少	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
体重増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2

4.1.1.2 002 試験（5.3.5.2-2）

バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に関する有害事象を Table 4.1.1.2-1 に示した。また、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）及び体重に関するベースラインから変動を 5.3.5.2-2 Table 14.3.6-1.2 に示した。

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）。

Table 4.1.1.2-1 バイタルサインに関する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE						
発熱	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)

MedDRA Version 20.1 was used for coding.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2

4.1.2 抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体

4.1.2.1 KR001 試験（5.3.5.2-1）

抗 AMG531 抗体に関して、10 µg/kg 群の 1 名の被験者が Week 25、41、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も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（2.7.2 2.1.2）。

4.1.2.2 002 試験（5.3.5.2-2）

抗 AMG531 抗体に関して、1 名の被験者で Week 1（初回投与前）、13、41、56 において結合抗体が認められたが、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 名の被験者で Week 56 で結合抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった（2.7.2 2.2.2）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

AMG531 の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、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、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 重症度別に評価し、その結果を 2.1.1.2.3 に記載した。なお、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性別（男、女）に集計しそれぞれ Table 2.1.1.2.3.1-3 及び Table 2.1.1.2.3.1-4、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）に集計しそれぞれ Table 2.1.1.2.3.1-1 及び Table 2.1.1.2.3.1-2、AA 重症度別（stage 3 以下、stage 4 以上）に集計しそれぞれ Table 2.1.1.2.3.2-1 及び Table 2.1.1.2.3.2-2 に示した。

（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、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%）。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、また、副作用は 65 歳以上の被験者 1 名に発現した。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。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。

5.2 外因性要因

AMG531 の安全性に及ぼす外因性要因の影響を検討するため、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、ICH E5 にて「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に評価し、その結果を 2.1.1.2.3.2 に記載した。なお、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 ATG 治療歴の有無別に集計しそれぞれ Table 2.1.1.2.3.2-3 及び Table 2.1.1.2.3.2-4、タンパク同化ステロイド治療歴の有無別に集計

しそれぞれ Table 2.1.1.2.3.2-5 及び Table 2.1.1.2.3.2-6、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に集計しそれぞれ Table 2.1.1.2.3.2-7 及び Table 2.1.1.2.3.2-8 に示した。

（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。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。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、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。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、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。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。

5.3 薬物相互作用

AMG531 の薬物相互作用を検討することを目的とした臨床試験は実施しなかった。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊婦を対象とした臨床試験は実施されていない。生殖発生毒性試験において、AMG531 が母胎盤を通過することが示唆されており、早期吸収胚の増加、胎児の血小板数増加、新生児の死亡率の増加が認められているため、ロミプレート®皮下注 250 μg 調製用の添付文書には「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。」及び「動物実験（ラット）で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験（マウス）で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。」と記載されている。また、AMG531 のヒト乳汁中への移行は検討されていないが、ヒト IgG は授乳中に移行することが知られている。AMG531 の構造として IgG の Fc 領域が含まれていることから乳汁中への移行は完全には否定できない。したがって、乳児に対する安全性の確保のため、ロミプレート®皮下注 250 μg 調製用の添付文書には「授乳中の婦人には本剤の投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。」と記載されている。

5.5 過量投与

AA 患者を対象とした AMG531 の臨床試験では、AMG531 投与期間中、適切な血小板反応及び血小板数が得られるように、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。

特発性血小板減少性紫斑病（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）。

5.6 薬物乱用

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。

5.7 離脱症状及び反跳現象

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。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

AA 患者に対する AMG531 の臨床試験では、運動能及び機械操作能への影響に関する試験は実施していない。MedDRA の SOC で「神経系障害」に属する副作用として、KR001 試験では、「浮動性めまい」が発現し、002 試験では、「頭痛」、「浮動性めまい」、「頭部不快感」が発現した。それぞれの試験で発現した「神経系障害」に属する副作用のうち、複数名に発現した事象は「頭痛」のみであり、運動能及び機械操作能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

6 市販後データ

6.1 日本における市販後の安全性情報

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」（以下、本剤）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 10 回安全性定期報告書の調査単位期間末日である 2018 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 2018 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。

なお、副作用の器官別大分類及び事象名は、MedDRA/J version 21.0 の SOC 及び PT を用いた。

6.2 日本における投与患者数

日本における販売開始（2011 年 4 月 13 日）から 2018 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 1997 名であった。

6.3 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。

2018 年 7 月 30 日までに、1997 名が登録され、調査票を回収した患者数は、1705 名であった。調査票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 10 名を除いた 1695 名を安全性解析対象患者とした。

安全性解析対象患者 1695 名中、436 名に副作用が発現した。副作用発現患者割合は 25.72%であった。そのうち、重篤な副作用は 150 名（8.85%）に発現し、死亡に至った副作用は 35 名（2.06%）であった。

収集された主な副作用および発現患者数は、SOC 別では「臨床検査」148 名（8.73%）、「神経系障害」74 名（4.37%）、「血液およびリンパ系障害」62 名（3.66%）、「胃腸障害」58 名（3.42%）であった。

副作用発現患者割合を承認時までの試験成績と SOC 別に比較した結果、「感染症および寄生虫症」、「臨床検査」、「肝胆道系障害」、「腎および尿路障害」及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」の副作用発現患者割合が本調査において高かった。「妊婦、産褥および周産期の状態」及び「内分泌障害」については、本調査のみで発現していた。「臨床検査」については、承認時までの試験成績が 3.22%（21 名/653 名）、本調査が 8.73%（148 名/1695 名）であった。「肝胆道系障害」については、承認時までの試験成績が 0.31%（2 名/653 名）、本調査が 1.83%（31 名/1695 名）であった。「腎および尿路障害」については、承認時までの試験成績が 0.31%（2 名/653 名）、本調査が 0.88%（15 名/1695 名）であった。「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」については、承

認時までの試験成績が 0.46%（3 名/653 名）、本調査が 0.71%（12 名/1695 名）であった。本調査における「内分泌障害」は 0.12%（2 名/1695 名）であった。

PT 別の主な副作用および発現患者数は、「白血球数増加」52 名（3.07%）、「頭痛」29 名（1.71%）、「貧血」27 名（1.59%）、「血小板数減少」23 名（1.36%）、「倦怠感」21 名（1.24%）、「好中球数増加」18 名（1.06%）であった。

死亡に至った副作用は 35 名 39 件に認められた。主な内訳は、「脳出血」6 件、「死亡」4 件、「血小板数減少」3 件であった。

その内訳を Table 6.3-1 に示した。

Table 6.3-1　特定使用成績調査における副作用の発現状況

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
感染症および寄生虫症	41	(2.42)
虫垂炎	1	(0.06)
気管支炎	4	(0.24)
膀胱炎	4	(0.24)
胃腸炎	3	(0.18)
単純ヘルペス	1	(0.06)
ヘルペスウイルス感染	1	(0.06)
帯状疱疹	1	(0.06)
感染	2	(0.12)
インフルエンザ	1	(0.06)
上咽頭炎	5	(0.29)
食道カンジダ症	1	(0.06)
口腔カンジダ症	2	(0.12)
腹膜炎	1	(0.06)
咽頭炎	1	(0.06)
肺炎	4	(0.24)
敗血症	1	(0.06)
皮膚感染	1	(0.06)
上気道感染	1	(0.06)
尿路感染	3	(0.18)
筋膿瘍	1	(0.06)
カンジダ性肺炎	1	(0.06)
感染性腸炎	1	(0.06)
医療機器関連感染	1	(0.06)
口腔ヘルペス	1	(0.06)
処置後感染	1	(0.06)
感染性皮膚嚢腫	1	(0.06)
カテーテル留置部位膿瘍	1	(0.06)
結腸膿瘍	1	(0.06)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2	(0.12)
アスペルギルス感染	1	(0.06)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12	(0.71)
急性白血病	1	(0.06)
芽球細胞増殖	1	(0.06)
骨髄異形成症候群	6	(0.35)
骨髄線維症	2	(0.12)
形質細胞性骨髄腫	1	(0.06)

Table 6.3-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	12	(0.71)
骨髄異形成症候群の転化	1	(0.06)
血液およびリンパ系障害	62	(3.66)
貧血	27	(1.59)
赤芽球癆	1	(0.06)
凝血異常	1	(0.06)
播種性血管内凝固	1	(0.06)
好酸球増加症	3	(0.18)
発熱性好中球減少症	1	(0.06)
顆粒球減少症	1	(0.06)
溶血性貧血	2	(0.12)
鉄欠乏性貧血	2	(0.12)
白血球増加症	2	(0.12)
小球性貧血	1	(0.06)
赤血球増加症	2	(0.12)
血小板減少症	11	(0.65)
血小板増加症	2	(0.12)
出血性素因	1	(0.06)
骨髄レチクリン線維症	1	(0.06)
自己免疫性溶血性貧血	3	(0.18)
免疫性血小板減少性紫斑病	1	(0.06)
内分泌障害	2	(0.12)
甲状腺機能低下症	2	(0.12)
代謝および栄養障害	23	(1.36)
脱水	1	(0.06)
糖尿病	8	(0.47)
高血糖	1	(0.06)
高カリウム血症	2	(0.12)
高トリグリセリド血症	1	(0.06)
高尿酸血症	3	(0.18)
低カルシウム血症	1	(0.06)
低クロール血症	1	(0.06)
低カリウム血症	1	(0.06)
低ナトリウム血症	1	(0.06)
肥満	1	(0.06)
脂質異常症	1	(0.06)
高アルカリホスファターゼ血症	1	(0.06)

Table 6.3-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
代謝および栄養障害	23	(1.36)
食欲減退	3	(0.18)
精神障害	14	(0.83)
譫妄	1	(0.06)
うつ病	2	(0.12)
幻覚	1	(0.06)
不眠症	9	(0.53)
落ち着きのなさ	1	(0.06)
神経系障害	74	(4.37)
小脳出血	1	(0.06)
脳出血	10	(0.59)
脳梗塞	11	(0.65)
大脳静脈血栓症	1	(0.06)
認知症	2	(0.12)
アルツハイマー型認知症	1	(0.06)
糖尿病性ニューロパチー	1	(0.06)
浮動性めまい	14	(0.83)
てんかん	2	(0.12)
頭痛	29	(1.71)
感覚鈍麻	2	(0.12)
末梢性ニューロパチー	1	(0.06)
錯感覚	1	(0.06)
傾眠	1	(0.06)
椎骨動脈閉塞	1	(0.06)
ラクナ梗塞	1	(0.06)
眼障害	7	(0.41)
白内障	4	(0.24)
アレルギー性結膜炎	1	(0.06)
眼乾燥	1	(0.06)
眼瞼浮腫	1	(0.06)
網膜動脈閉塞	1	(0.06)
網膜出血	1	(0.06)
結膜弛緩症	1	(0.06)
耳および迷路障害	3	(0.18)
耳鳴	1	(0.06)
回転性めまい	1	(0.06)
突発性難聴	1	(0.06)

Table 6.3-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
心臓障害	15	(0.88)
急性心筋梗塞	1	(0.06)
狭心症	2	(0.12)
不安定狭心症	1	(0.06)
不整脈	1	(0.06)
第二度房室ブロック	1	(0.06)
心不全	4	(0.24)
心筋梗塞	2	(0.12)
動悸	1	(0.06)
プリンツメタル狭心症	1	(0.06)
上室性期外収縮	1	(0.06)
血管障害	42	(2.48)
腋窩静脈血栓症	1	(0.06)
潮紅	2	(0.12)
高血圧	16	(0.94)
血栓性静脈炎	1	(0.06)
血栓症	2	(0.12)
血管炎	1	(0.06)
鎖骨下静脈血栓症	1	(0.06)
深部静脈血栓症	11	(0.65)
出血	1	(0.06)
末梢動脈閉塞	1	(0.06)
ほてり	1	(0.06)
四肢静脈血栓症	2	(0.12)
動脈閉塞性疾患	1	(0.06)
内出血	1	(0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	(1.53)
急性呼吸不全	1	(0.06)
喘息	2	(0.12)
咳嗽	3	(0.18)
呼吸困難	1	(0.06)
鼻出血	5	(0.29)
血胸	1	(0.06)
間質性肺疾患	2	(0.12)
胸水	2	(0.12)
肺胞出血	1	(0.06)
肺塞栓症	1	(0.06)

Table 6.3-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26	(1.53)
肺梗塞	1	(0.06)
上気道の炎症	7	(0.41)
口腔咽頭痛	1	(0.06)
胃腸障害	58	(3.42)
腹部不快感	1	(0.06)
腹部膨満	1	(0.06)
上腹部痛	1	(0.06)
慢性胃炎	1	(0.06)
虚血性大腸炎	1	(0.06)
便秘	7	(0.41)
下痢	8	(0.47)
嚥下障害	1	(0.06)
胃食道逆流性疾患	2	(0.12)
胃腸出血	5	(0.29)
消化管壊死	1	(0.06)
歯肉出血	1	(0.06)
歯肉痛	1	(0.06)
舌炎	1	(0.06)
舌痛	1	(0.06)
血便排泄	1	(0.06)
痔核	1	(0.06)
大腸穿孔	1	(0.06)
メレナ	4	(0.24)
腸間膜動脈閉塞	1	(0.06)
口腔内出血	7	(0.41)
悪心	8	(0.47)
口内炎	3	(0.18)
歯痛	1	(0.06)
上部消化管出血	4	(0.24)
嘔吐	2	(0.12)
肛門出血	1	(0.06)
下部消化管出血	1	(0.06)
毛舌症	1	(0.06)
肝胆道系障害	31	(1.83)
胆嚢炎	2	(0.12)
胆石症	1	(0.06)

Table 6.3-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
肝胆道系障害	31	(1.83)
肝機能異常	9	(0.53)
脂肪肝	1	(0.06)
肝腎症候群	1	(0.06)
肝障害	17	(1.00)
門脈血栓症	1	(0.06)
皮膚および皮下組織障害	46	(2.71)
脱毛症	6	(0.35)
水疱	1	(0.06)
皮膚嚢腫	1	(0.06)
皮膚炎	1	(0.06)
紅斑	2	(0.12)
皮下出血	2	(0.12)
点状出血	1	(0.06)
痒疹	2	(0.12)
そう痒症	6	(0.35)
乾癬	1	(0.06)
紫斑	8	(0.47)
発疹	15	(0.88)
皮膚剥脱	1	(0.06)
蕁麻疹	6	(0.35)
皮脂欠乏症	1	(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	39	(2.30)
関節痛	11	(0.65)
背部痛	11	(0.65)
筋痙縮	2	(0.12)
筋力低下	2	(0.12)
筋骨格痛	2	(0.12)
筋肉痛	6	(0.35)
骨壊死	1	(0.06)
四肢痛	5	(0.29)
関節周囲炎	1	(0.06)
リウマチ性多発筋痛	1	(0.06)
開口障害	1	(0.06)
四肢不快感	1	(0.06)
腎および尿路障害	15	(0.88)
血尿	2	(0.12)

Table 6.3-1 特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数（発現割合）	
腎および尿路障害	15	(0.88)
水腎症	1	(0.06)
ループス腎炎	1	(0.06)
腎障害	3	(0.18)
腎不全	2	(0.12)
腎機能障害	5	(0.29)
急性腎障害	1	(0.06)
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.06)
低出生体重児	1	(0.06)
生殖系および乳房障害	3	(0.18)
良性前立腺肥大症	1	(0.06)
月経過多	1	(0.06)
性器出血	1	(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	52	(3.07)
胸部不快感	1	(0.06)
胸痛	2	(0.12)
死亡	4	(0.24)
顔面浮腫	1	(0.06)
熱感	1	(0.06)
インフルエンザ様疾患	1	(0.06)
注射部位紅斑	1	(0.06)
注射部位出血	1	(0.06)
注射部位刺激感	1	(0.06)
倦怠感	21	(1.24)
浮腫	2	(0.12)
末梢性浮腫	5	(0.29)
発熱	9	(0.53)
突然死	1	(0.06)
口渇	1	(0.06)
穿刺部位出血	1	(0.06)
注射部位腫脹	2	(0.12)
多臓器機能不全症候群	1	(0.06)
臨床検査	148	(8.73)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8	(0.47)
アミラーゼ増加	2	(0.12)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	(0.41)
好塩基球数増加	1	(0.06)

Table 6.3-1　特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
臨床検査	148	(8.73)
血中ビリルビン増加	3	(0.18)
血中カルシウム増加	1	(0.06)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2	(0.12)
血中クレアチニン増加	2	(0.12)
血中フィブリノゲン減少	1	(0.06)
血中鉄減少	1	(0.06)
血中乳酸脱水素酵素増加	12	(0.71)
血中カリウム増加	2	(0.12)
血中尿素増加	1	(0.06)
血中尿酸増加	2	(0.12)
Ｃ－反応性蛋白増加	3	(0.18)
好酸球数増加	9	(0.53)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	(0.24)
ヘマトクリット減少	1	(0.06)
ヘモグロビン減少	2	(0.12)
リンパ球数減少	4	(0.24)
平均赤血球容積増加	1	(0.06)
巨核球異常	2	(0.12)
巨核球増加	1	(0.06)
単球数増加	4	(0.24)
好中球数減少	8	(0.47)
好中球数増加	18	(1.06)
血小板数異常	1	(0.06)
血小板数減少	23	(1.36)
赤血球数減少	1	(0.06)
網状赤血球数増加	1	(0.06)
体重増加	2	(0.12)
白血球数減少	6	(0.35)
白血球数増加	52	(3.07)
レチクリン増加	3	(0.18)
骨髄球数増加	1	(0.06)
血小板数増加	9	(0.53)
血中β－Ｄ－グルカン増加	1	(0.06)
好中球百分率増加	2	(0.12)
赤芽球数異常	1	(0.06)
血中アルカリホスファターゼ増加	4	(0.24)

Table 6.3-1　特定使用成績調査における副作用の発現状況 (Continued)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	1695 例	
副作用等の発現症例数	436 例	
副作用等の発現割合	25.72%	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）	
臨床検査	148	(8.73)
抗核抗体陽性	1	(0.06)
肝酵素上昇	1	(0.06)
膵酵素増加	1	(0.06)
芽球細胞数増加	1	(0.06)
骨髄球存在	1	(0.06)
ＨＬＡマーカー検査陽性	1	(0.06)
アスペルギルス検査陽性	1	(0.06)
肝機能検査値上昇	1	(0.06)
傷害、中毒および処置合併症	5	(0.29)
圧迫骨折	1	(0.06)
硬膜下血腫	2	(0.12)
創傷出血	1	(0.06)
処置による疼痛	1	(0.06)

MedDRA/J (21.0)

6.4 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 2018 年 7 月 30 日までの期間に、重篤な副作用は、185 名に 286 件発現した。その内訳を Table 6.4-1 に示した。

Table 6.4-1 日本における重篤な副作用の発現状況

SOC 名		PT 名	件数
感染症および寄生虫症	*	インフルエンザ	1
	*	カテーテル留置部位膿瘍	1
	*	ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	2
	*	胃腸炎	1
	*	医療機器関連感染	1
	*	感染	1
	*	筋膿瘍	1
	*	結腸膿瘍	1
	*	虫垂炎	1
	*	尿路感染	1
	*	敗血症	2
	*	肺炎	5
	*	腹膜炎	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	*	芽球細胞増殖	1
	*	急性白血病	1
		形質細胞性骨髄腫	1
	*	骨髄異形成症候群	8
	*	骨髄異形成症候群の転化	1
		骨髄線維症	5
	*	成熟 B 細胞型急性白血病	1
血液およびリンパ系障害	*	血小板減少症	7
		血小板増加症	1
	*	好中球減少症	1
	*	自己免疫性溶血性貧血	2
	*	出血性素因	2
	*	赤芽球癆	1
	*	白血球減少症	1
	*	白血球増加症	1
	*	発熱性好中球減少症	2
		貧血	2
	*	無顆粒球症	1
	*	免疫性血小板減少性紫斑病	1
	*	溶血性貧血	2
		脾静脈血栓症	1
	*	顆粒球減少症	1
内分泌障害	*	甲状腺機能低下症	1
代謝および栄養障害		食欲減退	1
	*	糖尿病	5
精神障害	*	落ち着きのなさ	1
神経系障害	*	アルツハイマー型認知症	1
	*	てんかん	2

Table 6.4-1 日本における重篤な副作用の発現状況 (Continued)

SOC 名		PT 名	件数
神経系障害		ラクナ梗塞	1
		血栓性脳梗塞	1
	*	小脳出血	1
	*	大脳静脈血栓症	1
	*	椎骨動脈閉塞	1
	*	認知症	2
	*	脳梗塞	16
	*	脳出血	12
		末梢性ニューロパチー	1
眼障害	*	網膜出血	1
	*	網膜動脈閉塞	1
心臓障害	*	プリンツメタル狭心症	1
	*	急性心筋梗塞	3
	*	狭心症	2
		心筋梗塞	2
	*	心不全	5
	*	第二度房室ブロック	1
	*	不安定狭心症	1
	*	不整脈	1
血管障害	*	血栓症	4
		血栓性静脈炎	1
		高血圧	1
		鎖骨下静脈血栓症	1
		塞栓症	1
		四肢静脈血栓症	2
	*	出血	1
		深部静脈血栓症	15
		動脈閉塞性疾患	2
	*	内出血	2
	*	末梢動脈閉塞	1
		腋窩静脈血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	*	間質性肺疾患	2
	*	急性呼吸不全	1
	*	胸水	2
	*	血胸	1
	*	肺梗塞	1
	*	肺塞栓症	6
	*	肺動脈血栓症	1
	*	肺胞出血	1
		鼻出血	2
	*	喘息	2
胃腸障害	*	メレナ	3
	*	胃腸出血	5
	*	下部消化管出血	2
	*	口腔内出血	4
	*	消化管壊死	1
	*	上部消化管出血	4
	*	大腸穿孔	1

Table 6.4-1 日本における重篤な副作用の発現状況 (Continued)

SOC 名		PT 名	件数
胃腸障害	*	腸間膜動脈閉塞	1
	*	腹水	1
	*	嚥下障害	1
肝胆道系障害	*	肝機能異常	2
	*	肝障害	3
	*	肝腎症候群	1
	*	胆石症	1
	*	胆嚢炎	2
		門脈血栓症	1
皮膚および皮下組織障害		紫斑	1
	*	皮下出血	1
筋骨格系および結合組織障害	*	開口障害	1
		筋力低下	2
	*	骨壊死	1
		背部痛	2
腎および尿路障害	*	ループス腎炎	1
	*	急性腎障害	1
	*	腎機能障害	3
	*	腎障害	3
	*	腎不全	2
	*	水腎症	1
妊娠、産褥および周産期の状態	*	低出生体重児	3
生殖系および乳房障害	*	月経過多	1
		性器出血	1
先天性、家族性および遺伝性障害	*	先天性サイトメガロウイルス感染	1
一般・全身障害および投与部位の状態		倦怠感	1
	*	死亡	9
	*	多臓器機能不全症候群	1
		発熱	1
臨床検査	*	HLA マーカー検査陽性	1
	*	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
	*	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
	*	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
		レチクリン増加	1
	*	巨核球異常	2
	*	血小板数減少	13
	*	血小板数増加	2
	*	血中クレアチニン増加	1
	*	血中ビリルビン増加	2
	*	血中尿素増加	1
	*	好中球数減少	4
	*	好中球数増加	1
	*	白血球数減少	2
	*	白血球数増加	1
傷害、中毒および処置合併症	*	硬膜下血腫	2
	*	大腿骨骨折	1

MedDRA/J (21.0)
*使用上の注意から予測できない副作用・感染症

6.5 海外における市販後の安全性情報

海外においては、「成人慢性 ITP における血小板減少症」を適応症として、オーストラリアで 2008 年 7 月 31 日に世界で最初の販売承認を取得し、2018 年 7 月 30 日時点までに、67 ヵ国で販売が承認されている。

ロミプロスチム PBRER/PSUR No.17（2017 年 8 月 1 日～2018 年 7 月 31 日）において、ベネフィットに関する新たなデータは入手しておらず、ロミプロスチムのリスクプロファイルについて重要な変更はない、と報告されている。

また、2017 年 7 月 31 日～2018 年 7 月 30 日までの期間に CDS が改訂されたものの、リスクプロファイルの重要な変更を伴う改訂ではなく、新たなリスクの追加はなかった。

Amgen 社は、承認された適応において、ロミプロスチムのベネフィット・リスクバランスは良好に保たれていると判断している。

6.6 まとめ

2018 年 7 月 30 日までに、特定使用成績調査、国内における副作用発現状況、海外の安全性情報等から本剤の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな所見は認められず、本剤のベネフィット・リスク評価に変更はなく、現時点での適正使用等確保措置の実施等は不要と判断している。

7 付録

Table 7-1 初期用量評価期の SOC 別及び PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(42.9)	5	(55.6)	7	(77.8)	4	(40.0)	19	(54.3)
[胃腸障害]	0		0		6	(66.7)	1	(10.0)	7	(20.0)
便秘	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腹部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腹痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
上腹部痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
下痢	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
消化不良	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
歯肉出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
口腔内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		2	(22.2)	4	(44.4)	0		6	(17.1)
疲労	0		2	(22.2)	3	(33.3)	0		5	(14.3)
注射部位疼痛	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
胸部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	1	(14.3)	0		3	(33.3)	0		4	(11.4)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
咽頭炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
上気道感染	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
口腔ヘルペス	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	2	(28.6)	0		0		1	(10.0)	3	(8.6)
輸血反応	2	(28.6)	0		0		1	(10.0)	3	(8.6)
[臨床検査]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(28.6)	2	(22.2)	2	(22.2)	0		6	(17.1)
筋肉痛	1	(14.3)	2	(22.2)	2	(22.2)	0		5	(14.3)
筋骨格痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
[神経系障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[精神障害]	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
不眠症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		3	(33.3)	0		1	(10.0)	4	(11.4)
呼吸困難	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
咳嗽	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
鼻出血	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		3	(33.3)	0		3	(8.6)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
多汗症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
そう痒症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
紫斑	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
発疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蕁麻疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[血管障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
潮紅	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.1

Table 7-2 初期用量評価期の SOC 別及び PT 別副作用発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[神経系障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.1

Table 7-3 試験期間全体の SOC 別及び PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	7	(100.0)	7	(77.8)	9	(100.0)	9	(90.0)	32	(91.4)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
発熱性好中球減少症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[耳および迷路障害]	0		0		0		2	(20.0)	2	(5.7)
耳部腫脹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
耳鳴	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[内分泌障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
自己免疫性甲状腺炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[眼障害]	0		0		1	(11.1)	2	(20.0)	3	(8.6)
白内障	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
結膜出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
眼痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
遠視	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
網膜剥離	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
硝子体出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
黄斑線維症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[胃腸障害]	2	(28.6)	4	(44.4)	7	(77.8)	4	(40.0)	17	(48.6)
消化不良	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
上腹部痛	0		0		2	(22.2)	1	(10.0)	3	(8.6)
便秘	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
下痢	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
歯肉出血	1	(14.3)	0		1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
口腔内出血	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
胃炎	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腹部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腹痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
齲歯	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
鼡径ヘルニア	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
食道炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
口内炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
埋伏歯	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
歯痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(28.6)	3	(33.3)	5	(55.6)	2	(20.0)	12	(34.3)
疲労	1	(14.3)	2	(22.2)	3	(33.3)	2	(20.0)	8	(22.9)
注射部位疼痛	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
胸部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
顔面浮腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
注射部位内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
注射部位反応	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
発熱	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	5	(71.4)	5	(55.6)	8	(88.9)	5	(50.0)	23	(65.7)
上気道感染	5	(71.4)	3	(33.3)	3	(33.3)	5	(50.0)	16	(45.7)
蜂巣炎	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
膀胱炎	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
歯肉炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
帯状疱疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
麦粒腫	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
上咽頭炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
歯周炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
咽頭炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
膿疱性皮疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
敗血症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)

Table 7-3 試験期間全体の SOC 別及び PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験） (Continued)

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ウイルス感染	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
口腔ヘルペス	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(42.9)	1	(11.1)	3	(33.3)	4	(40.0)	11	(31.4)
輸血反応	3	(42.9)	0		1	(11.1)	3	(30.0)	7	(20.0)
挫傷	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
処置による疼痛	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
眼の熱傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腱損傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[臨床検査]	1	(14.3)	0		2	(22.2)	1	(10.0)	4	(11.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
体重減少	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
体重増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[代謝および栄養障害]	1	(14.3)	0		1	(11.1)	2	(20.0)	4	(11.4)
食欲減退	1	(14.3)	0		1	(11.1)	0		2	(5.7)
糖尿病	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
鉄欠乏	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(28.6)	3	(33.3)	4	(44.4)	2	(20.0)	11	(31.4)
筋肉痛	1	(14.3)	3	(33.3)	2	(22.2)	0		6	(17.1)
関節痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
背部痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
側腹部痛	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
筋骨格痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
四肢痛	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
横紋筋融解症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[神経系障害]	0		1	(11.1)	3	(33.3)	0		4	(11.4)
浮動性めまい	0		1	(11.1)	2	(22.2)	0		3	(8.6)
嗜眠	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[精神障害]	1	(14.3)	0		3	(33.3)	0		4	(11.4)
不眠症	1	(14.3)	0		2	(22.2)	0		3	(8.6)
不安	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
うつ病	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		3	(33.3)	2	(22.2)	2	(20.0)	7	(20.0)
鼻出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
咳嗽	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
呼吸困難	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
口腔咽頭痛	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
湿性咳嗽	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
鼻漏	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[皮膚および皮下組織障害]	0		5	(55.6)	6	(66.7)	2	(20.0)	13	(37.1)
蕁麻疹	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
点状出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)

Table 7-3 試験期間全体の SOC 別及び PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験） (Continued)

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
紫斑	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
そう痒症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
発疹	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
脱毛症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
皮膚炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
多汗症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
痂皮	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[血管障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
潮紅	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2

Table 7-4 試験期間全体の PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	7	(100.0)	7	(77.8)	9	(100.0)	9	(90.0)	32	(91.4)
上気道感染	5	(71.4)	3	(33.3)	3	(33.3)	5	(50.0)	16	(45.7)
疲労	1	(14.3)	2	(22.2)	3	(33.3)	2	(20.0)	8	(22.9)
輸血反応	3	(42.9)	0		1	(11.1)	3	(30.0)	7	(20.0)
筋肉痛	1	(14.3)	3	(33.3)	2	(22.2)	0		6	(17.1)
消化不良	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
蕁麻疹	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
上腹部痛	0		0		2	(22.2)	1	(10.0)	3	(8.6)
便秘	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
下痢	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
浮動性めまい	0		1	(11.1)	2	(22.2)	0		3	(8.6)
鼻出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
歯肉出血	1	(14.3)	0		1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
不眠症	1	(14.3)	0		2	(22.2)	0		3	(8.6)
口腔内出血	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
点状出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
紫斑	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
蜂巣炎	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
咳嗽	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
膀胱炎	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
呼吸困難	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
胃炎	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
注射部位疼痛	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
そう痒症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
発疹	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
挫傷	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
食欲減退	1	(14.3)	0		1	(11.1)	0		2	(5.7)
処置による疼痛	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
口腔咽頭痛	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
腹部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腹痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
脱毛症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
不安	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
関節痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
背部痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
白内障	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
胸部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
結膜出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
齲歯	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
うつ病	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
皮膚炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
糖尿病	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
耳部腫脹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
眼の熱傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
眼痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Table 7-4 試験期間全体の PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）
(Continued)

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
顔面浮腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
発熱性好中球減少症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
側腹部痛	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
潮紅	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
歯肉炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
帯状疱疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
麦粒腫	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
多汗症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
遠視	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
臍径ヘルニア	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
注射部位内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
注射部位反応	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
鉄欠乏	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
嗜眠	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
筋骨格痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
上咽頭炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
食道炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
四肢痛	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
歯周炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
咽頭炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
湿性咳嗽	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
発熱	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
膿疱性皮疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
網膜剥離	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
横紋筋融解症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
鼻漏	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
痂皮	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
敗血症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
口内炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
腱損傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
耳鳴	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
埋伏歯	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
歯痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
ウイルス感染	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
硝子体出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
体重減少	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
体重増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
自己免疫性甲状腺炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
口腔ヘルペス	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
黄斑線維症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-7.2

Table 7-5 試験期間全体の SOC 別及び PT 別副作用発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[神経系障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.2

Table 7-6 試験期間全体の PT 別副作用発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-8.2

Table 7-7 SOC 別及び PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	23	(95.8)	6	(85.7)	29	(93.5)
[耳および迷路障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
乗物酔い	1	(4.2)	0		1	(3.2)
回転性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[眼障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
硝子体浮遊物	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[胃腸障害]	8	(33.3)	2	(28.6)	10	(32.3)
下痢	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
上腹部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
齲歯	1	(4.2)	0		1	(3.2)
消化不良	0		1	(14.3)	1	(3.2)
胃炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
歯肉出血	0		1	(14.3)	1	(3.2)
痔核	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口内炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
嘔吐	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	11	(45.8)	2	(28.6)	13	(41.9)
発熱	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
倦怠感	3	(12.5)	0		3	(9.7)
悪寒	2	(8.3)	0		2	(6.5)
疲労	1	(4.2)	0		1	(3.2)
異常感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位疼痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
末梢性浮腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
疼痛	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[肝胆道系障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脂肪肝	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	16	(66.7)	6	(85.7)	22	(71.0)
上咽頭炎	9	(37.5)	4	(57.1)	13	(41.9)
上気道感染	7	(29.2)	1	(14.3)	8	(25.8)
インフルエンザ	2	(8.3)	1	(14.3)	3	(9.7)
膀胱炎	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
帯状疱疹	2	(8.3)	0		2	(6.5)
歯周炎	2	(8.3)	0		2	(6.5)
咽頭炎	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
膿瘍	0		1	(14.3)	1	(3.2)
細菌性膣症	0		1	(14.3)	1	(3.2)
胃腸炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
単純ヘルペス	1	(4.2)	0		1	(3.2)
外耳炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
骨盤内炎症性疾患	0		1	(14.3)	1	(3.2)
肺炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
鼻炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
敗血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
細菌性膀胱炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔ヘルペス	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	8	(33.3)	0		8	(25.8)
挫傷	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アレルギー性輸血反応	2	(8.3)	0		2	(6.5)
足骨折	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
擦過傷	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	10	(41.7)	1	(14.3)	11	(35.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
血中ビリルビン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Table 7-7 SOC 別及び PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）(Continued)

[SOC] PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
血中クレアチニン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
C-反応性蛋白増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
薬物濃度上下変動	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[代謝および栄養障害]	4	(16.7)	0		4	(12.9)
高尿酸血症	2	(8.3)	0		2	(6.5)
脱水	1	(4.2)	0		1	(3.2)
ビタミン B12 欠乏	1	(4.2)	0		1	(3.2)
食欲減退	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	10	(41.7)	0		10	(32.3)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
背部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
四肢痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
関節痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
変形性関節症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
変形性脊椎症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脊椎炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮膚乳頭腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[神経系障害]	8	(33.3)	1	(14.3)	9	(29.0)
頭痛	5	(20.8)	0		5	(16.1)
頚腕症候群	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮動性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頭部不快感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
片頭痛	0		1	(14.3)	1	(3.2)
坐骨神経痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[精神障害]	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
不眠症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
パニック障害	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[腎および尿路障害]	4	(16.7)	0		4	(12.9)
腎機能障害	2	(8.3)	0		2	(6.5)
腎症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
夜間頻尿	1	(4.2)	0		1	(3.2)
急性腎障害	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
口腔咽頭痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アレルギー性鼻炎	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[皮膚および皮下組織障害]	6	(25.0)	2	(28.6)	8	(25.8)
発疹	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
蕁麻疹	0		2	(28.6)	2	(6.5)
ざ瘡	1	(4.2)	0		1	(3.2)
湿疹	1	(4.2)	0		1	(3.2)
紅斑	1	(4.2)	0		1	(3.2)
そう痒症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
手皮膚炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[血管障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
ほてり	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2

Table 7-8 PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	23	(95.8)	6	(85.7)	29	(93.5)
上咽頭炎	9	(37.5)	4	(57.1)	13	(41.9)
上気道感染	7	(29.2)	1	(14.3)	8	(25.8)
発熱	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
頭痛	5	(20.8)	0		5	(16.1)
下痢	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
上腹部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(12.5)	0		3	(9.7)
背部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
インフルエンザ	2	(8.3)	1	(14.3)	3	(9.7)
倦怠感	3	(12.5)	0		3	(9.7)
四肢痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
挫傷	3	(12.5)	0		3	(9.7)
口腔咽頭痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
悪寒	2	(8.3)	0		2	(6.5)
膀胱炎	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
帯状疱疹	2	(8.3)	0		2	(6.5)
高尿酸血症	2	(8.3)	0		2	(6.5)
歯周炎	2	(8.3)	0		2	(6.5)
咽頭炎	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
発疹	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
蕁麻疹	0		2	(28.6)	2	(6.5)
腎機能障害	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アレルギー性輸血反応	2	(8.3)	0		2	(6.5)
膿瘍	0		1	(14.3)	1	(3.2)
ざ瘡	1	(4.2)	0		1	(3.2)
関節痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
細菌性膣症	0		1	(14.3)	1	(3.2)
血中ビリルビン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血中クレアチニン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
C-反応性蛋白増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚腕症候群	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脱水	1	(4.2)	0		1	(3.2)
齲歯	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮動性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
消化不良	0		1	(14.3)	1	(3.2)
湿疹	1	(4.2)	0		1	(3.2)
紅斑	1	(4.2)	0		1	(3.2)
疲労	1	(4.2)	0		1	(3.2)
異常感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
足骨折	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
胃炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
胃腸炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
歯肉出血	0		1	(14.3)	1	(3.2)
痔核	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頭部不快感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脂肪肝	1	(4.2)	0		1	(3.2)
単純ヘルペス	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位疼痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Table 7-8 PT 別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験） (Continued)

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
不眠症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
片頭痛	0		1	(14.3)	1	(3.2)
乗物酔い	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
腎症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
夜間頻尿	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
末梢性浮腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
変形性関節症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
外耳炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
疼痛	0		1	(14.3)	1	(3.2)
パニック障害	0		1	(14.3)	1	(3.2)
骨盤内炎症性疾患	0		1	(14.3)	1	(3.2)
肺炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
そう痒症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
鼻炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アレルギー性鼻炎	0		1	(14.3)	1	(3.2)
坐骨神経痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
敗血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮膚乳頭腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
変形性脊椎症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口内炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
回転性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
ビタミン B12 欠乏	1	(4.2)	0		1	(3.2)
硝子体浮遊物	1	(4.2)	0		1	(3.2)
嘔吐	1	(4.2)	0		1	(3.2)
擦過傷	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
手皮膚炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
ほてり	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脊椎炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
食欲減退	1	(4.2)	0		1	(3.2)
薬物濃度上下変動	1	(4.2)	0		1	(3.2)
細菌性膀胱炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔ヘルペス	0		1	(14.3)	1	(3.2)
急性腎障害	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-23.2

Table 7-9 SOC 別及び PT 別副作用発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	16	(66.7)	1	(14.3)	17	(54.8)
[胃腸障害]	3	(12.5)	0		3	(9.7)
上腹部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
下痢	1	(4.2)	0		1	(3.2)
胃炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	5	(20.8)	0		5	(16.1)
倦怠感	2	(8.3)	0		2	(6.5)
悪寒	1	(4.2)	0		1	(3.2)
異常感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位疼痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
上咽頭炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[代謝および栄養障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
高尿酸血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	5	(20.8)	0		5	(16.1)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
四肢痛	2	(8.3)	0		2	(6.5)
関節痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[神経系障害]	6	(25.0)	0		6	(19.4)
頭痛	4	(16.7)	0		4	(12.9)
浮動性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頭部不快感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[腎および尿路障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
夜間頻尿	1	(4.2)	0		1	(3.2)
腎機能障害	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔咽頭痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2

Table 7-10 PT 別副作用発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	16	(66.7)	1	(14.3)	17	(54.8)
頭痛	4	(16.7)	0		4	(12.9)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
倦怠感	2	(8.3)	0		2	(6.5)
四肢痛	2	(8.3)	0		2	(6.5)
上腹部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
関節痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
悪寒	1	(4.2)	0		1	(3.2)
下痢	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮動性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
異常感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
胃炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頭部不快感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
高尿酸血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位疼痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
上咽頭炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
夜間頻尿	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
腎機能障害	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔咽頭痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-24.2

Table 7-11 最悪重症度がGrade 3以上の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001試験）

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE (>= Grade 3)	3	(42.9)	2	(22.2)	5	(55.6)	7	(70.0)	17	(48.6)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
発熱性好中球減少症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[眼障害]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
白内障	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
網膜剥離	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
黄斑線維症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[胃腸障害]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腹痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
臍径ヘルニア	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蜂巣炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
敗血症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(42.9)	0		2	(22.2)	3	(30.0)	8	(22.9)
輸血反応	3	(42.9)	0		1	(11.1)	3	(30.0)	7	(20.0)
腱損傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[臨床検査]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[代謝および栄養障害]	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
糖尿病	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
横紋筋融解症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
鼻出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[皮膚および皮下組織障害]	0		2	(22.2)	1	(11.1)	1	(10.0)	4	(11.4)
紫斑	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
点状出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
発疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蕁麻疹	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-9.2

Table 7-12 最悪重症度が Grade 3 以上の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE (>= Grade 3)	6	(25.0)	0		6	(19.4)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
敗血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
上気道感染	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[代謝および栄養障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
食欲減退	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脊椎炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-7.2

Table 7-13 最悪重症度が Grade 3 以上の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	JAPAN N = 24		KOREA N = 7		TOTAL N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE (>= Grade 3)	3	(12.5)	0		3	(9.7)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-8.2

Table 7-14 初回発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	Total N = 35					
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 9	> Week 9 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53 to =< Week 105	> Week 105
Subjects with any TEAE	15	4	7	4	2	0
[血液およびリンパ系障害]	1	0	0	0	0	0
発熱性好中球減少症	1	0	0	0	0	0
[耳および迷路障害]	0	0	0	0	2	0
耳部腫脹	0	0	0	0	1	0
耳鳴	0	0	0	0	1	0
[内分泌障害]	0	0	1	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	1	0	0	0
[眼障害]	0	0	1	1	1	0
白内障	0	0	0	1	0	0
結膜出血	0	0	0	1	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	1
遠視	0	0	0	0	0	1
網膜剥離	0	0	1	0	0	0
硝子体出血	0	0	1	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	1	0
[胃腸障害]	6	2	5	3	1	0
消化不良	1	1	1	1	0	0
上腹部痛	0	1	1	0	1	0
便秘	2	1	0	0	0	0
下痢	1	0	2	0	0	0
歯肉出血	1	0	0	2	0	0
口腔内出血	1	1	1	0	0	0
胃炎	0	0	0	1	1	0
腹部不快感	1	0	0	0	0	0
腹痛	1	0	0	0	0	0
齲歯	0	0	0	0	1	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	1	0
食道炎	0	0	0	0	1	0
口内炎	0	0	0	0	1	0
埋伏歯	0	0	0	1	0	0
歯痛	0	0	0	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	4	2	6	0	0	0
疲労	3	2	3	0	0	0
注射部位疼痛	2	0	0	0	0	0
胸部不快感	1	0	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	1	0	0	0
注射部位内出血	0	0	1	0	0	0
注射部位反応	0	0	1	0	0	0
発熱	0	0	1	0	0	0
[感染症および寄生虫症]	3	3	8	5	4	0
上気道感染	1	1	4	6	4	0
蜂巣炎	0	0	1	0	0	1
膀胱炎	0	0	2	0	0	0
虫垂炎	0	1	0	0	0	0
歯肉炎	0	0	1	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1
麦粒腫	0	0	0	0	1	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	1
歯周炎	0	0	1	0	0	0
咽頭炎	0	1	0	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	1	0
敗血症	1	0	0	0	0	0

Table 7-14 初回発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）
(Continued)

[SOC] PT	Total N = 35					
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 9	> Week 9 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53 to =< Week 105	> Week 105
ウイルス感染	0	0	0	0	1	0
口腔ヘルペス	1	0	0	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	3	1	3	3	1	0
輸血反応	3	1	1	1	1	0
挫傷	0	0	1	1	0	0
処置による疼痛	0	0	1	0	0	1
眼の熱傷	0	0	0	1	0	0
腱損傷	0	0	0	0	1	0
[臨床検査]	1	1	2	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	1	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	1	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1	0	0
血中クレアチニン増加	0	1	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0	0	0
体重減少	0	0	1	0	0	0
体重増加	0	0	1	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	0	0	3	0	1	0
食欲減退	0	0	2	0	0	0
糖尿病	0	0	1	0	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	1	0
[筋骨格系および結合組織障害]	4	3	1	1	2	0
筋肉痛	4	2	0	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	1
背部痛	0	0	0	0	1	0
側腹部痛	0	0	0	0	1	0
筋骨格痛	0	1	0	0	0	0
四肢痛	0	0	1	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	1	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0	0	0	0	1	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	1	0
[神経系障害]	1	0	2	1	0	0
浮動性めまい	1	0	1	1	0	0
嗜眠	0	0	1	0	0	0
[精神障害]	1	1	1	0	1	0
不眠症	1	1	1	0	0	0
不安	0	0	0	0	1	0
うつ病	0	0	0	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	1	1	0	2	0
鼻出血	0	1	2	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	1	0
呼吸困難	2	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	1	1	0
湿性咳嗽	0	0	0	1	0	0
鼻漏	0	0	0	1	0	0

Table 7-14 初回発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）(Continued)

[SOC] PT	Total N = 35					
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 9	> Week 9 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53 to =< Week 105	> Week 105
[皮膚および皮下組織障害]	4	0	4	1	3	1
蕁麻疹	2	0	1	0	1	0
点状出血	0	0	3	0	0	0
紫斑	0	1	1	1	0	0
そう痒症	1	0	1	0	0	0
発疹	1	0	0	1	0	0
脱毛症	0	0	1	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	1	0
湿疹	1	0	0	0	0	0
多汗症	0	1	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	1	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	1
[血管障害]	1	0	0	0	0	0
潮紅	1	0	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-11.2

Table 7-15 初回発現時期別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

[SOC] PT	Total N = 35					
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 9	> Week 9 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53 to =< Week 105	> Week 105
Subjects with any drug-related TEAE	2	1	0	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	1	0	0	0	0
疲労	1	1	0	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	2	1	0	0	0	0
筋肉痛	2	1	0	0	0	0
[神経系障害]	1	0	0	0	0	0
浮動性めまい	1	0	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-12.2

Table 7-16 初回発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	Total N = 31			
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53
Subjects with any TEAE	16	11	2	0
[耳および迷路障害]	0	1	1	0
乗物酔い	0	0	1	0
回転性めまい	0	1	0	0
[眼障害]	0	0	2	0
アレルギー性結膜炎	0	0	1	0
硝子体浮遊物	0	0	1	0
[胃腸障害]	2	4	4	0
下痢	1	1	2	0
上腹部痛	0	3	0	0
齲歯	0	1	0	0
消化不良	1	0	0	0
胃炎	0	0	1	0
歯肉出血	0	1	0	0
痔核	0	0	1	0
口腔内出血	0	1	0	0
口内炎	0	1	0	0
嘔吐	0	1	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	4	8	1	0
発熱	0	4	2	0
倦怠感	1	2	0	0
悪寒	1	0	1	0
疲労	0	1	0	0
異常感	0	0	1	0
注射部位内出血	1	0	0	0
注射部位疼痛	0	1	0	0
浮腫	1	0	0	0
末梢性浮腫	0	1	0	0
疼痛	0	1	0	0
[肝胆道系障害]	0	2	0	0
肝機能異常	0	1	0	0
脂肪肝	0	1	0	0
[感染症および寄生虫症]	6	11	5	0
上咽頭炎	2	8	3	0
上気道感染	3	2	3	0
インフルエンザ	0	2	0	1
膀胱炎	1	0	0	1
帯状疱疹	0	1	1	0
歯周炎	0	2	0	0
咽頭炎	0	1	1	0
膿瘍	0	1	0	0
細菌性膣症	0	0	1	0
胃腸炎	0	0	0	1
単純ヘルペス	0	1	0	0
外耳炎	0	0	1	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	1	0
肺炎	0	0	1	0
鼻炎	0	1	0	0
敗血症	0	0	1	0
細菌性膀胱炎	0	1	0	0
口腔ヘルペス	1	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	2	4	2	0
挫傷	1	1	1	0
アレルギー性輸血反応	0	2	0	0
足骨折	0	0	1	0
皮下血腫	0	1	0	0
擦過傷	1	0	0	0
[臨床検査]	4	6	1	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	2	0	0
フィブリン D ダイマー増加	0	2	0	0
血中ビリルビン増加	0	1	0	0

Table 7-16 初回発現時期別の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）(Continued)

[SOC] PT	Total N = 31			
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53
血中クレアチニン増加	1	0	0	0
C-反応性蛋白増加	0	0	1	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0
血小板数増加	0	1	0	0
薬物濃度上下変動	1	0	0	0
[代謝および栄養障害]	0	4	0	0
高尿酸血症	0	2	0	0
脱水	0	0	1	0
ビタミン B12 欠乏	0	1	0	0
食欲減退	0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	3	3	4	0
筋痙縮	1	2	1	0
背部痛	0	2	1	0
四肢痛	1	1	1	0
関節痛	0	1	0	0
頚部痛	1	0	0	0
変形性関節症	0	0	1	0
変形性脊椎症	0	0	1	0
脊椎炎	0	0	1	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0	1	0	0
皮膚乳頭腫	0	1	0	0
[神経系障害]	4	0	4	1
頭痛	3	0	1	1
頚腕症候群	0	0	1	0
浮動性めまい	0	0	1	0
頭部不快感	1	0	0	0
片頭痛	0	0	1	0
坐骨神経痛	0	0	1	0
[精神障害]	0	1	1	0
不眠症	0	1	0	0
パニック障害	0	0	1	0
[腎および尿路障害]	0	3	1	0
腎機能障害	0	1	1	0
腎症	0	1	0	0
夜間頻尿	0	1	0	0
急性腎障害	0	0	1	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0	3	1	0
口腔咽頭痛	0	3	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1	0
[皮膚および皮下組織障害]	0	4	4	0
発疹	0	1	1	0
蕁麻疹	0	1	1	0
ざ瘡	0	0	1	0
湿疹	0	0	1	0
紅斑	0	0	1	0
そう痒症	0	1	0	0
手皮膚炎	0	1	0	0
[血管障害]	0	1	0	0
ほてり	0	1	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-9.3

Table 7-17　初回発現時期別の副作用の発現状況（安全性解析対象集団）（002 試験）

[SOC] PT	Total N = 31			
	=< Week 5	> Week 5 to =< Week 27	> Week 27 to =< Week 53	> Week 53
Subjects with any drug related TEAE	7	9	1	0
[胃腸障害]	0	2	1	0
上腹部痛	0	1	0	0
下痢	0	1	0	0
胃炎	0	0	1	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	2	1	0
倦怠感	1	1	0	0
悪寒	1	0	0	0
異常感	0	0	1	0
注射部位疼痛	0	1	0	0
[肝胆道系障害]	0	1	0	0
肝機能異常	0	1	0	0
[感染症および寄生虫症]	0	1	0	0
上咽頭炎	0	1	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	0	1	0	0
皮下血腫	0	1	0	0
[臨床検査]	2	4	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0	0	0
フィブリン D ダイマー増加	0	2	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1	0	0
血小板数増加	0	1	0	0
[代謝および栄養障害]	0	1	0	0
高尿酸血症	0	1	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	3	2	0	0
筋痙縮	1	2	1	0
四肢痛	1	1	0	0
関節痛	0	1	0	0
頚部痛	1	0	0	0
[神経系障害]	4	0	2	0
頭痛	3	0	1	0
浮動性めまい	0	0	1	0
頭部不快感	1	0	0	0
[腎および尿路障害]	0	2	0	0
夜間頻尿	0	1	0	0
腎機能障害	0	1	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0	1	0	0
口腔咽頭痛	0	1	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-10.3

Table 7-18 その他の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（KR001 試験）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Seq.	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
6 μg/kg	01-05	F	50	9	Acute appendicitis (虫垂炎) [感染症および寄生虫症]	2014-05-29 32	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE Appendectomy and concomitant medication.	2014-06-01 35 RECOVERED/RESOLVED
3 μg/kg	02-01	F	58	1	neutropenic fever (発熱性好中球減少症) [血液およびリンパ系障害]	2014-04-21 7	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE the subject received antibiotics.	2014-04-24 10 RECOVERED/RESOLVED
10 μg/kg	02-03	F	56	2	left recurred retinal detachment (網膜剥離) [眼障害]	2014-09-24 163	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE operation done on 26 SEP 2014 and receving the antibiotics treatment.	2014-09-29 168 RECOVERED/RESOLVED
				5	worsening cataract (白内障) [眼障害]	2014-12-15 245	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE operation	2014-12-18 248 RECOVERED/RESOLVED
6 μg/kg	02-04	F	56	13	Injury of left middle finger extensor tendon (腱損傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2015-04-16 368	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE splint, operation(Left. middle finger extensor tendon reduction internal fixation and repair)	2015-06-19 432 RECOVERED/RESOLVED
				17	worsening of thin epiretinal membrane (黄斑線維症) [眼障害]	2016-02-01 659	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE operation(Pars plana vitrectomy, epiretinal membrane and internal limiting membrane removal with plano les, poterior capsulectomy), medication(cyclosporin)	RECOVERING/RESOLVING

Table 7-18 その他の重篤な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（KR001 試験） (Continued)

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Seq.	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
10 µg/kg	02-10	M	59	4	Worsening right indirect inguinal hernia (鼠径ヘルニア) [胃腸障害]	2015-11-10 454	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE Right herniorrhaphy	2015-11-11 455 RECOVERED/RESOLVED
3 µg/kg	02-13	F	46	5	Right.forearm and thigh cellulitis (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2015-02-14 131	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE medication	2015-03-25 170 RECOVERED/RESOLVED
				15	Left upper arm cellulitis (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2015-06-11 248	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE medication	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
10 µg/kg	02-17	F	76	8	Transfusion reaction (輸血反応) [傷害、中毒および処置合併症]	2016-02-18 448	NOT RELATED 4 Y	DRUG WITHDRAWN admission	2016-02-18 448 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seq.: Sequence Number (SDTM.AE.AESEQ)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 14.3.2-2.2

Table 7-19 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）（002 試験）

Treatment Group	SID	Sex	Age (yrs)	Seq.	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
AMG531	J10-03	F	50	1	ALT increased (Alanine aminotransferase increased) [Investigations]	2016-11-09 22	POSSIBLY RELATED 3 N	DRUG INTERRUPTED None	2017-11-09 387 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				2	AST increased (Aspartate aminotransferase increased) [Investigations]	2017-03-25 158	NOT RELATED 3 N	DRUG INTERRUPTED None	2017-11-09 387 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
				3	Bronchial pneumonia (Pneumonia) [Infections and infestations]	2017-07-30 285	NOT RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED Concomitant medication	2017-08-17 303 RECOVERED/RESOLVED
				5	Influenza TypeB (Influenza) [Infections and infestations]	2017-03-24 157	NOT RELATED 2 N	DRUG INTERRUPTED Concomitant Medication	2017-04-12 176 RECOVERED/RESOLVED
AMG531	K02-01	F	20	3	PLT increased (Platelet count increased) [Investigations]	2017-03-20 120	RELATED 1 N	DOSE REDUCED None	2017-03-27 127 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seq.: Sequence Number (SDTM.AE.AESEQ)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-21 Listing 14 3 2-3

2.7.5 参考文献

該当する参考文献はなかった。

AMG531

第 2 部（モジュール 2）：
CTD の概要（サマリー）

2.7　臨床概要

2.7.6　個々の試験のまとめ

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）
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）
IL	Interleukin（インターロイキン）
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
eCRF	電子症例報告書（Electronic case report form）
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
ICH	医薬品規制調和国際会議（International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for human use）
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
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
SMQ	MedDRA における標準検索式
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_z/F	消失相におけるみかけの分布容積
治験責任医師等	治験責任医師又は治験分担医師

用語	定義
血小板反応	以下のいずれかを満たすとき、「反応あり」とした。ただし、531-KR001 試験では血小板輸血後 7 日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とした。 【共通】 • 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 【531-002 試験のみ】 • 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	以下のいずれかを満たすとき、「反応あり」とした。ただし、531-KR001 試験では赤血球輸血後 28 日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とした。 • ベースラインのヘモグロビン（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	以下のいずれかを満たすとき、「反応あり」とした。ただし、531-KR001 試験では顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）投与後 7 日以内の被験者の評価結果は「反応なし」とした。 • 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
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
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

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1
略号及び用語の定義一覧 2
目次 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
1 免疫抑制療法に不応な再生不良性貧血（AA）患者を対象とした AMG531 の第 II 相非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験（試験番号：531-KR001）（5.3.5.2-1） 7
1.1 試験方法の概略 7
1.2 治験対象被験者 12
1.3 試験結果 15
1.3.1 有効性 15
1.3.1.1 主要評価項目（Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合） 15
1.3.1.2 副次評価項目 16
1.3.2 薬物動態 22
1.3.3 安全性 28
1.4 結論 47
2 免疫抑制療法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（AA）患者を対象とした AMG531 の第 II/III 相国際共同非盲検個体内用量調整試験（試験番号：531-002）（5.3.5.2-2） 48
2.1 試験方法の概略 48
2.2 治験対象被験者 52
2.3 試験結果 55
2.3.1 有効性 55
2.3.1.1 主要評価項目 55
2.3.1.2 副次評価項目 55
2.3.1.3 その他の評価項目 57
2.3.2 薬物動態 59
2.3.3 安全性 61
2.4 結論 72

2.7.6 個々の試験のまとめ

個々の臨床試験の概略を一覧表にまとめ、Table 2.7.6-1に示した。

Table 2.7.6-1 臨床試験の一覧表

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 免疫抑制療法に不応な再生不良性貧血（AA）患者を対象としたAMG531の第II相非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験（試験番号：531-KR001）（5.3.5.2-1）

1.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有するAA患者を対象としたAMG531の有効性及び安全性を評価する第II相非盲検ランダム化並行群間比較用量設定試験
実施国（施設数）	韓国（2）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
治験の目的	免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人AA患者に対し、AMG531 1、3、6又は10 μg/kgを週1回皮下（SC）投与したときのAMG531の有効性と安全性を検討し、推奨治療開始用量を決定する。あわせて、初期用量評価期間中の薬物動態を検討する。また、継続投与期の安全性及び有効性を検討する。更に、1年を超える長期投与期の有効性と安全性を検討する。
開発フェーズ	第II相試験
試験方法	本治験は、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する韓国人AA患者を対象に、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。文書による同意の上適格と判断された被験者は、AMG531 1、3、6、10 μg/kg群のいずれかにランダムに割り付けられた。本治験では初期用量評価期（Week 1～8）、継続投与期（Week 9～52）、長期投与期（Week 53～156）を設定した。初期用量評価期ではAMG531 1、3、6、10 μg/kgのいずれかの用量をDay 1に初回SC投与し、週1回で8週間投与した。初期用量評価期中は用量調整（増量又は減量）は不可とした。継続投与期では、最高用量を20 μg/kgとして用量を調整可とした。用量調整は、血小板反応の有無、個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに治験責任医師が判断した。Week 46～52の間に血小板反応が安定して得られている被験者は、長期投与期に移行した。長期投与期では血小板反応を適切に維持するために、治験責任医師等の判断で3～20 μg/kgの用量範囲で用量を調整した。また、三血球系反応（血小板反応、赤血球反応、好中球反応）が安定して得られている場合、AMG531を漸減及び／又は中止した。
被験者数	**計画時** ＜目標被験者数＞ 有効性及び安全性：AMG531 1、3、6、10 μg/kg群　各8名、合計32名 薬物動態：AMG531 1、3、6、10 μg/kg群に割り付けられた順に各群3名ずつ、合計12名 **設定根拠** 初回免疫抑制療法後に血液学的反応のないAA患者は、2コース目の免疫抑制療法を受けたときの血液学的反応の割合は30～70%と報告されている（Scheinberg P, 2012; Di Bona E, 1999）。alemtuzumabを含む他の治療では、AA患者の37～55%で血液学的反応が認められた（Scheinberg et al., 2012）。また、海外での他のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬の効果を検証したパイロット研究では、血小板反応の割合は36%であった（Olnes et al., 2013）。これらの過去の試験をもとに、AMG531の期待反応割合を少なくとも30%以上とした。本治験は限られたAA患者集団を対象にAMG531の用量を設定する第II相臨床試験であり、統計学的な検出力を考慮した被験者数の設計は行っていない。各群8名、合計32名の場合、95% confidence interval（CI）は4名反応で0.157～0.843、3名反応で0.085～0.755、各

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>群 6 名の場合には、95%CI は 3 名反応で 0.118～0.882 と算出された。
解析時
Full Analysis Set（FAS）：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）
Per Protocol Set（PPS）：33 名（1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 7 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名）
安全性解析対象集団：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）
薬物動態解析対象集団：12 名（1 μg/kg 群 3 名、3 μg/kg 群 3 名、6 μg/kg 群 3 名、10 μg/kg 群 3 名）</td></tr>
<tr><td>対象被験者</td><td>対象
本治験は免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する、韓国人男女の成人 AA 患者を対象とした。また、主な選択基準を以下のとおりとした。
• 細胞学的及び骨髄検査により、AA の確定診断がなされている患者
• 以前に 1 コース以上のウマ又はウサギ由来の抗胸腺細胞グロブリン（ATG）とシクロスポリン A（CsA）との併用療法を受けたにもかかわらず、血小板数≤30×10^9/L の血小板減少症を有する、免疫抑制療法に不応な患者</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>AMG531：Lot No. VA002A、VA004-2A、VA009A</td></tr>
<tr><td>用法・用量、投与期間</td><td>用法・用量、投与期間
AMG531 を週 1 回、SC 投与した。

初期用量評価期（Week 1～8）
AMG531 1 μg/kg、3 μg/kg、6 μg/kg、10 μg/kg のいずれかの投与量で開始し、用量調整（増量又は減量）は不可とした。

継続投与期（Week 9～52）
継続投与期の開始用量は、初期用量評価期の有効性及び安全性データをもとに決定した。Week 9 に血小板反応が得られていない被験者の開始用量は、用量調整表に従い 1 段階増量した。継続投与期中、前回増量時から 4 週後に血小板反応が認められない場合には、最高用量を 20 μg/kg として 1 段階ずつ増量を可とした。増量の必要性及び増量時期は個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに治験責任医師が判断した。血小板反応が認められた場合には、血小板反応を維持するために、個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに治験責任医師が用量を調整した。1 回の用量調整（増量又は減量）では、最高用量を 20 μg/kg として 1 段階までとした。
用量調整表（継続投与期）
<table><tr><th>AMG531 Dose</th></tr><tr><td>1 μg/kg</td></tr><tr><td>3 μg/kg</td></tr><tr><td>6 μg/kg</td></tr><tr><td>10 μg/kg</td></tr><tr><td>13 μg/kg</td></tr><tr><td>16 μg/kg</td></tr><tr><td>20 μg/kg</td></tr></table>
長期投与期（Week 53～156）
長期投与期の開始用量は、継続投与期の最終投与量と同じ用量とし、Week 53 に治験責任医師が用量調整が必要と判断した場合には、用量調整表に従い調整し</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>項目</th><th>内容</th></tr>
<tr><td></td><td>た。治験責任医師は、血小板反応を維持するために、個々の被験者の有効性及び安全性データをもとに用量を調整した。1 回の用量調整（増量又は減量）では、3～20 μg/kg の用量範囲で 1 段階までとした。

用量調整表（長期投与期）
<table><tr><th>AMG531 Dose</th></tr><tr><td>3 μg/kg</td></tr><tr><td>6 μg/kg</td></tr><tr><td>10 μg/kg</td></tr><tr><td>13 μg/kg</td></tr><tr><td>16 μg/kg</td></tr><tr><td>20 μg/kg</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>有効性
主要評価項目：
• Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合
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
• 血小板反応を示すまでの期間
• 血小板数、ヘモグロビン（Hb）濃度、好中球数の連続量としての変化
• 骨髄の細胞型及びレチクリン Grade の変化
• Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto（GIMEMA）の出血指標の変化
• 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
薬物動態
• 血清中 AMG531 濃度
• 薬物動態パラメータ
安全性
• 有害事象
• AMG531 及び TPO に対する抗体の産生
探索的評価項目：
• 未分化造血幹細胞及び未分化造血前駆細胞の変化
• 前駆細胞集団の変化（コロニー形成細胞アッセイ）
• 間質細胞の変化（コロニー形成単位線維芽細胞アッセイ）
• サイトカインアッセイ（インターロイキン（IL）-2、IL-6、IL-10、IL-12、IL-17、インターフェロン-γ、Tumor Necrosis Factor-α）</td></tr>
<tr><td>統計手法</td><td>原則としてカテゴリカルデータは被験者数及び割合を算出し、連続量は被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値の基本統計量で要約した。
有効性
主要評価項目及び副次評価項目の主たる解析対象は PPS とし、結果の頑健性を確認するため、FAS を対象に解析した。</td></tr>
</table>

項目	内容
	主要評価項目 Week 9 で血小板反応を示した被験者の割合及び両側 95%CI を算出した。 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、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。血小板輸血から離脱した被験者の割合は、すべての被験者及び 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としてそれぞれ算出した。 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。 血小板反応を示した被験者を対象として、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要約した。 各測定時点における血小板数、Hb 濃度、好中球数、これらの項目のベースラインからの変化量及び変化率（%）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。 骨髄の細胞型及びレチクリン Grade の変化は、報告書に従って被験者ごとに要約した。また、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、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最終検査日（EOS）までのうちいずれか早い日とした。 **薬物動態** 薬物動態パラメータ及び血清中 AMG531 濃度を記述統計量で要約した。また、用量比例性についても評価した。 **安全性** すべての有害事象は eCRF 記載用語をもとに MedDRA version 20.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を投与群別に集計した。内容別の発現割合の集計は、MedDRA の PT、SOC 別に行った。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連あり」（Certain）、「おそらく関連あり」（Probable）、「関連あるかもしれない」（Possible）、「おそらく関連なし」（Unlikely）、「関連なし」（Not related）の 5 段階で判定した。治験薬との因果関係が「Certain」、「Probable」、「Possible」とされた事象を「副作用」と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」

項目	内容
	以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、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」と定義した。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、重症度別の集計では、重症度が最も重いものを採用した。

1.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 1.2-1に示した。

本治験では、同意を取得した 35 名の被験者が各投与群（1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 9 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名）にランダム割付けをされ、すべての被験者に治験薬が投与された。

治験薬投与開始後、初期用量評価期に 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）がそれぞれ治験を中止した。中止理由は、効果不十分が最も多く 15 名、次いで同意撤回が 7 名であった。初期用量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。

治験薬が投与された 35 名すべてを FAS に採用し、「不適格と判明した」又は「治験の検査／観察の実施が不可能となった」ことにより治験を中止した 3 μg/kg 群の被験者 2 名を除く 33 名（1 μg/kg 群 7 名、3 μg/kg 群 7 名、6 μg/kg 群 9 名、10 μg/kg 群 10 名）を PPS に採用した。

Table 1.2-1 被験者の内訳

	Total		1 μg/kg		3 μg/kg		6 μg/kg		10 μg/kg	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Consented	35									
Ineligible/dropout	0									
Randomized	35		7		9		9		10	
Removed before first investigational product	0		0		0		0		0	
Received investigational product	35	(100.0)	7	(100.0)	9	(100.0)	9	(100.0)	10	(100.0)
Discontinued	25	(71.4)	5	(71.4)	8	(88.9)	5	(55.6)	7	(70.0)
Reason for discontinuation										
Adverse events	1								1	
Eligibility criteria	1				1					
No responder	15		4		4		4		3	
Unable to conduct observations or assessments	1				1					
Withdrawal of consent	7		1		2		1		3	
Discontinuation by study period										
≥ Week 1 to ≤ Week 9 (≥ Day 1 to ≤ Day 57)	1				1					
> Week 9 to ≤ Week 25 (> Day 57 to ≤ Day 169)	1				1					
> Week 25 to ≤ Week 53 (≥ Day 169 to ≤ Day 365)	15		3		4		4		4	
> Week 53 to ≤ Week 105 (> Day 365 to ≤ Day 729)	8		2		2		1		3	
> Week 105 (> Day 729)										
Completed	10	(28.6)	2	(28.6)	1	(11.1)	4	(44.4)	3	(30.0)
Completion by study period										
≥ Week 9 (≥ Day 57)	34		7		8		9		10	
≥ Week 25 (≥ Day 169)	33		7		7		9		10	
≥ Week 53 (≥ Day 365)	19		5		3		5		6	
≥ Week 105 (≥ Day 729)	10		2		1		4		3	

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-1.1

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の解析対象集団（FAS 及び安全性解析対象集団）の被験者背景をTable 1.2-2に示した。

全被験者 35 名の年齢の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は 49 歳（28, 76 歳）、性別では男性が 17 名（48.6%）、女性が 18 名（51.4%）、BMI は 23.40 kg/m^2（19.4, 28.7 kg/m^2）であった。投与群別では、性別では 1 μg/kg 群で男性が 7 名中 5 名（71.4%）と多く、3 μg/kg 群で女性が 9 名中 6 名（66.7%）と多かった。年齢、体重、BMI について顕著な差異はなかった。

ベースラインの血小板数の平均値は各投与群で 7.5～10.7×10^9/L、全体で 9.6±6.2×10^9/L（平均値±標準偏差、以下同様）であった。また、ベースラインの Hb 濃度の平均値は各投与群で 5.95～6.73 g/dL、全体で 6.48±1.26 g/dL、好中球数の平均値は各投与群で 0.8756～0.9611×10^9/L、全体で 0.9136±0.4797×10^9/L であった。AA の重症度は、3 及び 6 μg/kg 群で最重症が各 1 名にみられた。すべての被験者が CsA 及び ATG の治療歴を有していた。ATG 最終投与からの期間は、1、3、6、10 μg/kg 群の順にそれぞれ、113.09±79.47 ヵ月、98.59±84.51 ヵ月、61.58±62.58 ヵ月、90.24±81.49 ヵ月であった。血小板輸血を受けていた被験者は全体で 35 名中 22 名（62.9%）、各投与群 55.6%～71.4%であり顕著な差異はなかった。赤血球輸血を受けていた被験者は全体で 29 名（82.9%）であった。1 μg/kg 群で 7 名中 4 名（57.1%）と他の投与群（80.0%～100%）に比較してその割合が低かった。

Table 1.2-2　人口統計学的特性及び他の基準値（FAS 及び安全性解析対象集団）

Parameter (unit)		Total N=35	1 μg/kg N=7	3 μg/kg N=9	6 μg/kg N=9	10 μg/kg N=10
Sex	Female	18 (51.4%)	2 (28.6%)	6 (66.7%)	4 (44.4%)	6 (60.0%)
	Male	17 (48.6%)	5 (71.4%)	3 (33.3%)	5 (55.6%)	4 (40.0%)
Age (yrs)	n	35	7	9	9	10
	Mean	47.7	44.9	48.0	46.1	50.9
	SD	12.3	11.0	11.3	15.1	12.5
	Min	28	32	33	28	33
	Median	49.0	45.0	51.0	50.0	51.5
	Max	76	62	60	68	76
	< 65	33 (94.3%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)	9 (90.0%)
	>= 65	2 (5.7%)	0	0	1 (11.1%)	1 (10.0%)
Weight (kg)	n	35	7	9	9	10
	Mean	62.64	65.14	62.83	65.00	58.60
	SD	11.05	10.04	11.36	14.79	7.49
	Min	45.0	53.0	48.0	45.0	47.0
	Median	62.00	61.00	63.00	65.00	59.50
	Max	95.0	79.0	77.0	95.0	68.0
BMI (kg/m^2)	n	35	7	9	9	10
	Mean	23.60	23.83	23.62	23.96	23.09
	SD	2.59	2.55	3.19	2.85	2.08
	Min	19.4	20.3	19.4	20.2	20.1
	Median	23.40	23.40	23.50	23.80	22.70
	Max	28.7	27.0	28.3	28.7	26.8

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS 及び安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Total N=35	1 μg/kg N=7	3 μg/kg N=9	6 μg/kg N=9	10 μg/kg N=10
Baseline platelet count (10^9/L)	n	35	7	9	9	10
	Mean	9.6	7.5	9.9	10.7	9.8
	SD	6.2	3.6	8.5	6.9	5.1
	Min	2	5	2	5	4
	Median	7.5	6.0	9.5	9.0	7.8
	Max	30	14	30	25	19
	< 15	30 (85.7%)	7 (100.0%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	8 (80.0%)
	>= 15	5 (14.3%)	0	1 (11.1%)	2 (22.2%)	2 (20.0%)
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	21	4	7	4	6
	Mean	6.48	6.73	6.63	5.95	6.50
	SD	1.26	0.57	0.71	1.04	2.14
	Min	4.3	6.0	5.6	5.0	4.3
	Median	6.80	6.75	6.80	5.95	6.40
	Max	9.7	7.4	7.8	6.9	9.7
Baseline neutrophil count (10^9/L)	n	35	7	9	9	10
	Mean	0.9136	0.8902	0.9611	0.8756	0.9215
	SD	0.4797	0.3606	0.6784	0.5000	0.3836
	Min	0.050	0.552	0.050	0.250	0.616
	Median	0.8507	0.8379	0.8507	0.8864	0.8073
	Max	1.919	1.467	1.877	1.636	1.919
AA Severity	SEVERE	17 (48.6%)	4 (57.1%)	3 (33.3%)	3 (33.3%)	7 (70.0%)
	VERY SEVERE	2 (5.7%)	0	1 (11.1%)	1 (11.1%)	0
	NON SEVERE	16 (45.7%)	3 (42.9%)	5 (55.6%)	5 (55.6%)	3 (30.0%)
AA treatment history	Yes	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
AA treatment classification						
ATG	Yes	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
Ciclosporin	Yes	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
	No	0	0	0	0	0
Other	Yes	28 (80.0%)	6 (85.7%)	8 (88.9%)	7 (77.8%)	7 (70.0%)
	No	7 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	2 (22.2%)	3 (30.0%)
the number of ATG	n	35	7	9	9	10
	Mean	1.1	1.0	1.1	1.2	1.1
	SD	0.3	0.0	0.3	0.4	0.3
	Min	1	1	1	1	1
	Median	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	Max	2	1	2	2	2
time from last ATG (months from end of last ATG to Day 1)	n	30	7	7	8	8
	Mean	89.87	113.09	98.59	61.58	90.24
	SD	75.51	79.47	84.51	62.58	81.49
	Min	6.9	11.8	13.5	6.9	6.9
	Median	78.35	109.60	91.80	42.70	87.40
	Max	263.7	230.1	230.0	169.5	263.7
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	22 (62.9%)	5 (71.4%)	5 (55.6%)	6 (66.7%)	6 (60.0%)
	No	13 (37.1%)	2 (28.6%)	4 (44.4%)	3 (33.3%)	4 (40.0%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	29 (82.9%)	4 (57.1%)	8 (88.9%)	9 (100.0%)	8 (80.0%)
	No	6 (17.1%)	3 (42.9%)	1 (11.1%)	0	2 (20.0%)

Time from last ATG: The value was handled as missing if last ATG treatment was incomplete.

Table 1.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS 及び安全性解析対象集団）(Continued)

Parameter (unit)		Total N=35	1 µg/kg N=7	3 µg/kg N=9	6 µg/kg N=9	10 µg/kg N=10
ECOG PS at screening	0	7 (20.0%)	3 (42.9%)	0	1 (11.1%)	3 (30.0%)
	1	28 (80.0%)	4 (57.1%)	9 (100.0%)	8 (88.9%)	7 (70.0%)
	2	0	0	0	0	0
HBs Antibody	POSITIVE	26 (74.3%)	6 (85.7%)	4 (44.4%)	8 (88.9%)	8 (80.0%)
	NEGATIVE	9 (25.7%)	1 (14.3%)	5 (55.6%)	1 (11.1%)	2 (20.0%)
HBs Antigen	POSITIVE	3 (8.6%)	0	2 (22.2%)	0	1 (10.0%)
	NEGATIVE	32 (91.4%)	7 (100.0%)	7 (77.8%)	9 (100.0%)	9 (90.0%)
HCV Antigen	POSITIVE	0	0	0	0	0
	NEGATIVE	35 (100.0%)	7 (100.0%)	9 (100.0%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)
GPI-cells	POSITIVE	2 (5.7%)	0	2 (22.2%)	0	0
	NEGATIVE	33 (94.3%)	7 (100.0%)	7 (77.8%)	9 (100.0%)	10 (100.0%)

Source: 5.3.5.2-1 Table 14.1-3.1

1.3 試験結果

1.3.1 有効性

1.3.1.1 主要評価項目（Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合）

Week 9 における血小板反応を示した被験者数及びその割合をTable 1.3.1.1-1に示した。また、初期用量評価期における血小板数の変化量の推移をFigure 1.3.1.1-1に示した。

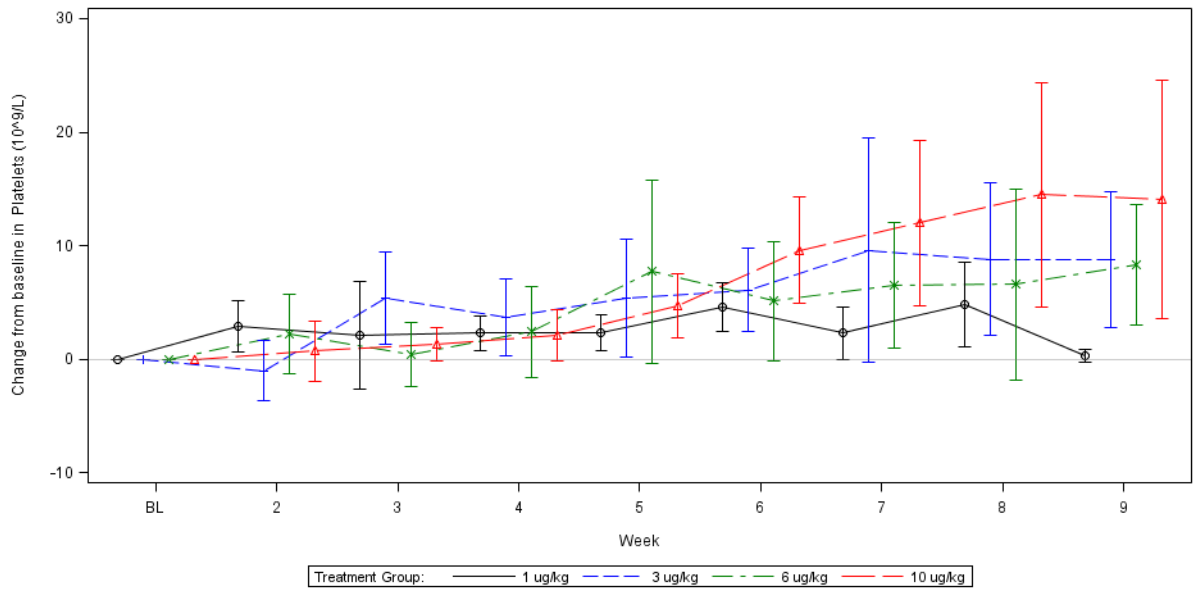
Week 9 における血小板反応を示した被験者数及びその割合は、10 µg/kg 群では 10 名中 7 名（70.0%）、6 µg/kg 群では 9 名中 3 名（33.3%）であった。1 µg/kg 群及び 3 µg/kg 群では、Week 9 で血小板反応を示した被験者は認められなかった。10 µg/kg 群での血小板反応を示した割合が最も高かった。

Table 1.3.1.1-1 Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合（PPS）

	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

Figure 1.3.1.1-1 初期用量評価期における投与群別の血小板数の変化量の推移（平均値±標準偏差）（PPS）



Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.7.1

1.3.1.2 副次評価項目

1）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 の各期間において、血小板反応を示した被験者数及びその割合をTable 1.3.1.2-1に示した。

初期用量評価期中に血小板反応を示した被験者数及びその割合は、1 µg/kg 群（N=7）及び 3 µg/kg 群（N=7）で各 3 名（42.9%）、6 µg/kg 群（N=9）では 6 名（66.7%）、10 µg/kg 群（N=10）では 10 名（100.0%）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、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その割合は、全体で 33 名中 29 名（87.9%）であった。

Table 1.3.1.2-1 血小板反応を示した被験者の割合（PPS）

	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

2）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 の各期間において、血小板輸血から離脱した被験者数及びその割合をTable 1.3.1.2-2に示した。

初期用量評価期中に血小板輸血から離脱した被験者数及びその割合は、3 μg/kg 群（N=7）で 2 名（28.6%）、10 μg/kg 群（N=10）で 2 名（20.0%）、1 μg/kg 群（N=7）及び 6 μg/kg 群（N=9）では 0 名（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その割合は、全体で 33 名中 13 名（39.4%）であった。

AMG531 初回投与前 8 週間に前治療として血小板輸血を受けていた被験者を対象とした場合では、初期用量評価期中に血小板輸血から離脱した被験者数及びその割合は、3 μg/kg 群（N=4）で 2 名（50.0%）、10 μg/kg 群（N=6）で 2 名（33.3%）、1 μg/kg 群（N=5）及び 6 μg/kg 群（N=6）では 0 名（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の割合は、全体で 21 名中 13 名（61.9%）であり、10 μg/kg 群で 6 名中 6 名（100%）であった。

Table 1.3.1.2-2　血小板輸血から離脱した被験者の割合（PPS）

	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

3）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

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 の各期間において、赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者数及びその割合を Table 1.3.1.2-3に示した。

初期用量評価期中に赤血球反応を示した被験者数及びその割合は、1 μg/kg 群（N=7）で 0 名（0%）、3 μg/kg 群（N=7）で 2 名（28.6%）、6 μg/kg 群（N=9）で 1 名（11.1%）、10 μg/kg 群（N=10）で 3 名（30.0%）であった。好中球反応を示した被験者数及びその割合は、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その割合は、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。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、各投与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その割合は、全体で 33 名中 29 名（87.9%）であった。

Table 1.3.1.2-3 赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合（PPS）

	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)
Week 1 - Week 12	0	4 (57.1)	4 (44.4)	4 (40.0)	12 (36.4)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(18.4,90.1)	(13.7,78.8)	(12.2,73.8)	(20.4,54.9)
Week 1 - Week 16	3 (42.9)	4 (57.1)	4 (44.4)	4 (40.0)	15 (45.5)
(95%CI)	(9.9,81.6)	(18.4,90.1)	(13.7,78.8)	(12.2,73.8)	(28.1,63.6)
Week 1 - Week 24	5 (71.4)	5 (71.4)	7 (77.8)	5 (50.0)	22 (66.7)
(95%CI)	(29.0,96.3)	(29.0,96.3)	(40.0,97.2)	(18.7,81.3)	(48.2,82.0)
Week 1 - Week 52	6 (85.7)	5 (71.4)	7 (77.8)	7 (70.0)	25 (75.8)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(29.0,96.3)	(40.0,97.2)	(34.8,93.3)	(57.7,88.9)
Week 1 - Week 104	6 (85.7)	5 (71.4)	7 (77.8)	7 (70.0)	25 (75.8)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(29.0,96.3)	(40.0,97.2)	(34.8,93.3)	(57.7,88.9)
Week 1 - Week 156	6 (85.7)	5 (71.4)	7 (77.8)	7 (70.0)	25 (75.8)
(95%CI)	(42.1,99.6)	(29.0,96.3)	(40.0,97.2)	(34.8,93.3)	(57.7,88.9)
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)
Week 1 - Week 12	1 (14.3)	3 (42.9)	5 (55.6)	6 (60.0)	15 (45.5)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(9.9,81.6)	(21.2,86.3)	(26.2,87.8)	(28.1,63.6)
Week 1 - Week 16	2 (28.6)	4 (57.1)	5 (55.6)	6 (60.0)	17 (51.5)
(95%CI)	(3.7,71.0)	(18.4,90.1)	(21.2,86.3)	(26.2,87.8)	(33.5,69.2)
Week 1 - Week 24	4 (57.1)	4 (57.1)	5 (55.6)	7 (70.0)	20 (60.6)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(18.4,90.1)	(21.2,86.3)	(34.8,93.3)	(42.1,77.1)
Week 1 - Week 52	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (55.6)	7 (70.0)	21 (63.6)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(29.0,96.3)	(21.2,86.3)	(34.8,93.3)	(45.1,79.6)
Week 1 - Week 104	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (55.6)	7 (70.0)	21 (63.6)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(29.0,96.3)	(21.2,86.3)	(34.8,93.3)	(45.1,79.6)
Week 1 - Week 156	4 (57.1)	5 (71.4)	5 (55.6)	7 (70.0)	21 (63.6)
(95%CI)	(18.4,90.1)	(29.0,96.3)	(21.2,86.3)	(34.8,93.3)	(45.1,79.6)

The percentage (except for 95%CI) is shown in the parenthesis. The denominator of the percentage is based on all subjects in analysis set.

Table 1.3.1.2-3 赤血球反応及び／又は好中球反応を示した被験者の割合（PPS）(Continued)

	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

4）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

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 1.3.1.2-4に示した。

血小板反応を示した被験者 29 名で、血小板反応を示した期間の中央値（最小値, 最大値、以下同様）は、77.0 日（5, 959 日）であった。また、血小板反応を示すまでの期間の中央値は、43.0 日（8, 219 日）であった。

Table 1.3.1.2-4 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（PPS）

	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 archives 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

5）血小板数、Hb 濃度、好中球数の連続量としての変化

全期間の血小板数、Hb 濃度、好中球数の要約を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.6.1 に、これらの変化量の要約及びそれらの変化率の要約を 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.7.1 及び 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.8.1 に示した。また、全期間の血小板数、Hb 濃度、好中球数及びこれらの変化量の推移図を 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.8.1、5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.10.1、5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-1.12.1 に示した。

血小板数、Hb 濃度、好中球数のベースラインからの変化量はいずれも、投与開始後徐々に増加し、全期間を通して三血球の安定した改善を認めた。

6）骨髄の細胞型及びレチクリン Grade の変化

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。

7）GIMEMA の出血指標の変化

ベースラインでの GIMEMA の出血指標は 0 又は 1 であった。AMG531 投与後に 1 段階を超える変化は、認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.10.1）。

8）三血球系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数及びその割合をTable 1.3.1.2-5に示した。

初期用量評価期で三血球系反応を示した被験者は、いずれの投与群でも認められなかった。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検者が認められ、Week 156 では全体で 33 名中 5 名（15.2%）に三血球反応が認められた。全体で、一度でも三血球系反応を示した被験者 11 名を対象とした、三血球系反応を示すまでの期間の中央値は、127.0 日（43, 288 日）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.12.1）。

Table 1.3.1.2-5 三血球系反応を示した被験者の割合（PPS）

	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
Week9	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

9）連続した 8 週間、輸血なしで基準範囲に到達し、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

連続した 8 週間、輸血なしで基準範囲に到達し、用量の漸減により治験薬の投与を中止した被験者数及びその割合をTable 1.3.1.2-6に示した。

連続した 8 週間、輸血なしで基準範囲に到達した被験者数は、全体で Week 52 で 33 名中 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範囲に到達するまでの期間の中央値は 454.0 日（393, 918 日）であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.14.1）。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は 551.5 日（449, 1046 日）であった。連続した 8 週間、輸血なしで基準範囲に到達し、用量の漸減により治験薬の投与を中止した被験者は、Week 104 で 2 名（6.1%）、Week 156 で 3 名（9.1%）（6 µg/kg 群 2 名及び 10 µg/kg 群 1 名）であった。これらの被験者 3 名における中止するまでの期間は、6 µg/kg 群の被験者で 589 日及び 1030 日、10 µg/kg 群の被験者で 594 日であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.14.1）。

血球反応を維持し治験薬の投与を中止した期間（最長治験薬中止期間）

用量の漸減により治験薬の投与を中止した被験者 3 名（6 µg/kg 群 2 名及び 10 µg/kg 群 1 名）での最長治験薬中止期間は、6 µg/kg 群の被験者で 56 日及び 490 日、10 µg/kg 群の被験者で 483 日であった（5.3.5.2-1 Table 14.2.1-1.15.1）。

Table 1.3.1.2-6 連続した 8 週間、輸血なしで基準範囲に到達し、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（PPS）

	1 µg/kg N = 7	3 µg/kg N = 7	6 µg/kg N = 9	10 µg/kg N = 10	Total N = 33
Subjects who achieved normal level for 8 consecutive weeks					
Week 1 - Week 12	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)
Week 1 - Week 16	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)
Week 1 - Week 24	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)
Week 1 - Week 52	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)
Week 1 - Week 104	0	1 (14.3)	3 (33.3)	2 (20.0)	6 (18.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(7.5,70.1)	(2.5,55.6)	(7.0,35.5)
Week 1 - Week 156	0	1 (14.3)	4 (44.4)	2 (20.0)	7 (21.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(13.7,78.8)	(2.5,55.6)	(9.0,38.9)
subjects who started tapering					
Week 1 - Week 104	0	1 (14.3)	2 (22.2)	3 (30.0)	6 (18.2)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.4,57.9)	(2.8,60.0)	(6.7,65.2)	(7.0,35.5)
Week 1 - Week 156	1 (14.3)	1 (14.3)	3 (33.3)	3 (30.0)	8 (24.2)
(95%CI)	(0.4,57.9)	(0.4,57.9)	(7.5,70.1)	(6.7,65.2)	(11.1,42.3)
Subjects who discontinued study drug					
Week 1 - Week 104	0	0	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (6.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(0.3,48.2)	(0.3,44.5)	(0.7,20.2)
Week 1 - Week 156	0	0	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (9.1)
(95%CI)	(0.0,41.0)	(0.0,41.0)	(2.8,60.0)	(0.3,44.5)	(1.9,24.3)

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 14.2.1-1.13.1

1.3.2 薬物動態

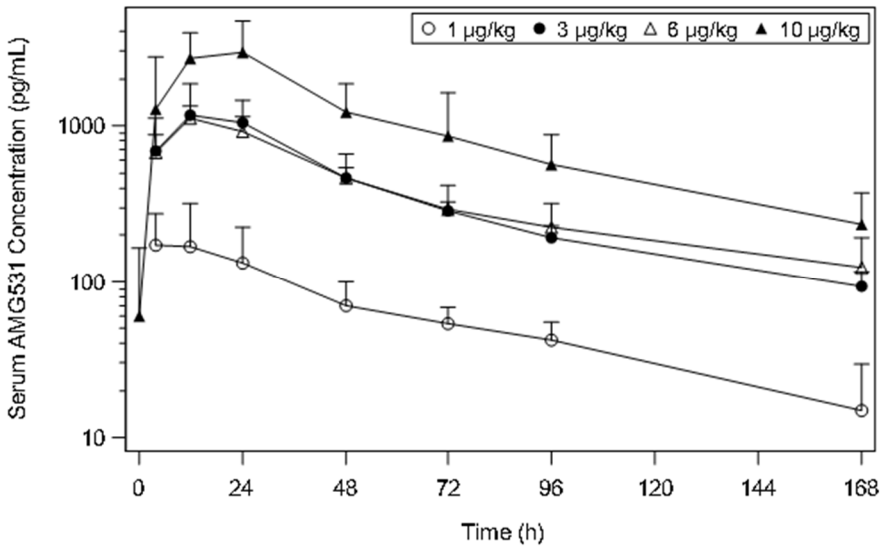
1、3、6 及び 10 µg/kg 群に最初に割り付けられた各群 3 名で AMG531 の薬物動態を評価した。初期用量評価期の Week 1 及び Week 8 における AMG531 の血清中濃度推移をそれぞれFigure 1.3.2-1及びFigure 1.3.2-2に示した。Week 1 及び Week 8 における AMG531 投与後の薬物動態パラメータをそれぞれTable 1.3.2-1及びTable 1.3.2-2に示した。

AMG531 の初回投与後（Week 1）、t_{max} の中央値は 1、3、6、10 µg/kg 群の順にそれぞれ、3.58、10.83、10.50、22.58 時間で、C_{max} はそれぞれ 197±115（平均値±標準偏差、以下同様）、1220±140、1120±740、3390±1420 pg/mL であった。AUC_{0-t} は 1、3、6、10 µg/kg 群の順にそれぞれ、10100±4900、65800±3500、63400±31200、183000±98000 pg·h/mL、$AUC_{0-\infty}$はそれぞれ、12900±5600、74400±5500、77900±39700、253000±112000 pg·h/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は 61.8～76.5 時間の範囲であった。CL/F の平均値は 40.5～101.8 mL/h/kg、V_z/F の平均値は 3590～10400 mL/kg の範囲で、投与群間でのばらつきが大きいが、投与量依存性は認められなかった。

AMG531 の反復投与後（Week 8）、t_{max} の中央値は 1、3、6、10 µg/kg 群の順にそれぞれ、10.88、10.50（n=1）、3.90、23.27 時間で、C_{max} はそれぞれ、323±157、1560（n=1）、803±632、4030±1880 pg/mL であった。AUC_{0-t} は 1、3、6、10 µg/kg 群の順にそれぞれ、17900±9400、65200（n=1）、52700±26400、264000±165000 pg·h/mL であった。$t_{1/2}$ の平均値は、70.1～111.4 時間であった。また、CL/F の平均値は 46.1～133.2 mL/h/kg、V_z/F の平均値は 3430～22800 mL/kg の範囲で、投与群間でのばらつきが大きいが、投与量依存性は認められなかった。

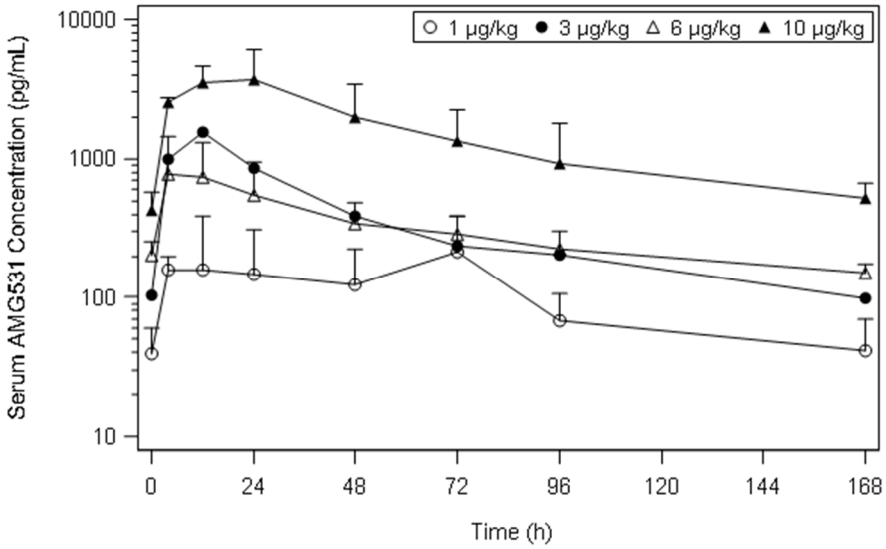
AMG531 の血清中濃度推移は Week 1 と Week 8 とで同様であった。

Figure 1.3.2-1　Week 1 における血清中 AMG531 濃度推移（平均値+標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



1 µg/kg, n=3; 3 µg/kg, n=3; 6 µg/kg, n=3; 10 µg/kg, n=3;
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-2.1

Figure 1.3.2-2 Week 8 における血清中 AMG531 濃度推移（平均値+標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



1 µg/kg, n=3; 3 µg/kg, n=1*; 6 µg/kg, n=3; 10 µg/kg, n=3;
*3 名中 2 名の被験者は Week 8 より前に AMG531 の投与が中止された。
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-2.2

Table 1.3.2-1 Week 1 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Dose (μg/kg)	Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
1	n	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	5.94	197	10100	12900	9590	91.6	71.4	96.4
	SD	4.11	115	4900	5600	5810	49.0	8.1	29.2
	CV(%)	69.2	58.1	49.1	43.8	60.6	53.5	11.4	30.3
	Min	3.55	65.7	4950	6780	6070	55.7	62.0	70.8
	Median	3.58	250	10400	14000	6410	71.7	75.4	90.3
	Max	10.68	276	14800	17900	16300	147.5	76.7	128.2
	Geo Mean	5.14	166	9130	11900	8590	83.8	71.0	93.6
3	n	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	14.59	1220	65800	74400	3590	40.5	61.8	70.9
	SD	6.65	140	3500	5500	620	2.9	11.6	11.2
	CV(%)	45.6	11.8	5.2	7.4	17.2	7.1	18.8	15.8
	Min	10.67	1100	62400	70900	2950	37.2	48.4	58.8
	Median	10.83	1180	65700	71500	3640	42.0	68.0	73.2
	Max	22.27	1380	69300	80700	4180	42.3	69.0	80.8
	Geo Mean	13.70	1210	65700	74200	3550	40.4	61.0	70.3
6	n	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	10.56	1120	63400	77900	10400	101.8	76.5	92.5
	SD	0.10	740	31200	39700	5500	73.1	12.7	13.4
	CV(%)	0.9	66.3	49.2	51.0	53.0	71.8	16.6	14.5
	Min	10.50	357	27400	32200	7150	57.7	62.3	81.9
	Median	10.50	1160	80500	97500	7230	61.6	80.5	88.0
	Max	10.67	1840	82200	104000	16700	186.2	86.8	107.6
	Geo Mean	10.56	913	56600	68900	9520	87.1	75.8	91.9
10	n	3	3	3	2	2	2	2	2
(N=3)	Mean	17.01	3390	183000	253000	4450	44.0	68.8	92.7
	SD	11.23	1420	98000	112000	2330	19.6	5.9	13.7
	CV(%)	66.0	42.0	53.6	44.5	52.3	44.6	8.5	14.8
	Min	4.08	2180	116000	173000	2800	30.1	64.6	83.0
	Median	22.58	3030	138000	253000	4450	44.0	68.8	92.7
	Max	24.37	4960	296000	332000	6090	57.8	72.9	102.4
	Geo Mean	13.09	3200	168000	240000	4130	41.7	68.6	92.2

n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.3

Table 1.3.2-2 Week 8 の薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）

Dose (μg/kg)	Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$R_{obs,Cmax}$	$R_{obs,AUC0-t}$	$R_{obs,Ctrough}$
1	n	3	3	3	2	3	2	2	3	3	2
(N=3)	Mean	29.20	323	17900	8110	66.3	79.4	124.1	2.9	2.6	2.8
	SD	37.95	157	9400	6640	30.8	17.6	32.5	3.2	2.7	2.3
	CV(%)	130.0	48.7	52.5	81.9	46.4	22.2	26.2	110.9	104.1	80.8
	Min	3.88	142	10300	3410	35.3	66.9	101.1	0.6	0.7	1.2
	Median	10.88	403	15000	8110	66.8	79.4	124.1	1.5	1.4	2.8
	Max	72.83	425	28400	12800	96.9	91.8	147.1	6.5	5.7	4.4
	Geo Mean	14.54	290	16400	6610	61.1	78.4	122.0	1.8	1.8	2.3
3	n	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
(N=3*)	Mean	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	SD	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	CV(%)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Min	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	Median	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	Max	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
	Geo Mean	10.50	1560	65200	5140	46.1	77.2	74.3	1.1	1.0	1.1
6	n	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
(N=3)	Mean	10.06	803	52700	22800	133.2	111.4	150.5	1.6	1.3	1.6
	SD	10.70	632	26400	14000	62.1	28.3	52.1	2.2	1.4	1.3
	CV(%)	106.3	78.6	50.0	61.2	46.6	25.4	34.6	136.9	108.5	77.8
	Min	3.87	268	30200	8350	73.4	78.8	91.4	0.1	0.4	0.9
	Median	3.90	642	46200	23900	129.0	127.2	170.4	0.6	0.6	0.9
	Max	22.42	1500	81700	36200	197.3	128.3	189.7	4.2	3.0	3.1
	Geo Mean	6.97	637	48500	19300	123.2	108.7	143.5	0.6	0.9	1.4
10	n	3	3	3	2	3	2	2	3	3	3
(N=3)	Mean	17.47	4030	264000	3430	53.0	70.1	86.4	1.2	1.4	2.0
	SD	12.09	1880	165000	2530	38.4	29.3	17.9	0.5	0.5	0.6
	CV(%)	69.2	46.6	62.5	73.8	72.4	41.9	20.7	36.6	32.7	30.4
	Min	3.58	2340	105000	1640	23.0	49.3	73.7	0.8	0.9	1.6
	Median	23.27	3700	252000	3430	39.8	70.1	86.4	1.2	1.5	1.7
	Max	25.57	6050	434000	5220	96.3	90.8	99.0	1.7	1.8	2.7
	Geo Mean	12.87	3740	226000	2930	44.5	66.9	85.4	1.2	1.3	1.9

n: Number of subjects used to calculate descriptive statistics. Geo Mean: Geometric Mean.

$R_{obs,Cmax}$ and $R_{obs,AUC0-t}$ were calculated from C_{max} and AUC_{0-t} at Week 1 and 8. $R_{obs,Ctrough}$ was calculated from serum trough concentration at 168 h after dosing at Week 1 and 8.

*3 名中 2 名の被験者は Week 8 より前に AMG531 の投与が中止された。

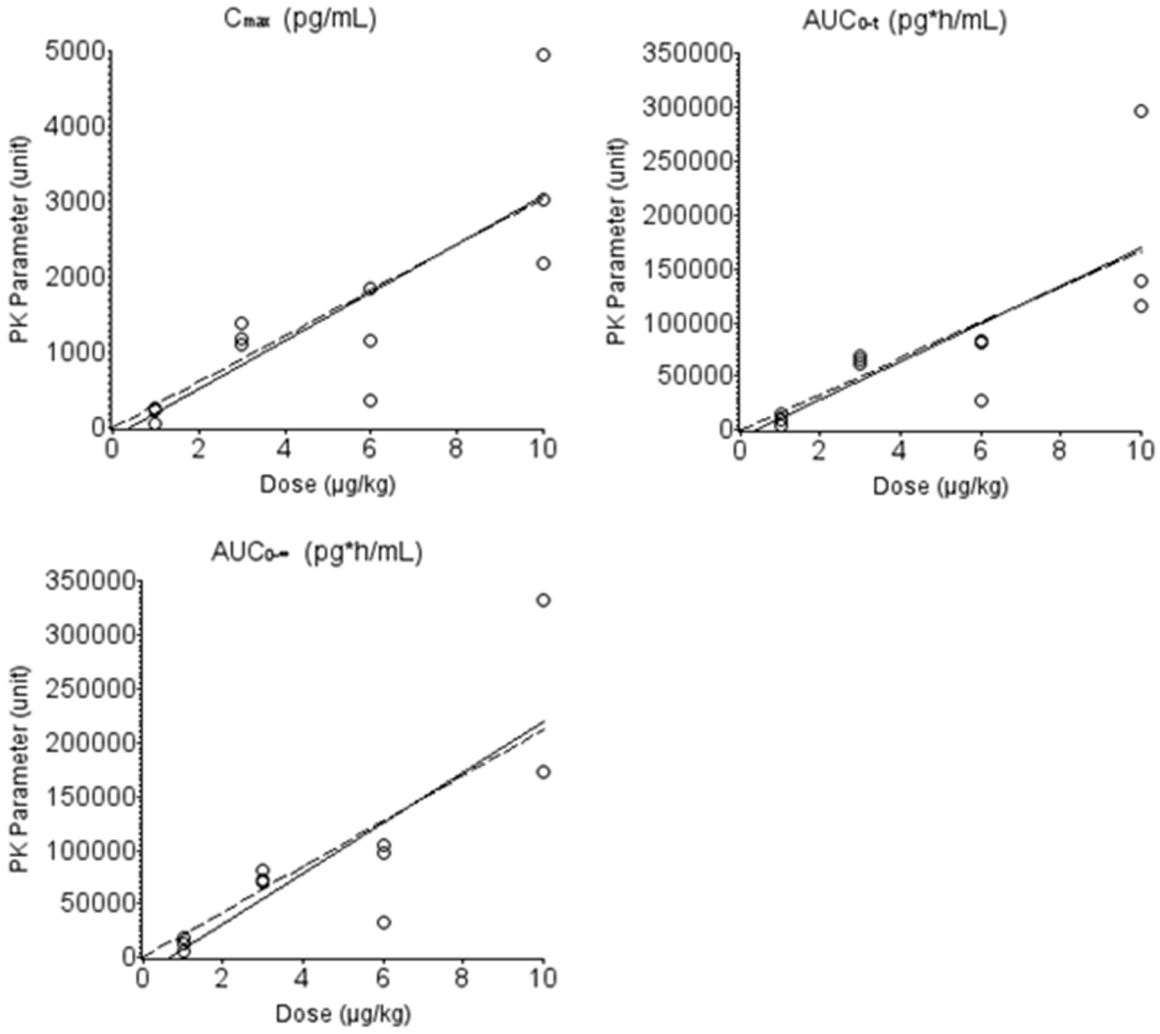
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.2.1-2.4

AMG531 の薬物動態の線形性

Week 1 における薬物動態パラメータの用量比例性をFigure 1.3.2-3に示した。

AMG531 の投与により得られた各パラメータ（C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$）の回帰直線の切片はいずれも 0 に近かった。このことから、AMG531 の薬物動態はほぼ線形であることが示された。

Figure 1.3.2-3　Week 1 における薬物動態パラメータの用量比例性



Each point represents individual subject values.
Solid line: Linear regression line with intercept; Broken line: Linear regression line without intercept.
Source: 5.3.5.2-1 Figure 14.2.1-2.4

1.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

（1）初期用量評価期

本治験の初期用量評価期で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、それぞれTable 1.3.3-1及びTable 1.3.3-2に示した。

初期用量評価期では、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%）に有害事象が発現した。投与群別で複数名に発現した事象は、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 群では複数名に発現した有害事象は認められなかった。投与量の増加に伴って発現割合が上昇した事象は認められなかった。

副作用は、3 μg/kg 群で 2 名（22.2%）、6 μg/kg 群で 1 名（11.1%）に発現した。事象別では、3 μg/kg 群で「筋肉痛」が 2 名（22.2%）及び「疲労」が 1 名（11.1%）、6 μg/kg 群で「疲労」、「筋肉痛」、「浮動性めまい」が各 1 名（11.1%）であった。

Table 1.3.3-1 初期用量評価期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	3	(42.9)	5	(55.6)	7	(77.8)	4	(40.0)	19	(54.3)
[胃腸障害]	0		0		6	(66.7)	1	(10.0)	7	(20.0)
便秘	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腹部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腹痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
上腹部痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
下痢	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
消化不良	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
歯肉出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
口腔内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		2	(22.2)	4	(44.4)	0		6	(17.1)
疲労	0		2	(22.2)	3	(33.3)	0		5	(14.3)
注射部位疼痛	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
胸部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	1	(14.3)	0		3	(33.3)	0		4	(11.4)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
咽頭炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
上気道感染	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
口腔ヘルペス	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	2	(28.6)	0		0		1	(10.0)	3	(8.6)
輸血反応	2	(28.6)	0		0		1	(10.0)	3	(8.6)
[臨床検査]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 1.3.3-1 初期用量評価期における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）(Continued)

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(28.6)	2	(22.2)	2	(22.2)	0		6	(17.1)
筋肉痛	1	(14.3)	2	(22.2)	2	(22.2)	0		5	(14.3)
筋骨格痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
[神経系障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[精神障害]	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
不眠症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		3	(33.3)	0		1	(10.0)	4	(11.4)
呼吸困難	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
咳嗽	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
鼻出血	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[皮膚および皮下組織障害]	0		0		3	(33.3)	0		3	(8.6)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
多汗症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
そう痒症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
紫斑	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
発疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蕁麻疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[血管障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
潮紅	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.1

Table 1.3.3-2 初期用量評価期における副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7		3 μg/kg N = 9		6 μg/kg N = 9		10 μg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[神経系障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.1

（2）全期間

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、それぞれTable 1.3.3-3及びTable 1.3.3-4に示した。

全体で、AMG531 の投与を受けた 35 名中 32 名（91.4%）に有害事象が発現した。投与群別では、1 μg/kg 群で 7 名中 7 名（100.0%）、3 μg/kg 群で 9 名中 7 名（77.8%）、6 μg/kg 群で 9 名中 9 名（100.0%）、10 μg/kg 群で 10 名中 9 名（90.0%）に発現した。事象別では、全体で、「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%）であった。投与量の増加に伴って発現割合が上昇した事象は認められなかった。

副作用は、全体で 35 名中 3 名（8.6%）に発現した。投与群別では、3 μg/kg 群の 9 名中 2 名（22.2%）及び 6 μg/kg 群の 9 名中 1 名（11.1%）に発現した。事象別には、全体で、「筋肉痛」が 3 名（8.6%）、「疲労」が 2 名（5.7%）、「浮動性めまい」が 1 名（2.9%）であった。

Table 1.3.3-3 有害事象の発現状況（全期間、安全性解析対象集団）

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	7	(100.0)	7	(77.8)	9	(100.0)	9	(90.0)	32	(91.4)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
発熱性好中球減少症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[耳および迷路障害]	0		0		0		2	(20.0)	2	(5.7)
耳部腫脹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
耳鳴	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[内分泌障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
自己免疫性甲状腺炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[眼障害]	0		0		1	(11.1)	2	(20.0)	3	(8.6)
白内障	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
結膜出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
眼痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
遠視	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
網膜剥離	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
硝子体出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
黄斑線維症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[胃腸障害]	2	(28.6)	4	(44.4)	7	(77.8)	4	(40.0)	17	(48.6)
消化不良	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
上腹部痛	0		0		2	(22.2)	1	(10.0)	3	(8.6)
便秘	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
下痢	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
歯肉出血	1	(14.3)	0		1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
口腔内出血	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
胃炎	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腹部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腹痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
齲歯	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
鼡径ヘルニア	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
食道炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
口内炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
埋伏歯	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
歯痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	2	(28.6)	3	(33.3)	5	(55.6)	2	(20.0)	12	(34.3)
疲労	1	(14.3)	2	(22.2)	3	(33.3)	2	(20.0)	8	(22.9)
注射部位疼痛	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
胸部不快感	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
顔面浮腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
注射部位内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
注射部位反応	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
発熱	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	5	(71.4)	5	(55.6)	8	(88.9)	5	(50.0)	23	(65.7)
上気道感染	5	(71.4)	3	(33.3)	3	(33.3)	5	(50.0)	16	(45.7)
蜂巣炎	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
膀胱炎	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
歯肉炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
帯状疱疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
麦粒腫	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
上咽頭炎	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
歯周炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
咽頭炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
膿疱性皮疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
敗血症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
ウイルス感染	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
口腔ヘルペス	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 1.3.3-3 有害事象の発現状況（全期間、安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[傷害、中毒および処置合併症]	3	(42.9)	1	(11.1)	3	(33.3)	4	(40.0)	11	(31.4)
輸血反応	3	(42.9)	0		1	(11.1)	3	(30.0)	7	(20.0)
挫傷	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
処置による疼痛	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
眼の熱傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
腱損傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[臨床検査]	1	(14.3)	0		2	(22.2)	1	(10.0)	4	(11.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
抱合ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中ビリルビン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中クレアチニン増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中乳酸脱水素酵素増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
体重減少	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
体重増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
血中アルカリホスファターゼ増加	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[代謝および栄養障害]	1	(14.3)	0		1	(11.1)	2	(20.0)	4	(11.4)
食欲減退	1	(14.3)	0		1	(11.1)	0		2	(5.7)
糖尿病	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
鉄欠乏	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[筋骨格系および結合組織障害]	2	(28.6)	3	(33.3)	4	(44.4)	2	(20.0)	11	(31.4)
筋肉痛	1	(14.3)	3	(33.3)	2	(22.2)	0		6	(17.1)
関節痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
背部痛	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
側腹部痛	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
筋骨格痛	1	(14.3)	0		0		0		1	(2.9)
四肢痛	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
横紋筋融解症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
皮膚乳頭腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[神経系障害]	0		1	(11.1)	3	(33.3)	0		4	(11.4)
浮動性めまい	0		1	(11.1)	2	(22.2)	0		3	(8.6)
嗜眠	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[精神障害]	1	(14.3)	0		3	(33.3)	0		4	(11.4)
不眠症	1	(14.3)	0		2	(22.2)	0		3	(8.6)
不安	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
うつ病	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0		3	(33.3)	2	(22.2)	2	(20.0)	7	(20.0)
鼻出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
咳嗽	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
呼吸困難	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
口腔咽頭痛	0		1	(11.1)	0		1	(10.0)	2	(5.7)
湿性咳嗽	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
鼻漏	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 1.3.3-3 有害事象の発現状況（全期間、安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[皮膚および皮下組織障害]	0		5	(55.6)	6	(66.7)	2	(20.0)	13	(37.1)
蕁麻疹	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
点状出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
紫斑	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
そう痒症	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
発疹	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
脱毛症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
皮膚炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
多汗症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
痂皮	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
脂漏性皮膚炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[血管障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
潮紅	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-3.2.2

Table 1.3.3-4 副作用の発現状況（全期間、安全性解析対象集団）

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
疲労	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
[筋骨格系および結合組織障害]	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
筋肉痛	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
[神経系障害]	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
浮動性めまい	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-4.2.2

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

本治験で発現した重症度別有害事象の発現状況をTable 1.3.3-5、重症度別副作用の発現状況を5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2 に示した。

全体で、発現した有害事象で最も重い重症度が Grade 3 であった被験者が 15 名と最も多く、次いで Grade 2 が 13 名であった。

最も重い重症度が Grade 4 及び 5 であった事象は各 1 名で、3 μg/kg 群の 1 名に発現した「敗血症」が Grade 5、10 μg/kg 群の 1 名に発現した「輸血反応」が Grade 4 であった。

副作用は、すべて Grade 1 又は 2 であった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-6.2）。

Table 1.3.3-5　重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7 Grade					3 μg/kg N = 9 Grade					6 μg/kg N = 9 Grade					10 μg/kg N = 10 Grade					Total N = 35 Grade				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Subjects with any TEAE	0	4	3	0	0	2	3	1	0	1	0	4	5	0	0	0	2	6	1	0	2	13	15	1	1
[血液およびリンパ系障害]	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[耳および迷路障害]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	0	0	0
耳部腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
耳鳴	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
[内分泌障害]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
自己免疫性甲状腺炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
[眼障害]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0	0
白内障	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
結膜出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
遠視	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
網膜剥離	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
硝子体出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
黄斑線維症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[胃腸障害]	1	1	0	0	0	2	2	0	0	0	2	4	1	0	0	0	3	1	0	0	5	10	2	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0	0
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	3	0	0	0	0
歯肉出血	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0
口腔内出血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0
胃炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
腹痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
齲歯	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
鼠径ヘルニア	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
食道炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
埋伏歯	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
歯痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
[一般・全身障害および投与部位の状態]	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	3	2	0	0	0	0	2	0	0	0	6	6	0	0	0
疲労	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2	0	0	0	2	6	0	0	0
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
注射部位反応	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
発熱	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 1.3.3-5 重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	1 μg/kg N = 7 Grade					3 μg/kg N = 9 Grade					6 μg/kg N = 9 Grade					10 μg/kg N = 10 Grade					Total N = 35 Grade				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
[感染症および寄生虫症]	0	5	0	0	0	0	3	1	0	1	0	7	1	0	0	0	5	0	0	0	0	20	2	0	1
上気道感染	0	5	0	0	0	1	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	5	0	0	0	1	15	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
虫垂炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
歯肉炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
帯状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
麦粒腫	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
上咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
歯周炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
膿疱性皮疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ウイルス感染	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
口腔ヘルペス	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
[傷害、中毒および処置合併症]	0	0	3	0	0	1	0	0	0	0	1	0	2	0	0	0	1	2	1	0	2	1	7	1	0
輸血反応	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	6	1	0
挫傷	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0
処置による疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
眼の熱傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
腱損傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[臨床検査]	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	2	1	1	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
体重減少	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
体重増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[代謝および栄養障害]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	3	1	0	0
食欲減退	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
糖尿病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
鉄欠乏	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
[筋骨格系および結合組織障害]	1	1	0	0	0	2	1	0	0	0	0	3	1	0	0	1	1	0	0	0	4	6	1	0	0
筋肉痛	1	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	0
関節痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
背部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
側腹部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
筋骨格痛	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
四肢痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
皮膚乳頭腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
[神経系障害]	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3	0	0	0
浮動性めまい	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
嗜眠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 1.3.3-5 重症度別有害事象発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	1 µg/kg N = 7 Grade					3 µg/kg N = 9 Grade					6 µg/kg N = 9 Grade					10 µg/kg N = 10 Grade					Total N = 35 Grade				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
[精神障害]	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0
不眠症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0
不安	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
うつ病	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	2	0	0	0	1	0	1	0	0	2	4	1	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
呼吸困難	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0
湿性咳嗽	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
鼻漏	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[皮膚および皮下組織障害]	0	0	0	0	0	2	1	2	0	0	1	4	1	0	0	0	1	1	0	0	3	6	4	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1	0	0
点状出血	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	0	0
紫斑	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	0
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
脱毛症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
多汗症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
痂皮	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
[血管障害]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
潮紅	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-5.2

3）死亡に至った有害事象

本治験では、死亡に至った有害事象として、全体で 1 名（2.9%）に「敗血症」が発現した（5.3.5.2-1 Table 14.3.2-1.2）。本事象は 3 µg/kg 群で発現した事象で、治験薬との因果関係は否定された。詳細情報を以下に示した。なお、有害事象名として、括弧内に CRF 記載用語を記し、「併用薬」欄には有害事象発現時に投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記した。

（1）被験者番号：[redacted]

死亡に至った有害事象 ： 敗血症（SEPSIS）
投与群 ： 3 µg/kg 群
性別 ： [redacted]性
年齢 ： [redacted]歳
合併症 ： 食欲不振、鼻出血、全身脱力、頭痛、高鉄血症、肝機能検査値上昇、悪心、注射部位内出血、肋骨脊柱角圧痛、めまい、呼吸困難、排尿困難、脂肪肝、歯肉出血、ウイルス性肝炎（慢性 B 型肝炎）、鉄過剰、好中球減少性発熱、口内炎
既往歴 ： 菌血症、帯状疱疹
併用薬 ： beszyme (R)、cefepime、ceftriaxone sod、chlorhexidine 0.1%、chlorpheniramine、ciprofloxacin、codeine、cortisolu (R)、deferasirox、dexamethasone、lactulose syrup、domperidone maleate、metoclopramide、magnesium oxide、oseltamivir、tamipool (R)、yucla (R)
RBC Transfusion、Platelet Transfusion

経過	:	2014/04/15　AMG531 初回投与（3 µg/kg） 2014/05/07　AMG531 Week 4 の投与（3 µg/kg） 2014/05/10　「敗血症」が発現 2014/06/17　治験中止 2014/06/24　転帰確認（死亡、死亡日不明）
重篤と判断した理由	:	hospitalization and fatal
重症度	:	Grade 5
治験薬の処置	:	Not applicable
対策としてとられた処置	:	It was confirmed verbally subject took antibiotics but no specific drug information was given.
因果関係	:	Not related
医師コメント（narrative）	:	The Investigator stated that the subject's immune system was weak as she had bacteremia and febrile neutropenia (prior to the study medication administration); and considered sepsis as the primary cause of death.

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
neutropenic fever (発熱性好中球減少症) [血液およびリンパ系障害]	2014-04-21 7	NOT RELATED 3 Y	NOT APPLICABLE the subject received antibiotics.	2014-04-24 10 RECOVERED/RESOLVED
Oral hemorrhage (口腔内出血) [胃腸障害]	2014-04-18 4	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE platelet transfusion	2014-04-20 6 RECOVERED/RESOLVED
cough (咳嗽) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2014-04-15 1	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2014-04-17 3 RECOVERED/RESOLVED
constipation (便秘) [胃腸障害]	2014-04-17 3	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE medication	2014-04-23 9 RECOVERED/RESOLVED
dyspepsia (消化不良) [胃腸障害]	2014-04-21 7	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE administration of medication.	2014-04-21 7 RECOVERED/RESOLVED
cough (咳嗽) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2014-04-23 9	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2014-04-29 15 RECOVERED/RESOLVED
urticaria (蕁麻疹) [皮膚および皮下組織障害]	2014-04-24 10	NOT RELATED 3 N	NOT APPLICABLE administration of medication.	2014-04-24 10 RECOVERED/RESOLVED
myalgia (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2014-04-21 7	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	2014-04-29 15 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

4）その他の重篤な有害事象

本治験で発現したその他の重篤な有害事象をTable 1.3.3-6に示した。

本治験では、その他の重篤な有害事象が 3 µg/kg 群及び 6 µg/kg 群で各 2 名、10 µg/kg 群で 3 名に発現し、全体で 7 名（20.0%）に発現した。事象別では、3 µg/kg 群で「発熱性好中球減少症」及び「蜂巣炎」が各 1 名、6 µg/kg 群で「虫垂炎」が 1 名、「腱損傷」及び「黄斑線維症」が 1 名、10 µg/kg 群で「白内障」及び「網膜剥離」が 1 名、「鼡径ヘルニア」が 1 名、「輸血反応」が 1 名にそれぞれ発現した。

Table 1.3.3-6　その他の重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	1 ug/kg N = 7		3 ug/kg N = 9		6 ug/kg N = 9		10 ug/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	0		2	(22.2)	2	(22.2)	3	(30.0)	7	(20.0)
[血液およびリンパ系障害]	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
発熱性好中球減少症	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[眼障害]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
白内障	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
網膜剥離	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
黄斑線維症	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
[胃腸障害]	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
鼡径ヘルニア	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
[感染症および寄生虫症]	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
虫垂炎	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
蜂巣炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
[傷害、中毒および処置合併症]	0		0		1	(11.1)	1	(10.0)	2	(5.7)
腱損傷	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
輸血反応	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.2-2.2

各被験者で発現した重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。なお、有害事象名として、括弧内に CRF 記載用語を記し、「併用薬」欄には有害事象発現時に投与されていた薬剤（投与終了した薬剤を含む）を記した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名　：　虫垂炎（Acute appendicitis）
投与群　：　6 μg/kg 群
性別　：　[redacted]性
年齢　：　[redacted]歳
合併症　：　高血圧症、鉄過剰
既往歴　：　－
併用薬　：　Amlodipine、Deferasirox、Triazolam、chlorpheniramine
RBC Transfusion、Platelet Transfusion
経過　：　2014/04/28　AMG531 初回投与（6 μg/kg）
2014/05/26　AMG531 Week 5 の投与（6 μg/kg）
2014/05/29　「虫垂炎」が発現。同日、虫垂切除術を施行。
2014/06/01　転帰確認（回復／消失）
重篤と判断した理由　：　hospitalization
重症度　：　Grade 3
治験薬の処置　：　Not applicable
対策としてとられた処置　：　Appendectomy and concomitant medication
因果関係　：　Not related

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Insomnia (不眠症) [精神障害]	2014-04-28 1	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE concomitant medication.	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
abdominal pain (腹痛) [胃腸障害]	2014-05-26 29	NOT RELATED 3 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Dizziness (浮動性めまい) [神経系障害]	2014-04-28 1	PROBABLE 2 N	NOT APPLICABLE	2014-11-17 204 RECOVERED/RESOLVED
injection site pain (注射部位疼痛) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2014-04-28 1	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2014-11-17 204 RECOVERED/RESOLVED
Myalgia (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2014-04-30 3	POSSIBLE 2 N	NOT APPLICABLE	2014-11-17 204 RECOVERED/RESOLVED
Fatigue (疲労) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2014-04-30 3	POSSIBLE 2 N	NOT APPLICABLE	2014-11-17 204 RECOVERED/RESOLVED
Flushing (潮紅) [血管障害]	2014-05-02 5	UNLIKELY 1 N	NOT APPLICABLE	2014-11-17 204 RECOVERED/RESOLVED
urticaria (蕁麻疹) [皮膚および皮下組織障害]	2014-07-21 85	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE concomitant medication.	2014-07-21 85 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 網膜剥離（left recurred retinal detachment）
白内障（worsening cataract）

投与群 ： 10 μg/kg 群

性別 ： [redacted]性

年齢 ： [redacted]歳

合併症 ： 鼻出血、全身脱力、白内障、咳、左網膜剥離、点状出血（口腔）、

既往歴 ： 高度扁平上皮内病変手術、左股関節無腐性壊死、子宮頸がん検査にて高度扁平上皮内病変

併用薬 ： 「網膜剥離」の発現日前日まで
Chlorhexidine 0.1%、Cortisolu (R)、Cough syrup (R)、Epinephrine sol、Chlorpheniramine
RBC transfusion、Platelet transfusion
「網膜剥離」発現後、「白内障」発現日前日まで：
Ketorolac、Lorazepam、Moxifloxacin HCl、bearse (R)、cefazolin、cefdinir、levofloxacin、mydrin P (R)、prednisolone acetate

経過 ： 2014/04/15　AMG531 初回投与（10 μg/kg）
2014/09/02（Week 21）AMG531 増量（13 μg/kg）
2014/09/24　「網膜剥離」（左目網膜剥離再発）発現、入院。
2014/09/26　経毛様体扁平部硝子体切除術を施行。
2014/09/29　「網膜剥離」の転帰確認（回復／消失）、退院。
2014/11/11（Week 31）AMG531 増量（16 μg/kg）
2014/12/15　Grade 3 の「白内障」（白内障の悪化）発現、入院
2014/12/16　「白内障」の手術を施行。
2014/12/18　転帰確認（回復／消失）、退院。

重篤と判断した理由 ： いずれもの事象も hospitalization

重症度 ： いずれの事象も Grade 3

治験薬の処置 ： いずれの事象も Not applicable

対策としてとられた処置 ： 「網膜剥離」
Operation done on 26 SEP 2014 and receving the antibiotics treatment.

「白内障」
operation

因果関係 : いずれの事象も Not related

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
left vitreous hemorrhage (硝子体出血) [眼障害]	2014-09-16 155	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2014-09-24 163 RECOVERED/RESOLVED
operation site pain(left eye) (処置による疼痛) [傷害、中毒および処置合併症]	2014-09-26 165	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE administration medication	2014-09-26 165 RECOVERED/RESOLVED
operation site(left eye) pain (処置による疼痛) [傷害、中毒および処置合併症]	2014-12-16 246	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE administration medication	2014-12-17 247 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

（3）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 腱損傷（Injury of left middle finger extensor tendon）
黄斑線維症（worsening of thin epiretinal membrane）

投与群 : 6 μg/kg 群

性別 : [redacted]性

年齢 : [redacted]歳

合併症 : めまい、排尿障害、高脂血症、鉄過剰、骨粗鬆症、浮腫、夜間頻尿

既往歴 : 尿路感染、尿路結石症、急性腎盂腎炎

併用薬 : 「腱損傷」の発現日前日まで
Atorvastatin、Bearse(R)、Ciprofloxacin、Deferasirox、Dicamax、Flavoxate、Lorazepam、Megestrol、Nucleic acid、Phloroglucinol、Quetiapine、Risedronate、Soxinase Triple、acetaminophen、chlorpheniramine、ciprofloxacin、furosemide、magnesium oxide、phazyme、zolpidem
RBC transfusion、Platelet transfusion
「腱損傷」発現後、「黄斑線維症」発現日前日まで：
Acupan、Albis、Cefazedone、Cefradine、Ketorolac tromethamine、Lidocaine、Lopen、Otron、Propofol、Protescal、Sevorane

経過 : 2014/04/14 AMG531 初回投与（6 μg/kg）
2014/06/09（Week 10）AMG531 増量（10 μg/kg）
2014/07/07（Week 13）AMG531 増量（13 μg/kg）
2014/08/04（Week 17）AMG531 増量（16 μg/kg）
2015/01/12（Week 40）AMG53 増量（20 μg/kg）
2015/04/16 「腱損傷」（左中指伸筋腱の損傷）発現。患部に副木を当てた。
2015/05/08 入院、手術（左中指伸筋腱の整復、内固定、修復術）を施行。
2015/05/15 退院。
2015/06/19 「腱損傷」の転帰確認（回復／消失）回復
2015/07/06（Week 65）AMG531 減量（16 μg/kg）
2015/08/03（Week 69）AMG531 減量（13 μg/kg）
2015/08/31（Week 73）AMG531 減量（10 μg/kg）
2015/10/01（Week 77）AMG531 減量（6 μg/kg）
2015/10/26（Week 81）AMG531 減量（3 μg/kg）
2015/11/23（Week 85）AMG531 の投与を中断*
*以降は 2017/03/27（Week 155）まで投与せず。

2016/01/01 Grade 2 の「黄斑線維症」が発現。
2016/02/01 Grade 3「黄斑線維症」（黄斑線維症の悪化）が発現。
2016/05/18 入院加療となる。
2016/05/19 手術施行。
2016/05/20 転帰確認（軽快）、退院。

重篤と判断した理由 : いずれの事象も hospitalization
重症度 : いずれの事象も Grade 3
治験薬の処置 : いずれの事象も Not applicable
対策としてとられた処置 : 「腱損傷」
splint, operation (Left. middle finger extensor tendon reduction internal fixation and repair)
「黄斑線維症」
operation (Pars plana vitrectomy, epiretinal membrane and internal limiting membrane removal with plano les, poterior capsulectomy)、 medication (cyclosporin)
因果関係 : いずれの事象も Not related

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
insomnia (不眠症) [精神障害]	2014-05-30 47	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE concomitant supplyment	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Dyspepsia (消化不良) [胃腸障害]	2014-06-03 51	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE concomitant drug supplment	2015-12-31 627 RECOVERED/RESOLVED
gastric discomfort (腹部不快感) [胃腸障害]	2014-04-17 4	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE concomitant drug apply	2014-04-24 11 RECOVERED/RESOLVED
itching (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2014-04-22 9	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE concomitant drug apply	2014-05-19 36 RECOVERED/RESOLVED
skin eruptions (発疹) [皮膚および皮下組織障害]	2014-04-22 9	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2014-05-26 43 RECOVERED/RESOLVED
myalgia (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2014-06-01 49	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE concomitant drug supplyment	2015-07-15 458 RECOVERED/RESOLVED
sweating (多汗症) [皮膚および皮下組織障害]	2014-06-03 51	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
alopecia (脱毛症) [皮膚および皮下組織障害]	2014-06-26 74	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Bruise(Rt. Leg) (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2014-07-08 86	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2014-07-21 99 RECOVERED/RESOLVED
acute cystitis (膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	2014-07-24 102	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE con-med apply	2014-07-26 104 RECOVERED/RESOLVED
anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2014-07-22 100	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE con-med apply	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Depression (うつ病) [精神障害]	2015-01-13 275	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Myalgia (筋肉痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2015-09-24 529	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Itching (そう痒症) [皮膚および皮下組織障害]	2015-09-24 529	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2016-01-08 635 RECOVERED/RESOLVED
Thin epiretinal membrane (黄斑線維症) [眼障害]	2016-01-01 628	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Ophthalmalgia (眼痛) [眼障害]	2016-06-02 781	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
hip pain (関節痛) [筋骨格系および結合組織障害]	2016-11-07 939	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Bone Marrow aspiration site pain (処置による疼痛) [傷害、中毒および処置合併症]	2017-04-03 1086	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2017-04-10 1093 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

（4）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 単径ヘルニア（Worsening right indirect inguinal hernia）
投与群 ： 10 µg/kg 群
性別 ： [redacted]性
年齢 ： [redacted] 歳
合併症 ： 右間接単径ヘルニア
既往歴 ： －
併用薬 ： Influenza vaccine、Levofloxacin、Loperamide oxide、Lorazepam、Vitamin C
経過 ： 2014/08/14　AMG531 初回投与（10 µg/kg）
2015/03/10（Week 31）AMG531 増量（13 µg/kg）
2015/04/28（Week 38）AMG531 増量（16 µg/kg）
2015/11/10（Week 66）AMG531 減量（13 µg/kg）
2015/11/10　「単径ヘルニア」（右間接単径ヘルニアの悪化）発現、入院。
2015/11/11　右ヘルニア縫合を施行。転帰確認（回復／消失）。
2015/11/12　退院。
重篤と判断した理由 ： hospitalization
重症度 ： Grade 3
治験薬の処置 ： Not applicable
対策としてとられた処置 ： Right herniorrhaphy
因果関係 ： Not related

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2015-01-10 150	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-01-17 157 RECOVERED/RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Diarrhea (下痢) [胃腸障害]	2015-02-10 181	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE medication	2015-02-12 183 RECOVERED/RESOLVED
Left.subconjunctival ecchymosis (結膜出血) [眼障害]	2015-03-06 205	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2015-03-15 214 RECOVERED/RESOLVED
upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2016-02-29 565	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	2016-03-06 571 RECOVERED/RESOLVED
Hyperopia (遠視) [眼障害]	2016-10-18 797	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2016-12-30 870	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2017-01-01 872 RECOVERED/RESOLVED
Herpes zoster (left ear, left occipital area) (帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2017-04-03 964	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2017-05-02 993 RECOVERED/RESOLVED
Cellulitis (left ear, left occipital area) (蜂巣炎) [感染症および寄生虫症]	2017-04-03 964	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2017-05-02 993 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 蜂巣炎（Right forearm and thigh cellulitis/Left upper arm cellulitis）
投与群 ： 3 μg/kg 群
性別 ： [redacted]性
年齢 ： [redacted]歳
合併症 ： B 型肝炎表面抗原キャリア、めまい、全身脱力、歯肉出血、頭痛、鉄過剰、口内炎
既往歴 ： 甲状腺結節、口唇ヘルペス、子宮摘出
併用薬 ： 「蜂巣炎」（2015/02/14 発現）の発現日前日まで
Agrippal S1、chlorpheniramine
RBC transfusion、Platelet transfusion
「蜂巣炎」（2015/02/14 発現）の発現後、「蜂巣炎」（2015/06/11 発現）の発現日前日まで
Cefadroxil、Cefepime、Lorazepam、Metronidazole、Moxifloxacin、Ranitidine
経過 ： 2014/10/07　AMG531 初回投与（3 μg/kg）
2014/12/02（Week 9）AMG531 増量（6 μg/kg）
2014/12/30（Week 13）AMG531 増量（10 μg/kg）
2015/02/14　「蜂巣炎」（右前腕及び大腿部）発現、緊急治療室受診。
2015/02/17（Week 20）AMG531 休薬
2015/02/23（Week 21）AMG531 再開（10 μg/kg）
2015/02/28　退院。
2015/03/17（Week 24）AMG531 増量（13 μg/kg）
2015/03/25　転帰確認（回復／消失）。
2015/04/14（Week 28）AMG531 増量（16 μg/kg）
2015/05/12（Week 32）AMG531 増量（20 μg/kg）
2015/06/11　「蜂巣炎」（左前腕）発現。
2015/06/16　緊急治療室受診、Grade 3 の「蜂巣炎」と診断され、入院加療となった。
2015/06/26　転帰確認（未回復）、退院。

2015/06/30（Week 39）AMG531 投与（最終）（20 µg/kg）
2015/07/06　治験中止（同意撤回）
2015/08/24　「蜂巣炎」は継続（電話確認）。

重篤と判断した理由　：いずれも hospitalization
重症度　：いずれも Grade 3
治験薬の処置　：いずれも Not applicable
対策としてとられた処置　：いずれも medication
因果関係　：いずれも Not related

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
epistaxis (鼻出血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2014-11-11 36	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2014-11-11 36 RECOVERED/RESOLVED
purpura (紫斑) [皮膚および皮下組織障害]	2015-01-08 94	NOT RELATED 3 N	NOT APPLICABLE	2015-01-21 107 RECOVERED/RESOLVED
oral hemorrhage (口腔内出血) [胃腸障害]	2015-01-24 110	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-02-18 135 RECOVERED/RESOLVED
Epistaxis (鼻出血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2015-02-08 125	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	2015-02-14 131 RECOVERED/RESOLVED
Fever (発熱) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2015-02-08 125	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-02-18 135 RECOVERED/RESOLVED
Petechia (点状出血) [皮膚および皮下組織障害]	2015-03-06 151	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	2015-04-02 178 RECOVERED/RESOLVED
Epistaxis (鼻出血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2015-03-06 151	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	2015-03-10 155 RECOVERED/RESOLVED
Oral hemorrhage (口腔内出血) [胃腸障害]	2015-04-06 182	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-04-07 183 RECOVERED/RESOLVED
Purpura (紫斑) [皮膚および皮下組織障害]	2015-04-17 193	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Oral hemorrhage (口腔内出血) [胃腸障害]	2015-04-24 200	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Epistaxis (鼻出血) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2015-04-24 200	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-04-27 203 RECOVERED/RESOLVED
Petechia (点状出血) [皮膚および皮下組織障害]	2015-04-24 200	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Sore throat (口腔咽頭痛) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2015-06-11 248	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2015-07-05 272 RECOVERED/RESOLVED
Rhinorrhea (鼻漏) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2015-06-16 253	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-06-16 253 RECOVERED/RESOLVED
Sputum (湿性咳嗽) [呼吸器、胸郭および縦隔障害]	2015-06-16 253	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-06-16 253 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

（5）被験者番号：[redacted]

有害事象名 ： 輸血反応（Transfusion reaction）
投与群 ： 10 µg/kg 群
性別 ： [redacted]性
年齢 ： [redacted]歳
合併症 ： 鉄過剰
既往歴 ： 食欲不振、リンパ浮腫、子宮腫瘤、脳梗塞、蜂巣炎、蕁麻疹
併用薬 ： Aceclofenac、Actifed (R)、Augmex Duo、Chlorhexidine、Chlorpheniramine、Cortisolu、Cough syrup (R)、Deferasirox、Lactulose syrup、Lorazepam、Magnesium oxide、Ranitidine、Sencodyl
RBC transfusion、Platelet transfusion
経過 ： 2014/11/28　AMG531 初回投与（10 µg/kg）
2015/04/03（Week 19）AMG531 増量（13 µg/kg）
2015/06/05（Week 28）AMG531 増量（16 µg/kg）
2015/09/17（Week 43）AMG531 増量（20 µg/kg）
2016/02/11（Week 64）AMG531 投与（最終）（20 µg/kg）
2016/02/18　「輸血反応」（Grade 4）発現。
入院加療し、同日に転帰確認（回復／消失）。
2016/02/19　治験中止（原疾患の進行を含む有害事象のため）
2016/02/20　退院。
重篤と判断した理由 ： hospitalization
重症度 ： Grade 4
治験薬の処置 ： Drug withdrawn
対策としてとられた処置 ： admission
因果関係 ： Not related

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity Seriousness	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Constipation (便秘) [胃腸障害]	2015-01-03 37	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE medication	2015-01-13 47 RECOVERED/RESOLVED
Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2015-02-02 67	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE medication	2015-02-10 75 RECOVERED/RESOLVED
Constipation (便秘) [胃腸障害]	2015-01-25 59	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE medication	2015-02-27 92 RECOVERED/RESOLVED
Gum bleeding (歯肉出血) [胃腸障害]	2015-10-28 335	NOT RELATED 1 N	NOT APPLICABLE	2015-10-30 337 RECOVERED/RESOLVED
Right buccal area inflammation (口内炎) [胃腸障害]	2016-01-26 425	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE medication	2016-02-05 435 RECOVERED/RESOLVED
Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2016-03-01 460	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	2016-03-11 470 RECOVERED/RESOLVED
Tinnitus (耳鳴) [耳および迷路障害]	2016-02-20 450	NOT RELATED 2 N	NOT APPLICABLE	NOT RECOVERED/NOT RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) − (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Seriousness; Y: Yes; N: No
Source: 5.3.5.2-1 Listing 16 2.7-1.2

5）他の重要な有害事象

本治験では、他の重要な有害事象は発現しなかった。

6）注目すべき有害事象

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、過敏症関連事象について評価した。

血栓塞栓症関連事象

血栓塞栓症関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（すべて狭域）を用いた検索を実施した。

- 「動脈の塞栓および血栓」（SMQ）
- 「静脈の塞栓および血栓」（SMQ）
- 「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」（SMQ）

その結果、本治験では血栓塞栓症関連事象は認められなかった。

血液悪性腫瘍関連事象

血液悪性腫瘍関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（広域）を用いた検索を実施した。

- 「血液学的悪性腫瘍」（SMQ）

その結果、本治験では血液悪性腫瘍関連事象は認められなかった。

血小板減少症関連事象

血小板減少症として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（広域）を用いた検索を実施した。

- 「造血障害による血小板減少症」（SMQ）

その結果、本治験では血小板減少症関連事象は認められなかった。

出血関連事象

出血関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ を用いた検索を実施した。

- 「出血関連臨床検査用語」（SMQ）
- 「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（SMQ）

出血関連事象の有害事象をTable 1.3.3-7に示した。出血関連事象の有害事象は全体で 14 名（40.0%）に認められた。投与群別では、1 μg/kg 群（N=7）で 1 名（14.3%）、3 μg/kg 群（N=9）及び 6 μg/kg 群（N=9）で各 4 名（いずれも 44.4%）、10 μg/kg 群（N=10）で 5 名（50.0%）であった。全体で 3 名以上に認められた事象は、「鼻出血」、「歯肉出血」、「口腔内出血」、「点状出血」、「紫斑」（各 3 名、8.6%）であった。出血関連事象の副作用は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-20.2）。

Table 1.3.3-7 出血関連事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Haemorrhages	1	(14.3)	4	(44.4)	4	(44.4)	5	(50.0)	14	(40.0)
鼻出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
歯肉出血	1	(14.3)	0		1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
口腔内出血	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
点状出血	0		1	(11.1)	1	(11.1)	1	(10.0)	3	(8.6)
紫斑	0		2	(22.2)	1	(11.1)	0		3	(8.6)
挫傷	0		1	(11.1)	1	(11.1)	0		2	(5.7)
結膜出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)
注射部位内出血	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
硝子体出血	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-19.2

過敏症関連事象

過敏症関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（狭域）を用いた検索を実施した。

- 「過敏症」（SMQ）

過敏症関連事象の有害事象をTable 1.3.3-8に示した。過敏症関連事象の有害事象は全体で 9 名（25.7%）に認められた。投与群別では、3 µg/kg 群（N=9）で 3 名（33.3%）、6 µg/kg 群（N=9）で 5 名（55.6%）、10 µg/kg 群（N=10）で 1 名（10.0%）に発現した。全体で 2 名以上に認められた事象は、「蕁麻疹」が 4 名（11.4%）、「発疹」が 2 名（5.7%）であった。過敏症関連事象の副作用は認められなかった（5.3.5.2-1 Table 14.3.1-22.2）。

Table 1.3.3-8 過敏症関連事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT	1 µg/kg N = 7		3 µg/kg N = 9		6 µg/kg N = 9		10 µg/kg N = 10		Total N = 35	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Hypersensitivity	0		3	(33.3)	5	(55.6)	1	(10.0)	9	(25.7)
蕁麻疹	0		2	(22.2)	2	(22.2)	0		4	(11.4)
発疹	0		0		2	(22.2)	0		2	(5.7)
皮膚炎	0		1	(11.1)	0		0		1	(2.9)
湿疹	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
顔面浮腫	0		0		1	(11.1)	0		1	(2.9)
膿疱性皮疹	0		0		0		1	(10.0)	1	(2.9)

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-1 Table 14.3.1-21.2

7）臨床検査及びバイタルサイン

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。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、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）、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。

8）抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体

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。

9）急性骨髄性白血病（AML）又は骨髄異形成症候群（MDS）への移行

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、これらの被験者では AMG531 初回投与後、約 3 年後に調査された。本治験では、AML 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）。

1.4 結論

本治験では、免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する AA 患者に対し、AMG531 1、3、6 又は 10 µg/kg を週 1 回 SC 投与したときの AMG531 の有効性と安全性を検討した。その結果、すべての投与群で、初期用量評価期～長期投与期までの安全性及び忍容性が示された。固定用量で実施した初期用量評価期では、他の群と比較して AMG531 10 µg/kg 群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した。このことから、10 µg/kg を次相の推奨治療用量と判断した。初期用量評価期間中の AMG531 の薬物動態の検討では、AMG531 の薬物動態はほぼ線形であることが示された。

2 免疫抑制療法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（AA）患者を対象としたAMG531の第II/III相国際共同非盲検個体内用量調整試験（試験番号：531-002）（5.3.5.2-2）

2.1 試験方法の概略

項目	内容
試験標題名	免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者を対象としたAMG531 の第 II/III 相臨床試験
実施国（施設数）	日本（16）、韓国（2）
治験期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～実施中（カットオフ日：2018 年 6 月 5 日）
治験の目的	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及び韓国の AA 患者を対象に、AMG531 を初期用量 10 μg/kg、最低用量 5 μg/kg、最高用量 20 μg/kg として週 1 回反復皮下投与したときの AMG531 の有効性を、血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を指標として検討する。また、AMG531 を反復投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。
開発フェーズ	第 II/III 相試験
試験方法	本治験は、日本及び韓国の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 AA 患者を対象に、国際共同非盲検個体内用量調整第 II/III 相臨床試験として実施した。治験責任医師等は、文書による同意を取得した AA 患者を対象に、事前検査を実施し、適格と判断された被験者を治験に登録したのち、治験薬の投与を開始した。文書による同意から投与開始までは 8 週間以内とした。AMG531 の投与量は開始用量を 10 μg/kg とし、最初の 4 週間は用量を固定した。その後用量調整基準に従って適宜増減した。 投与期間中に、被験者は週 1 回治験実施医療機関に来院し、AMG531 の皮下投与及び規定の検査を受けた。投与期間は 52 週間とした。追跡期間では、投与期間終了 1 週間後に投与期間終了時検査を、投与期間終了時検査の 3 週間後（投与期間終了 4 週間後）に追跡期間終了時検査を行うこととした。 AMG531 投与期間を完了した被験者は、延長投与期間に参加することができることとした。治験責任医師等は、延長投与期間での投与を希望する被験者から文書による同意（延長投与期間参加に関する同意）を取得することとした。延長投与期間は、治験実施国での AA に対する製造販売承認日又は 20[redacted]年[redacted]月末日のいずれか早い日までとした。延長投与期間終了後に延長投与後追跡期間を設定した。
被験者数	**計画時** 治験薬投与被験者として 27 名（日本 20 名、韓国 7 名） （薬物動態については、Intensive PK group として 10 名（日韓各 5 名）、Trough PK group として 17 名（日本 15 名及び韓国 2 名）） **設定根拠** 目標被験者数は、実施可能性を考慮して、531-002 試験に登録可能な日本で 20 名、韓国で 7 名の計 27 名とした。なお、目標被験者数 27 名では、主要評価項目である血液学的反応の割合が 40%であると期待できるとき、95%CI の下限が閾値割合 15%を上回る確率は、80%以上となる。 血液学的反応の期待割合は、本剤と同様の TPO 受容体作動薬であるエルトロンボパグの治療抵抗性 AA を対象とした治験での血液学的反応割合が 40%であったことから、40%と設定した。なお、531-KR001 試験では、10 μg/kg 群における Week 27 時点の血液学的反応割合は 50%（10 名中 5 名）であった（Week 27

項目	内容
	まで到達していない被験者も含まれるデータクリーニング済みの未固定データ）が、エルトロンボパグの血液学的反応割合 40%（43 中 17 名）に比べると被験者数が少ないことから、血液学的反応割合の推定精度がより高いと考えられるエルトロンボパグの結果を参考とした。また、閾値割合は、531-KR001 試験の最低用量群である 1 μg/kg 群の初期用量評価期終了時点（Week 9）における血液学的反応割合である 14.3%（7 名中 1 名）を参考に 15%と設定した。 また、Intensive PK group は、頻回採血が実施可能と考えられる最大の被験者数として日本で 5 名、韓国でも同数の 5 名とし、残りの被験者は反復投与時の AMG531 のトラフ濃度を確認するために Trough PK group とすることとした。 **解析時** FAS：31 名（日本 24 名、韓国 7 名） PPS：26 名（日本 20 名、韓国 6 名） 安全性解析対象集団：31 名（日本 24 名、韓国 7 名） 薬物動態解析対象集団：31 名（日本 24 名、韓国 7 名） Intensive PK group：13 名（日本 8 名、韓国 5 名） Trough PK group：18 名（日本 16 名、韓国 2 名）
対象被験者	**対象** 本治験は、20 歳以上の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 患者を対象とした。主な選択基準は、以下のとおりとした。 • 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 • 血小板数が 30×10^9/L 以下の血小板減少症の患者
使用薬剤	AMG531: Lot No. VA005A、VA005B、VA006A、VA007A、VA008A
用法・用量、投与期間	**用法・用量、投与期間** AMG531 は週 1 回皮下投与した。 開始用量は 10 μg/kg とし、4 週経過後は血小板反応及び血球数を参考に 5～20 μg/kg の範囲で適宜増減した。 AMG531 を投与期間として 52 週間投与した。投与後 4 週間の追跡期間を終了した被験者については、延長投与期間で AMG531 の投与を継続することも可とした。延長投与期間は、治験実施国での AA に対する製造販売承認日又は 2020 年 6 月末日のいずれか早い日までとした。
評価項目	**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、赤血球反応及び好中球反応のいずれか）を示した被験者の割合 **副次的評価項目** • 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 • 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 • 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 濃度及び好中球数 • 血液学的反応を示した期間 • GIMEMA の出血指標の変化

項目	内容
	安全性 • 有害事象及び副作用 • 臨床検査値 • バイタルサイン • 12 誘導心電図 • 骨髄の細胞密度及び Bone Marrow Pathology（2nd edition）で示されているレチクリン Grade の変化 • AML 及び／又は MDS への移行割合 **薬物動態** • 血清中 AMG531 濃度 • 薬物動態パラメータ **免疫原性** • 抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体の産生
統計手法	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。 **有効性** 主要評価項目 • Week 27 時点に血液学的反応として血小板反応、赤血球反応及び好中球反応のいずれかを示した被験者数及びその割合を算出した。また、Clopper-pearson の 95%CI を算出し、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、中央値の 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 週間に血小板輸血を実施していた被験者を対象に、血小板輸血の減少及び離脱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、中央値の 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 **安全性** すべての有害事象は電子症例報告書記載用語をもとに MedDRA version 20.1 の LLT に読み替え、対応する PT 及び SOC とともに示した。すべての有害事象を対象として、有害事象の有無及び内容別の発現割合を集計した。内容別の発現割合の集計では、MedDRA の PT、SOC 別に行った。 有害事象と治験薬との因果関係は、「関連なし」、「どちらとも言えない」、「関連あり」の 3 段階で判定し、「関連あり」、「どちらとも言えない」と判定された有害事象を副作用と定義した。 また、転帰が「死亡」の有害事象を「死亡に至った有害事象」、転帰が「死亡」

項目	内容
	以外の重篤な有害事象を「その他の重篤な有害事象」、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」と定義した。 有害事象及び副作用の発現被験者数は、同一被験者で同一 SOC、同一 PT の有害事象又は副作用が複数件観察されたとしても集計では 1 名にまとめた。その際に、重症度別の集計では、重症度が最も重いものを採用した。 臨床検査値、バイタルサイン等の計量値項目は測定結果及びベースラインからの変化量を基本統計量で要約した。 抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体はベースライン値と各測定時点の変化を、シフト表に示した。 **薬物動態** 血清中 AMG531 濃度は、採血時点ごとの基本統計量を示した。また、Intensive PK group を対象に、薬物動態パラメータ（t_{max}、C_{max}、AUC 等）を被験者ごとに算出し、基本統計量を示した。

2.2 治験対象被験者

1）被験者の内訳

本治験の被験者の内訳をTable 2.2-1に示した。

本治験では、AA 患者 46 名（日本 39 名、韓国 7 名）より同意を取得した。このうち 15 名は不適格とされたか、又は脱落となり、31 名（日本 24 名、韓国 7 名）が治験に登録された。治験に登録された被験者 31 名全員に AMG531 が投与された。

カットオフ時点（2018 年 6 月 5 日時点）で 31 名中 28 名が Week 27 の検査を完了し、3 名が Week 27 以前に治験を中止した。Week 27 以降、Week 53 までに 1 名が治験を中止し、27 名が Week 53 の評価を完了した。

Table 2.2-1 被験者の内訳

	Japan		Korea		Total	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Consented	39		7		46	
Ineligible/dropout	15		0		15	
Enrolled	24		7		31	
Discontinued before first investigational product	0		0		0	
Received investigational product	24	(100.0)	7	(100.0)	31	(100.0)
Discontinued	4	(16.7)	0		4	(12.9)
Reason for discontinuation						
No hematologic response	4				4	
Discontinuation by study period						
≥Week 1 to ≤ Week 27 (≥ Day 1 to ≤ Day 183)	3		0		3	
> Week 27 to ≤ Week 53 (> Day 183 to ≤ Day 365)	1		0		1	
> Week 53 (> Day 365)	0		0		0	
Completed	20	(83.3)	7	(100.0)	27	(87.1)
Completion by study period						
≥ Week 27 (≥ Day 183)	21		7		28	
≥ Week 53 (≥ Day 365)	20		7		27	

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

2）人口統計学的特性及び他の基準値

本治験の FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団（いずれも同一集団）の被験者背景をTable 2.2-2に示した。

全被験者 31 名のうち、女性は 22 名（71.0%）であり、男性（9 名、29.0%）よりも多かった。年齢はほとんどの被験者（28 名、90.3%）が 65 歳未満であった。AA の重症度が Stage 3 以下の被験者は 18 名（58.1%）、Stage 4 以上の被験者は 13 名（41.9%）とほぼ同数であった。すべての被験者は AA に対する治療を受けたことがあり、ほとんどが ATG（22 名、71.0%）又は CsA（30 名、96.8%）の投与を受けていた。更に、AMG531 の投与開始時点で、20 名（64.5%）が CsA 又はタンパク同化ステロイドの投与を受けていた。

Table 2.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団）

Parameter (unit)		Japan N=24	Korea N=7	Total N=31
Sex	Female	18 (75.0%)	4 (57.1%)	22 (71.0%)
	Male	6 (25.0%)	3 (42.9%)	9 (29.0%)
Age (yrs)	n	24	7	31
	Mean	47.6	38.4	45.5
	SD	14.1	14.7	14.5
	Min	28	20	20
	Median	47.5	45.0	46.0
	Max	78	57	78
	< 65	21 (87.5%)	7 (100.0%)	28 (90.3%)
	≥ 65	3 (12.5%)	0	3 (9.7%)
Weight (kg)	n	24	7	31
	Mean	61.32	64.21	61.97
	SD	12.98	6.90	11.84
	Min	46.5	51.7	46.5
	Median	58.50	62.40	61.10
	Max	89.7	71.0	89.7
BMI (kg/m^2)	n	24	7	31
	Mean	23.30	23.84	23.42
	SD	4.35	3.82	4.18
	Min	18.2	20.0	18.2
	Median	21.85	23.40	21.90
	Max	35.2	31.5	35.2
Baseline platelet count ($10^9/L$)	n	24	7	31
	Mean	14.2	13.0	13.9
	SD	6.1	5.8	5.9
	Min	4	6	4
	Median	14.0	12.0	14.0
	Max	28	20	28
	< 15	13 (54.2%)	4 (57.1%)	17 (54.8%)
	≥ 15	11 (45.8%)	3 (42.9%)	14 (45.2%)
Baseline hemoglobin concentration (g/dL)	n	16	6	22
	Mean	7.69	7.13	7.54
	SD	1.93	2.02	1.92
	Min	4.6	5.8	4.6
	Median	7.60	6.45	7.05
	Max	12.8	11.2	12.8
Baseline neutrophil count ($10^9/L$)	n	24	7	31
	Mean	1.0242	0.7113	0.9535
	SD	0.5448	0.2829	0.5111
	Min	0.202	0.224	0.202
	Median	0.9655	0.8260	0.8670
	Max	2.133	1.091	2.133

Table 2.2-2 人口統計学的特性及び他の基準値（FAS、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団） (Continued)

Parameter (unit)		Japan N=24	Korea N=7	Total N=31
AA Severity	1	0	0	0
	2	7 (29.2%)	1 (14.3%)	8 (25.8%)
	3	6 (25.0%)	4 (57.1%)	10 (32.3%)
	4	7 (29.2%)	2 (28.6%)	9 (29.0%)
	5	4 (16.7%)	0	4 (12.9%)
	≤ 3	13 (54.2%)	5 (71.4%)	18 (58.1%)
	≥ 4	11 (45.8%)	2 (28.6%)	13 (41.9%)
AA treatment history	Yes	24 (100.0%)	7 (100.0%)	31 (100.0%)
	No	0	0	0
AA treatment classification				
ATG	Yes	17 (70.8%)	5 (71.4%)	22 (71.0%)
	No	7 (29.2%)	2 (28.6%)	9 (29.0%)
Ciclosporin	Yes	23 (95.8%)	7 (100.0%)	30 (96.8%)
	No	1 (4.2%)	0	1 (3.2%)
Anabolic Steroid	Yes	17 (70.8%)	4 (57.1%)	21 (67.7%)
	No	7 (29.2%)	3 (42.9%)	10 (32.3%)
Other	Yes	8 (33.3%)	3 (42.9%)	11 (35.5%)
	No	16 (66.7%)	4 (57.1%)	20 (64.5%)
the number of ATG	n	17	5	22
	Mean	1.2	1.2	1.2
	SD	0.6	0.4	0.5
	Min	1	1	1
	Median	1.0	1.0	1.0
	Max	3	2	3
time from last ATG	n	16	5	21
(months from end of last ATG to Day1)	Mean	48.03	80.10	55.67
	SD	42.91	56.80	47.14
	Min	6.8	30.5	6.8
	Median	36.05	83.20	42.40
	Max	155.1	170.1	170.1
Platelet transfusion (Y/N)	Yes	12 (50.0%)	3 (42.9%)	15 (48.4%)
	No	12 (50.0%)	4 (57.1%)	16 (51.6%)
RBC transfusion (Y/N)	Yes	14 (58.3%)	6 (85.7%)	20 (64.5%)
	No	10 (41.7%)	1 (14.3%)	11 (35.5%)
Ciclosporin and/or Anabolic at Day 1	Yes	19 (79.2%)	1 (14.3%)	20 (64.5%)
	No	5 (20.8%)	6 (85.7%)	11 (35.5%)
ECOG PS at screening	0	17 (70.8%)	3 (42.9%)	20 (64.5%)
	1	7 (29.2%)	4 (57.1%)	11 (35.5%)
	2	0	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

2.3 試験結果

本文書では、カットオフ時点（2018 年 6 月 5 日）までに得られた結果を示した。カットオフ時点までに、すべての被験者（Week 53 以前の中止を含む）が有効性に関する主要な評価時点である Week 27 の評価及び Week 53 までの評価が終了した。安全性では、すべての被験者の Week 56 まで（途中で中止した被験者では中止まで）の成績をまとめた。

2.3.1 有効性

2.3.1.1 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）が得られた被験者の割合を、Table 2.3.1.1-1に示した。全体で 31 名中 26 名（83.9%、95%CI: 66.3, 94.5）に血液学的反応が認められた。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。

Table 2.3.1.1-1 Week 27 時点に血液学的反応が得られた被験者の割合（FAS）

	Japan N = 24	Korea N = 7	Total N = 31
Hematological Response			
Number of responders	19	7	26
Response rate (%)	79.2	100.0	83.9
(95%CI)	(57.8,92.9)	(59.0,100.0)	(66.3,94.5)

N, Number of subject in FAS; 95%CI, 95% confidence interval.
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

国別の Week 27 時点に血液学的反応が得られた被験者の割合は、日本では 24 名中 19 名（79.2%、95%CI：57.8, 92.9）であり、韓国では 7 名中 7 名（100.0%、95%CI：59.0, 100.0）であった。両者の 95%CI は重なっており、血液学的反応が得られた被験者割合は同様であると考えらえた。

また、サブグループ解析として、年齢別（65 歳未満、65 歳以上）、性別（男性、女性）、ベースラインの血小板数別（15×10^9/L 未満、15×10^9/L 以上）、AA の重症度別（3 以下、4 以上）、ATG の使用歴別（有、無）、タンパク同化ステロイド使用歴別（有、無）、投与開始時（Day 1）での CsA 及び／又はタンパク同化ステロイドの使用別（有、無）の解析を行った。いずれも、サブグループ間で顕著な差は認められなかった。

2.3.1.2 副次評価項目

1）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

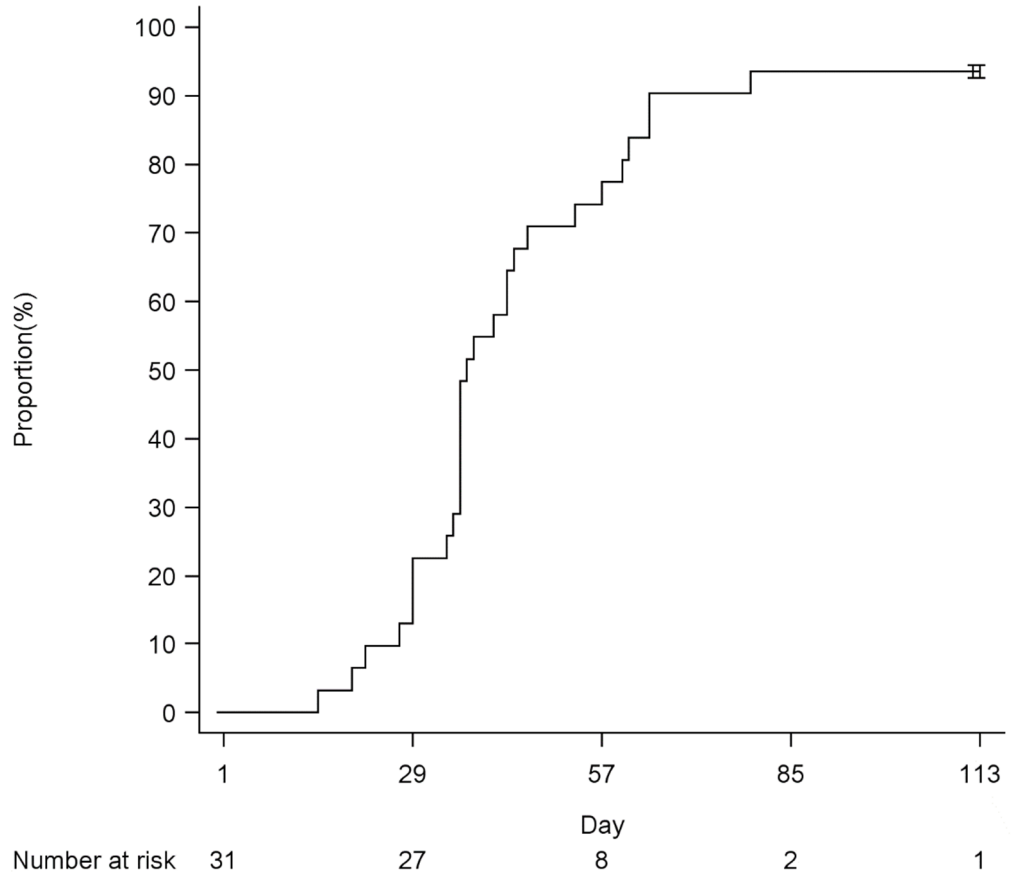
Week 53 時点に血液学的反応を示した被験者は 31 名中 25 名で、その割合は 80.6%（95%CI: 62.5, 92.5）であった。

2）治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間は、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。また、カットオフ時点又は中止時点までに血液学的反応を示さなかった被験者は、中止又は Week 53 のうちいずれか早い日で打切りとした。

治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間の Kaplan-Meier プロットをFigure 2.3.1.2-1に示した。カットオフ時点では、Kaplan-Meier 法で推定された中央値（95%CI）は 37 日（36, 44 日）であった。

Figure 2.3.1.2-1　治験薬投与開始から血液学的反応を示すまでの期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）



Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-1.1

3）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

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 1～27 の期間で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 12 名（80.0%）であった。また、Week 27 及び Week 53 までに、Week 27 以降で新た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認められなかった。

4）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

Week 27 及び Week 53 時点で血小板反応、赤血球反応又は好中球反応を示した被験者の割合をTable 2.3.1.2-1に示した。Week 27 時点では、全被験者 31 名のうち、血小板反応が 20 名（64.5%）、赤血球反応が 23 名（74.2%）、好中球反応が 12 名（38.7%）に認められた。また、Week 53 時点では、血小板反応が 20 名（64.5%）、赤血球反応が 21 名（67.7%）、好中球反応が 15 名（48.4%）に認められた。

Table 2.3.1.2-1 Week 27 及び 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）

			Japan N = 24	Korea N = 7	Total N = 31
Platelet Response	Week 27	Number of responders	16	4	20
		Response rate (%)	66.7	57.1	64.5
		(95%CI)	(44.7, 84.4)	(18.4, 90.1)	(45.4, 80.8)
	Week 53	Number of responders	16	4	20
		Response rate (%)	66.7	57.1	64.5
		(95%CI)	(44.7, 84.4)	(18.4, 90.1)	(45.4, 80.8)
Erythroid Response	Week 27	Number of responders	18	5	23
		Response rate (%)	75.0	71.4	74.2
		(95%CI)	(53.3, 90.2)	(29.0, 96.3)	(55.4, 88.1)
	Week 53	Number of responders	16	5	21
		Response rate (%)	66.7	71.4	67.7
		(95%CI)	(44.7, 84.4)	(29.0, 96.3)	(48.6, 83.3)
Neutrophil Response	Week 27	Number of responders	7	5	12
		Response rate (%)	29.2	71.4	38.7
		(95%CI)	(12.6, 51.1)	(29.0, 96.3)	(21.8, 57.8)
	Week 53	Number of responders	11	4	15
		Response rate (%)	45.8	57.1	48.4
		(95%CI)	(25.6, 67.2)	(18.4, 90.1)	(30.2, 66.9)

Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.1-5.1

Week 27 及び Week 53 時点で三血球系反応を示した被験者数及びその割合をTable 2.3.1.2-2に示した。

Week 27 時点では 31 名中 8 名（25.8%）、Week 53 時点では 12 名（38.7%）に三血球反応が認められた。

Table 2.3.1.2-2 Week 27 及び Week 53 時点で三血球系反応を示した被験者の割合（FAS）

		Japan N = 24	Korea N = 7	Total N = 31
Tri-lineage response	Week 27			
Number of responders		5	3	8
Response rate (%)		20.8	42.9	25.8
(95%CI)		(7.1, 42.2)	(9.9, 81.6)	(11.9, 44.6)
Tri-lineage response	Week 53			
Number of responders		8	4	12
Response rate (%)		33.3	57.1	38.7
(95%CI)		(15.6, 55.3)	(18.4, 90.1)	(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

2.3.1.3 その他の評価項目

1）血小板数、Hb 濃度、好中球数

血小板数、Hb 濃度、好中球数の平均値は、AMG531 の投与開始後 Week 10～15 にかけて、ベースラインと比べて上昇した。その後、追跡期間終了時までほぼ一定の推移を示した。血小板数はベースライン値が 13.9±5.9×10^9/L（平均値±標準偏差、以下同様）であったのに対し、最大で 53.1±44.2×10^9/L（Week 48、ベースラインから 307.31%増大）まで上昇した。Hb 濃度はベー

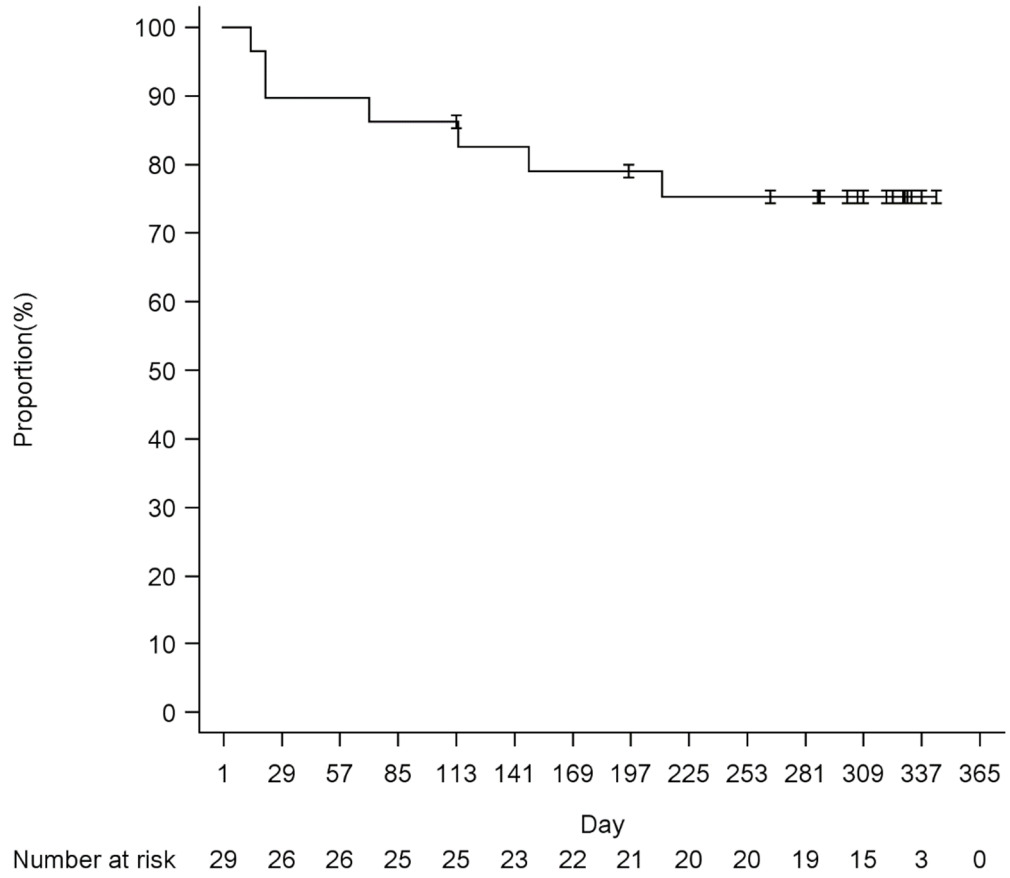
スライン値が 7.54±1.92 g/dL であったのに対し、最大で 11.56±2.20 g/dL（Week 49、ベースラインから 66.29%増大）まで上昇した。好中球数はベースライン値が 0.9535±0.5111×10^9/L であったのに対し、最大で 1.9927±1.1843×10^9/L（Week 49、ベースラインから 155.28%増大）まで上昇した。

2）血液学的反応を示した期間

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た。また、中止又は Week 53 までのうちいずれか早い日で打切りとした。

血液学的反応を示した期間の Kaplan-Meier プロットをFigure 2.3.1.3-1に示した。カットオフ時点では、Kaplan-Meier 法による中央値は推定できなかった。血液学的反応を示した期間は、14 日～344 日の範囲であった。

Figure 2.3.1.3-1　血液学的反応を示した期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）



Duration of hematological response by Week 53 is defined as the maximum of the duration of hematological response for each subject by Week 53.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.1-4.1

3）GIMEMA の出血指標の変化

本治験のベースラインでの 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（5.3.5.2-2 Table 14.2.1-10.1）。

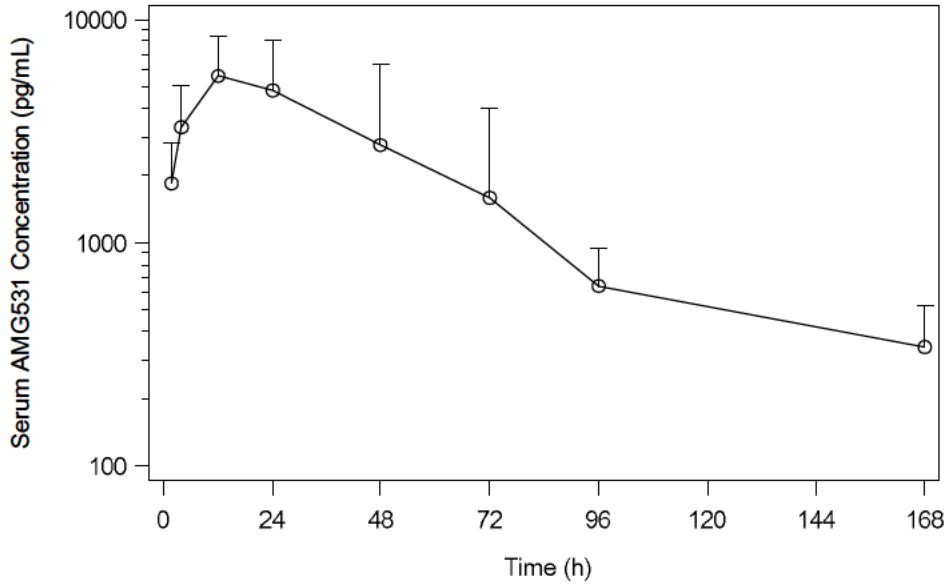
2.3.2 薬物動態

AMG531 10 µg/kgを皮下投与したときの、Week 1及びWeek 4の血清中濃度推移をFigure 2.3.2-1に示した。また、Week 1 及び Week 4 での薬物動態パラメータを、それぞれTable 2.3.2-1及びTable 2.3.2-2に示した。

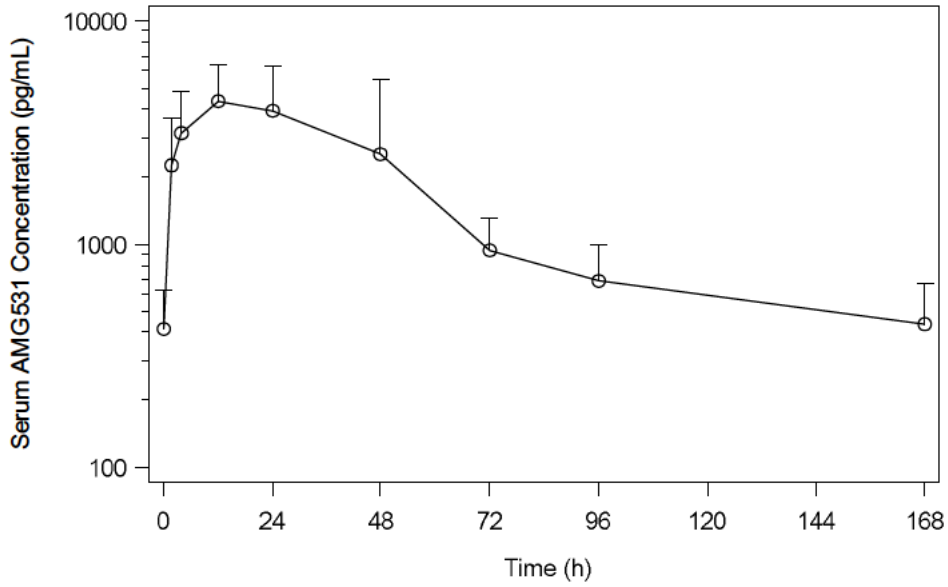
Week 1 の結果から、AMG531 は投与後 11.60 時間（t_{max}、中央値）に C_{max} を示し、そのときの濃度は 6180±3640 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）であった。また、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ、305000±226000 pg·h/mL 及び 285000±147000 pg·h/mL であった。Week 4 の AMG531 の血清中濃度推移は、Week 1 と同様の推移を示し、Week 1 に対する Week 4 の比の平均値は、C_{max}、AUC_{0-t}、C_{trough} のいずれでも 0.9～1.3 の範囲であった。

Figure 2.3.2-1 AMG531 を 10 µg/kg 皮下投与したときの血清中濃度推移（平均値+標準偏差）（薬物動態解析対象集団（Intensive PK Group））

Week 1



Week 4



Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-1, Figure 14.2.2-3

Table 2.3.2-1 AMG531 を皮下投与後の薬物動態パラメータ（Week 1）（薬物動態解析対象集団（Intensive PK Group））

Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)
n	13	13	13	12	12	12	12	12
Mean	13.89	6180	305000	285000	4100	44.4	65.1	67.8
SD	10.48	3640	226000	147000	2060	21.8	18.2	16.3
CV(%)	75.4	58.9	74.1	51.7	50.2	49.0	27.9	24.1
Min	3.87	2080	110000	121000	916	18.0	35.2	46.9
Median	11.60	5070	215000	238000	3610	42.1	61.4	67.8
Max	48.02	14000	931000	554000	7930	82.9	92.7	91.9
Geo Mean	11.98	5270	251000	253000	3580	39.6	62.7	65.9

n, Number of subjects used to calculate descriptive statistics; Geo Mean, Geometric Mean.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.2-4

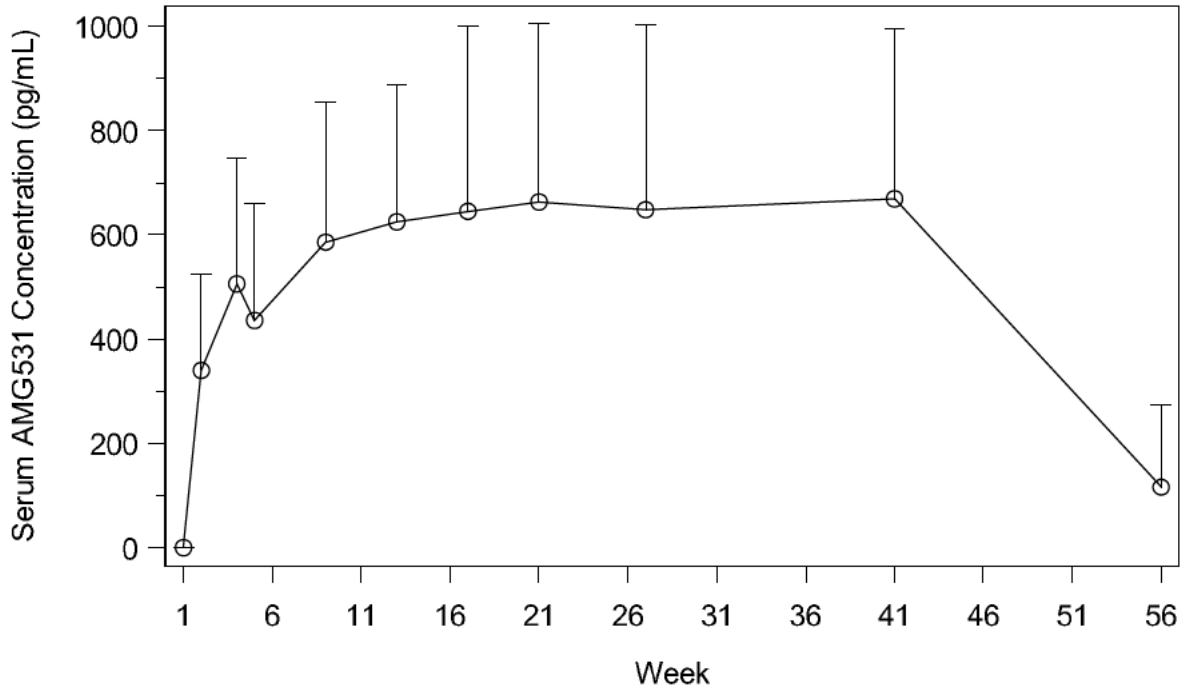
Table 2.3.2-2 AMG531 を皮下投与後の薬物動態パラメータ（Week 4）（薬物動態解析対象集団（Intensive PK Group））

Descriptive statistics	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-t} (pg·h/mL)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	$R_{obs,Cmax}$	$R_{obs,AUC0-t}$	$R_{obs,Ctrough}$
n	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Mean	13.96	5040	267000	6490	53.5	90.0	86.7	0.9	0.9	1.3
SD	11.42	2800	150000	4360	36.5	35.6	26.1	0.3	0.3	0.4
CV(%)	81.8	55.7	56.4	67.2	68.2	39.5	30.1	32.7	34.1	31.3
Min	1.93	1750	74500	2050	16.5	42.3	59.2	0.4	0.5	0.8
Median	11.80	4710	267000	4780	37.3	78.0	75.4	0.8	0.9	1.2
Max	47.90	11600	604000	15700	135.1	166.6	133.1	1.4	1.6	2.0
Geo Mean	10.54	4350	226000	5360	44.2	83.9	83.4	0.8	0.9	1.3

n, Number of subjects used to calculate descriptive statistics; Geo Mean, Geometric Mean
$R_{obs,Cmax}$ and $R_{obs,AUC0-t}$ were calculated from C_{max} and AUC_{0-t} at Week 1 and 4. $R_{obs,Ctrough}$ was calculated from serum trough concentration at Week 2 and 5.
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.2.2-5

血清中 AMG531 トラフ濃度の推移をFigure 2.3.2-2に示した。血清中トラフ濃度の平均値は Week 13 から Week 41 の期間でほぼ一定（625～669 pg/mL）であった。なお、この期間では、ほとんどの被験者が AMG531 の投与量として、20 μg/kg を投与された。その後追跡期間終了時（Week 56）での血清中濃度は 116±158 pg/mL であった。

Figure 2.3.2-2 血清中 AMG531 トラフ濃度の推移（平均値+標準偏差）（薬物動態解析対象集団）



Week 1 = Day 1; Week 56 = End-of-follow-up-period examination (Week 56)
AMG531 was administered at a dose of 10 µg/kg (initial dose) once weekly for 4 weeks. Then dose was adjusted from 5 to 20 µg/kg according to dose adjustment procedure. AMG531 was administered once weekly up to Week 52.
Source: 5.3.5.2-2 Figure 14.2.2-5

国別の薬物動態の比較として、日本及び韓国の被験者での C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$を比較した（5.3.5.2-2 Table 14.2.2-4, Table 14.2.2-5, Figure 14.2.2-7）。その結果、これらの薬物動態パラメータの平均値に顕著な差は認められなかった。

2.3.3 安全性

1）有害事象及び副作用の発現状況

本治験で発現した有害事象及び副作用を SOC 別及び PT 別に集計し、Table 2.3.3-1及びTable 2.3.3-2に示した。

全体で、AMG531 の投与を受けた 31 名中 29 名（93.5%）に有害事象が発現し、17 名（54.8%）に副作用が発現した。

事象別には、有害事象として、「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%）に発現した。副作用として、「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」、「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。

Table 2.3.3-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	23	(95.8)	6	(85.7)	29	(93.5)
[耳および迷路障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
乗物酔い	1	(4.2)	0		1	(3.2)
回転性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[眼障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
硝子体浮遊物	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[胃腸障害]	8	(33.3)	2	(28.6)	10	(32.3)
下痢	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
上腹部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
齲歯	1	(4.2)	0		1	(3.2)
消化不良	0		1	(14.3)	1	(3.2)
胃炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
歯肉出血	0		1	(14.3)	1	(3.2)
痔核	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口内炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
嘔吐	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	11	(45.8)	2	(28.6)	13	(41.9)
発熱	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
倦怠感	3	(12.5)	0		3	(9.7)
悪寒	2	(8.3)	0		2	(6.5)
疲労	1	(4.2)	0		1	(3.2)
異常感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位疼痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
末梢性浮腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
疼痛	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[肝胆道系障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脂肪肝	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	16	(66.7)	6	(85.7)	22	(71.0)
上咽頭炎	9	(37.5)	4	(57.1)	13	(41.9)
上気道感染	7	(29.2)	1	(14.3)	8	(25.8)
インフルエンザ	2	(8.3)	1	(14.3)	3	(9.7)
膀胱炎	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
帯状疱疹	2	(8.3)	0		2	(6.5)
歯周炎	2	(8.3)	0		2	(6.5)
咽頭炎	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
膿瘍	0		1	(14.3)	1	(3.2)
細菌性膣症	0		1	(14.3)	1	(3.2)
胃腸炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 2.3.3-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
単純ヘルペス	1	(4.2)	0		1	(3.2)
外耳炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
骨盤内炎症性疾患	0		1	(14.3)	1	(3.2)
肺炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
鼻炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
敗血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
細菌性膀胱炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔ヘルペス	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	8	(33.3)	0		8	(25.8)
挫傷	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アレルギー性輸血反応	2	(8.3)	0		2	(6.5)
足骨折	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
擦過傷	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	10	(41.7)	1	(14.3)	11	(35.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
血中ビリルビン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血中クレアチニン増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
C-反応性蛋白増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
薬物濃度上下変動	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[代謝および栄養障害]	4	(16.7)	0		4	(12.9)
高尿酸血症	2	(8.3)	0		2	(6.5)
脱水	1	(4.2)	0		1	(3.2)
ビタミン B12 欠乏	1	(4.2)	0		1	(3.2)
食欲減退	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	10	(41.7)	0		10	(32.3)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
背部痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
四肢痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
関節痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
変形性関節症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
変形性脊椎症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脊椎炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮膚乳頭腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1

Table 2.3.3-1 有害事象の発現状況（安全性解析対象集団） (Continued)

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
[神経系障害]	8	(33.3)	1	(14.3)	9	(29.0)
頭痛	5	(20.8)	0		5	(16.1)
頚腕症候群	1	(4.2)	0		1	(3.2)
浮動性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頭部不快感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
片頭痛	0		1	(14.3)	1	(3.2)
坐骨神経痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[精神障害]	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
不眠症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
パニック障害	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[腎および尿路障害]	4	(16.7)	0		4	(12.9)
腎機能障害	2	(8.3)	0		2	(6.5)
腎症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
夜間頻尿	1	(4.2)	0		1	(3.2)
急性腎障害	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	3	(12.5)	1	(14.3)	4	(12.9)
口腔咽頭痛	3	(12.5)	0		3	(9.7)
アレルギー性鼻炎	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[皮膚および皮下組織障害]	6	(25.0)	2	(28.6)	8	(25.8)
発疹	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
蕁麻疹	0		2	(28.6)	2	(6.5)
ざ瘡	1	(4.2)	0		1	(3.2)
湿疹	1	(4.2)	0		1	(3.2)
紅斑	1	(4.2)	0		1	(3.2)
そう痒症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
手皮膚炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[血管障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
ほてり	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-3.2

Table 2.3.3-2 副作用の発現状況（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE	16	(66.7)	1	(14.3)	17	(54.8)
[胃腸障害]	3	(12.5)	0		3	(9.7)
上腹部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
下痢	1	(4.2)	0		1	(3.2)
胃炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[一般・全身障害および投与部位の状態]	5	(20.8)	0		5	(16.1)
倦怠感	2	(8.3)	0		2	(6.5)
悪寒	1	(4.2)	0		1	(3.2)
異常感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
注射部位疼痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
上咽頭炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[傷害、中毒および処置合併症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	5	(20.8)	1	(14.3)	6	(19.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
フィブリンDダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)
[代謝および栄養障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
高尿酸血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	5	(20.8)	0		5	(16.1)
筋痙縮	4	(16.7)	0		4	(12.9)
四肢痛	2	(8.3)	0		2	(6.5)
関節痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頚部痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[神経系障害]	6	(25.0)	0		6	(19.4)
頭痛	4	(16.7)	0		4	(12.9)
浮動性めまい	1	(4.2)	0		1	(3.2)
頭部不快感	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[腎および尿路障害]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
夜間頻尿	1	(4.2)	0		1	(3.2)
腎機能障害	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[呼吸器、胸郭および縦隔障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔咽頭痛	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-4.2

なお、有害事象の発現割合は、日本の被験者で 24 名中 23 名（95.8%）、韓国の被験者で 7 名中 6 名（85.7%）であり、同程度であった（Table 2.3.3-1）。最も多く発現した有害事象は、日本及び韓国ともに「上咽頭炎」（日本：9 名（37.5%）、韓国：4 名（57.1%））であった（Table 2.3.3-1）。

2）重症度別有害事象及び副作用発現状況

最悪重症度が Grade 3 以上であった有害事象及び副作用をTable 2.3.3-3及びTable 2.3.3-4に示した。なお、Grade 4 又は Grade 5 の有害事象及び副作用は発現しなかった。

6 名の被験者に最悪重症度が Grade 3 の有害事象が発現した。事象別では、「肝機能異常」、「敗血症」、「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」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「食欲減退」、「脊椎炎」が各 1 名に発現した。

3 名の被験者に最悪重症度が Grade 3 の副作用が発現した。事象別では、「肝機能異常」、「アラニン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」が各 1 名に発現した。

Table 2.3.3-3 最悪重症度が Grade 3 以上であった有害事象（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE (>= Grade 3)	6	(25.0)	0		6	(19.4)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[感染症および寄生虫症]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
敗血症	1	(4.2)	0		1	(3.2)
上気道感染	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[代謝および栄養障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
食欲減退	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[筋骨格系および結合組織障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
脊椎炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-7.2

Table 2.3.3-4 最悪重症度が Grade 3 以上であった副作用（安全性解析対象集団）

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any drug-related TEAE (≥ Grade 3)	3	(12.5)	0		3	(9.7)
[肝胆道系障害]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肝機能異常	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-8.2

3）死亡に至った有害事象

本治験では死亡に至った有害事象は発現しなかった。

4）その他の重篤な有害事象

本治験では、その他の重篤な有害事象として、「敗血症」及び「脊椎炎」が各 1 名（3.2%）に発現した。これらの事象は AMG531 との因果関係は否定された。重篤な有害事象の詳細情報を以下に示した。

（1）被験者番号：[redacted]

有害事象名	:	敗血症（Sepsis）
発現時投与量	:	20 μg/kg
性別	:	[redacted]性
年齢	:	[redacted] 歳（同意取得時）
登録国	:	日本
合併症	:	白内障、中耳コレステリン肉芽腫、シクロスポリン腎症、便秘、頭痛、高血圧、高血圧性心疾患、腰部脊柱管狭窄症、陳旧性脳梗塞、変形性膝関節症、慢性中耳炎
既往歴	:	虫垂炎、冠攣縮性狭心症、薬物性肝障害、胃潰瘍
併用薬	:	アルファカルシドール、アベロックス、アジルバ、カロナール、カルボシステイン、セレコックス、シクロスポリン、フルイトラン、グレースビット、インフルエンザ HA ワクチン、硝酸イソソルビド、カリーユニ、ロキソプロフェン Na、リリカ、マグミット、メチルプレドニゾロンコハク酸エステル Na、メトクロプラミド、モサプリドクエン酸塩、ネオーラル、ネキシウム、PL、血小板輸血、ポラプレジンク、プレドニゾロン、プレドニン、プリモボラン、レバミピド、ソルデム 3A、トラムセット、サイモグロブリン、キシロカイン
経過	:	2017/4/19（Day 1） AMG531 投与開始（10 μg/kg） 2017/5/17 AMG531 増量（15 μg/kg） 2017/6/14 AMG531 増量（20 μg/kg） 2017/12/13（Day 239）有害事象発現 2018/1/10（Day 267） 転帰確認（回復／消失）
重篤と判断した理由	:	入院又は入院期間の延長
重症度	:	Grade 3
治験薬の処置	:	変更せず
対策としてとられた処置	:	併用薬処方、併用療法施行
因果関係	:	関連なし
医師コメント	:	シクロスポリン使用による免疫抑制状態に起因する

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Acute on chronic renal failure (急性腎障害) [腎および尿路障害]	2017-12-13 239	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED None	2017-12-18 244 RECOVERED/RESOLVED
Anorexia (食欲減退) [代謝および栄養障害]	2017-07-26 99	NOT RELATED 3	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2017-08-23 127 RECOVERED/RESOLVED
Ciclosporin nephropathies aggravated (腎症) [腎および尿路障害]	2017-08-09 113	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED Ciclosporin dose reduction	2017-08-16 120 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2017-11-27 223	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2017-11-27 223 RECOVERED/RESOLVED
Common cold (上咽頭炎) [感染症および寄生虫症]	2018-01-08 265	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2018-01-24 281 RECOVERED/RESOLVED

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Contusion of left hip (挫傷) [傷害、中毒および処置合併症]	2017-12-13 239	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED Concomitant medication	2017-12-28 254 RECOVERED/RESOLVED
Dehydration (脱水) [代謝および栄養障害]	2017-12-13 239	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2017-12-28 254 RECOVERED/RESOLVED
Gastralgia (上腹部痛) [胃腸障害]	2017-07-26 99	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED None	2017-08-02 106 RECOVERED/RESOLVED
Injection site subcutaneous bleeding (注射部位内出血) [一般・全身障害および投与部位の状態]	2017-05-10 22	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED None	2017-05-13 25 RECOVERED/RESOLVED
Ischialgia (坐骨神経痛) [神経系障害]	2017-11-09 205	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2018-05-09 386 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Neck, shoulder and arm syndrome (頚腕症候群) [神経系障害]	2018-03-14 330	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2018-05-09 386 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Osteoarthritis knees aggravated (変形性関節症) [筋骨格系および結合組織障害]	2017-12-06 232	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication, Concomitant Therapy	2018-05-09 386 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
Upper respiratory infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2017-12-02 228	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED Concomitant Medication	2018-01-05 262 RECOVERED/RESOLVED
Vomiting (嘔吐) [胃腸障害]	2017-07-26 99	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED None	2017-07-26 99 RECOVERED/RESOLVED

（2）被験者番号：[redacted]

有害事象名 : 脊椎炎（Pyogenic spondylitis of C5）
発現時投与量 : 20 μg/kg
性別 : [redacted]性
年齢 : [redacted] 歳（同意取得時）
登録国 : 日本
合併症 : 脂質欠乏性湿疹、慢性胃炎、高血圧、鉄過剰症、壊死性潰瘍性歯肉炎、陳旧性肺結核、歯周病
既往歴 : 真珠腫性中耳炎、ヘリコバクターピロリ抗体陽性
併用薬 : アムロジピン、アモキシシリン、バクタ、カロナール、クラビット、カルバゾクロムナトリウム、カルボカイン、ダイフェン、エクジェイド、ファムビル、ヘパリン類似物質、イスコチン、レボフロキサシン、リドメックスコーワ、メイアクト、ネキシウム、ネオーラル、PL、血小板輸血、ニューモバックス、ポララミン、ピドキサル、ポビドンヨード、プリモバラン、赤血球輸血、サイモグロブリン、歯牙再植、尿管カテーテル、ウルソデオキシコールサン、ベシカム、インフルエンザ HA ワクチン
経過 : 2016/6/24（Day 1） AMG531 投与開始（10 μg/kg）
2016/7/22 AMG531 増量（15 μg/kg）
2016/8/19 AMG531 増量（20 μg/kg）
2017/2/13（Day 235） 有害事象発現
2017/3/13（Day 263） 転帰確認（回復／消失）
重篤と判断した理由 : 入院又は入院期間の延長
重症度 : Grade 3

治験薬の処置 : 変更せず
対策としてとられた処置 : ファーストシン静注用、カロナール、ロキソニンの投与、頸椎カラーの使用
因果関係 : 関連なし
医師コメント : 偶発的な感染

当該被験者で発現したその他の有害事象

Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
Bruising of left index finger (挫傷) [障害、中毒および処置合併症]	2016/09/19 88	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED None	2016/10/14 113 RECOVERED/RESOLVED
CRP elevation (C-反応性蛋白増加) [臨床検査]	2017/04/28 309	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED None	2017/06/16 358 RECOVERED/RESOLVED
Herpes zoster (帯状疱疹) [感染症および寄生虫症]	2016/08/23 61	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED concomitant medications	2016/09/16 85 RECOVERED/RESOLVED
Spinal osteoarthritis (変形性脊椎症) [筋骨格系および結合組織障害]	2017/02/16 238	NOT RELATED 1	DOSE NOT CHANGED concomitant therapy	2017/07/14 386 RECOVERING/RESOLVING
bacterial cystitis (細菌性膀胱炎) [感染症および寄生虫症]	2016/08/27 65	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED concomitant medications	2016/09/16 85 RECOVERED/RESOLVED
upper respiratory tract infection (上気道感染) [感染症および寄生虫症]	2016/07/22 29	NOT RELATED 2	DOSE NOT CHANGED Concomitant medications	2016/07/29 36 RECOVERED/RESOLVED

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Source: 5.3.5.2-2 Listing 16 2.7-1

5）他の重要な有害事象

本治験で発現した他の重要な有害事象をTable 2.3.3-5に示した。また、本治験で発現した他の有害事象の一覧をTable 2.3.3-6に示した。

本治験では、他の重要な有害事象が 2 名（6.5%）に発現した。事象別には、「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」が同一の 1 名に、「血小板数増加」が他の 1 名に発現した。これらに対する AMG531 の処置として、「血小板数増加」に対しては治験薬を減量し、その他の有害事象に対しては治験薬を休薬した。また、「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」は副作用とされた。

Table 2.3.3-5 他の重要な有害事象（安全性評価対象集団）

[SOC] PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
[感染症および寄生虫症]	1	(4.2)	0		1	(3.2)
インフルエンザ	1	(4.2)	0		1	(3.2)
肺炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
[臨床検査]	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	(4.2)	0		1	(3.2)
血小板数増加	0		1	(14.3)	1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.2-3.2

Table 2.3.3-6 他の重要な有害事象の一覧（安全性解析対象集団）

SID	Sex Age (yrs)	Verbatim term (PT) [SOC]	Onset date Study Day	Relationship Severity	Action taken with IP Other action taken	Outcome date Study Day Outcome
[redacted]	[redacted]	ALT increased (アラニンアミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2016/11/09 22	POSSIBLY RELATED 3	DRUG INTERRUPTED None	2017/11/09 387 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		AST increased (アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加) [臨床検査]	2017/03/25 158	NOT RELATED 3	DRUG INTERRUPTED None	2017/11/09 387 NOT RECOVERED/NOT RESOLVED
		Bronchial pneumonia (肺炎) [感染症および寄生虫症]	2017/07/30 285	NOT RELATED 2	DRUG INTERRUPTED Concomitant medication	2017/08/17 303 RECOVERED/RESOLVED
		Influenza TypeB (インフルエンザ) [感染症および寄生虫症]	2017/03/24 157	NOT RELATED 2	DRUG INTERRUPTED Concomitant Medication	2017/04/12 176 RECOVERED/RESOLVED
		その他の有害事象：脂肪肝				
[redacted]	[redacted]	PLT increased (血小板数増加) [臨床検査]	2017/03/20 120	RELATED 1	DOSE REDUCED None	2017/03/27 127 RECOVERED/RESOLVED
		その他の有害事象：上咽頭炎				

Coding Dictionary: MedDRA version 20.1
Day: If the event is occurred on/after the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug) + 1; if the event is occurred before the day of dose of study drug, (date of event) - (date of dose of study drug)
Source: 5.3.5.2-2 Listing 14 3 2-3, Listing 16.2.7-1

6）注目すべき有害事象

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、過敏症関連事象について評価した。

血栓塞栓症関連事象

血栓塞栓症関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（すべて狭域）を用いた検索を実施した。

- 「動脈の塞栓および血栓」（SMQ）
- 「静脈の塞栓および血栓」（SMQ）
- 「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」（SMQ）

その結果、本治験では血栓塞栓症関連事象は認められなかった。

血液悪性腫瘍関連事象

血液悪性腫瘍関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（広域）を用いた検索を実施した。

- 「血液学的悪性腫瘍」（SMQ）

その結果、本治験では血液悪性腫瘍関連事象は認められなかった。

血小板減少症関連事象

血小板減少症関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（広域）を用いた検索を実施した。

- 「造血障害による血小板減少症」（SMQ）

その結果、本治験では血小板減少症関連事象は認められなかった。

出血関連事象

出血関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ を用いた検索を実施した。

- 「出血関連臨床検査用語」（SMQ）
- 「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」（SMQ）

出血関連事象の有害事象をTable 2.3.3-7に示した。出血関連事象の有害事象が 8 名（25.8%）に認められた。このうち、2 名以上に認められた事象（PT）は、「挫傷」が 3 名（9.7%）及び「フィブリン D ダイマー増加」が 2 名（6.5%）であった。出血関連事象の有害事象のうち、「フィブリン D ダイマー増加」（2 名、6.5%）及び「皮下血腫」（1 名、3.2%）が副作用と判断された（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-32.2）。「フィブリン D ダイマー増加」が認められた 2 名については、他に出血又は出血に関連した有害事象は認められなかった。

Table 2.3.3-7 出血関連事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Haemorrhages	7	(29.2)	1	(14.3)	8	(25.8)
挫傷	3	(12.5)	0		3	(9.7)
フィブリン D ダイマー増加	2	(8.3)	0		2	(6.5)
歯肉出血	0		1	(14.3)	1	(3.2)
注射部位内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
口腔内出血	1	(4.2)	0		1	(3.2)
皮下血腫	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-31.2

過敏症関連事象

過敏症関連事象として、MedDRA version 20.1 の以下の SMQ（狭域）を用いた検索を実施した。

- 「過敏症」（SMQ）

過敏症関連事象の有害事象をTable 2.3.3-8に示した。過敏症関連事象の有害事象が 7 名（22.6%）に認められた。2 名以上で認められた有害事象（PT）は、「発疹」、「蕁麻疹」、「アレルギー性輸血反応」（各 2 名、6.5%）であった。過敏症のうち副作用とされたものはなかった（5.3.5.2-2 Table 14.3.1-34.2）。

Table 2.3.3-8 過敏症関連事象の有害事象（安全性解析対象集団）

PT	Japan N = 24		Korea N = 7		Total N = 31	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Subjects with any TEAE of Hypersensitivity	5	(20.8)	2	(28.6)	7	(22.6)
発疹	1	(4.2)	1	(14.3)	2	(6.5)
蕁麻疹	0		2	(28.6)	2	(6.5)
アレルギー性輸血反応	2	(8.3)	0		2	(6.5)
アレルギー性結膜炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)
湿疹	1	(4.2)	0		1	(3.2)
アレルギー性鼻炎	0		1	(14.3)	1	(3.2)
手皮膚炎	1	(4.2)	0		1	(3.2)

Coding dictionary: MedDRA version 20.1
Source: 5.3.5.2-2 Table 14.3.1-33.2

7）臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図

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）、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。

8）骨髄検査

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。

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。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。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。

その他に骨髄検査で異常は認められなかった。

9）AML 及び／又は MDS への移行割合

カットオフ時点（2018 年 6 月 5 日時点）では、AML 又は MDS への移行が確認された被験者は認められなかった。

10）抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体

抗 AMG531 抗体については、1 名の被験者で投与前及び投与後の複数時点で抗 AMG531 抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった。

抗 TPO 抗体については、1 名の被験者で、投与後の 1 時点で抗 TPO 抗体が認められたが、中和抗体は陰性であった。

2.4 結論

免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とならない成人 AA 患者に AMG531 を 5～20 μg/kg の範囲で投与したときの有効性、安全性、薬物動態を検討した。有効性について、Week 27 時点で血液学的反応を示した被験者の割合は 83.9%であり、95%CI の下限値（66.3%）があらかじめ設定した閾値割合（15%）を上回ったことから、AMG531 の AA 患者に対する有効性が示された。また、その他の血液学的反応に関連する評価項目でも有効性を示す結果が得られた。安全性について、有害事象及び副作用のほとんどは、Grade 1 又は 2 であった。死亡に至った有害事象は認められなかった。その他の重篤な有害事象として、「敗血症」及び「脊椎炎」が各 1

名に認められたが、いずれも AMG531 との関連性は否定された。他の重要な有害事象は 2 名に認められたが、治験の中止には至らなかった。骨髄検査の結果、1 名でモノソミー7 の染色体異常が認められたが、当該被験者は AML 及び／又は MDS への移行は認められなかった。臨床検査、バイタルサイン、抗 AMG531 抗体及び抗 TPO 抗体の発現を含む安全性に関するその他の検査項目に、臨床上問題となる変化は認められなかった。薬物動態について、Week 1 及び Week 4 の血清中 AMG531 濃度推移は同様であった。また、血清中 AMG531 トラフ濃度は Week 13～Week 41 の期間で同様であった。

以上より、免疫抑制療法不応又は免疫抑制療法が適用とならない成人 AA 患者に対する AMG531 の有効性及び安全性が示された。