目次

目次 2
表一覧 3
略号一覧 5
用語の定義一覧 6
1 製品開発の根拠 7
1.1 目標適応症及び開発の根拠 7
1.1.1 目標適応症の臨床的／病態生理学的特性 7
1.1.2 目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景 9
1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性 10
1.2 臨床開発計画 11
1.2.1 臨床開発計画の概略 11
1.2.2 G2201 試験 12
1.2.3 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守 14
2 生物薬剤学に関する概括評価 14
3 臨床薬理に関する概括評価 14
4 有効性の概括評価 16
4.1 有効性評価の計画 16
4.1.1 有効性の評価方法 16
4.1.2 解析方法 18
4.2 目標適応症に対する有効性 19
4.2.1 試験対象集団 19
4.2.2 有効性の結果 19
4.3 長期投与時の有効性及び耐薬性 22
4.4 成人 AA 患者と小児 AA 患者に対する有効性 22
4.4.1 血液学的奏効 22
4.4.2 輸血に対する効果 23
5 安全性の概括評価 24
5.1 安全性評価の計画 24
5.2 医薬品への曝露 24
5.3 有害事象 25
5.3.1 比較的よくみられる有害事象 25
5.3.2 死亡，重篤な有害事象 25
5.3.3 重要な有害事象 26
5.4 器官別又は症候群別有害事象の解析 27
5.5 臨床検査値の評価 27
5.6 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28

5.7 成人 AA 患者と小児 AA 患者に対する安全性 28
5.8 市販後データ 31
5.8.1 市販後の使用経験 31
5.9 その他の安全性 33
5.9.1 薬物相互作用 33
5.9.2 妊娠，出産，及び授乳 33
5.9.3 過量投与 33
5.9.4 薬物乱用 33
5.9.5 離脱症状及び反跳現象 33
5.9.6 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 33
6 ベネフィットとリスクに関する結論 33
6.1 治療の背景 33
6.1.1 疾患又は症状 33
6.1.2 現行の治療 34
6.2 ベネフィット 34
6.3 リスク 34
6.4 ベネフィット・リスク評価 35
7 参考文献 36

表一覧

Table 1-1 AA の重症度基準（国内） 8
Table 1-2 AA の重症度基準（海外） 9
Table 1-3 臨床データパッケージ 12
Table 3-1 定常状態における PK パラメータ（G2201 試験及び E1202 試験） 15
Table 4-1 有効性の主な評価項目及びその定義（G2201 試験） 16
Table 4-2 血液学的奏効の判定基準（G2201 試験） 18
Table 4-3 Week 13，Week 26，及び Week 52 時点の奏効率（G2201 試験日本人小児，FAS） 20
Table 4-4 被験者ごとの血液学的奏効の判定結果（G2201 試験日本人小児，FAS） 20
Table 4-5 輸血量が減少した被験者（G2201 試験日本人小児，FAS） 21
Table 4-6 輸血依存／非依存の被験者の推移（G2201 試験日本人小児，FAS） 21
Table 4-7 Week 26 時点の血液学的奏効（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，FAS） 22
Table 4-8 輸血量が減少した被験者（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，FAS） 23

Table 4-9 輸血依存／非依存の被験者の推移（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，FAS） 23
Table 5-1 重篤な有害事象又は ETB115 の休薬に至った有害事象が認められた被験者（G2201 試験日本人小児，Safety Set） 25
Table 5-2 有害事象の概要（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set） 28
Table 5-3 G2201 試験の日本人小児で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set） 29
Table 5-4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象の発現状況（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set） 30

略号一覧

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
AE	adverse event	有害事象
ALG	antilymphocyte globulin	抗リンパ球グロブリン
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
APS	antiphospholipid antibody syndrome	抗リン脂質抗体症候群
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
CLss/F	apparent systemic clearance at steady state	定常状態における見かけの全身クリアランス
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CR	complete response	完全奏効
CRP	c-reactive protein	C 反応性蛋白
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CV	coefficient of variation	変動係数
DBIL	direct bilirubin	直接ビリルビン
DILI	drug induced liver injury	薬剤性肝障害
ECG	electrocardiogram	心電図
EU	European Union	欧州連合
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FISH	fluorescence in situ hybridization	蛍光 in situ ハイブリダイゼーション
GCP	good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GVHD	graft versus host disease	移植片対宿主病
h-ATG	horse anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LFT	liver function test	肝機能検査
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NA	not applicable	該当なし
NCI	National Cancer Institute	米国国立がん研究所
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
NR	no response	無効

略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
PAS	pharmacokinetics analysis set	薬物動態解析対象集団
PD	pharmacodynamics	薬力学
PK	pharmacokinetics	薬物動態（学）
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PR	partial response	部分奏効
PRR	Proportional Reporting Ratio	―
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QoL	quality of life	生活の質
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
r-ATG	rabbit anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン
RBC	red blood cell	赤血球
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
RR	reference range	基準範囲
SAA	severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TBIL	total bilirubin	総ビリルビン
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度到達時間
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
UGT	uridine diphosphate glucuronosyl transferase	ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	upper limit normal	基準値上限
UNK	unknown	不明
WBC	white blood cell	白血球
γ-GT	gamma-glutamyl transferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ

用語の定義一覧

用語	定義
治験治療	エルトロンボパグ　オラミン（ETB115），抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（r-ATG），及びシクロスポリン（CsA）による治療

1　製品開発の根拠

エルトロンボパグ　オラミン（以下，ETB115）は，経口投与が可能なトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬である。米国では，持続性又は慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）及び重症再生不良性貧血（SAA）の成人及び小児に対する適応のほか，血小板減少症を伴うC型肝炎の適応を有する。国内では，成人に対して，2010年10月に慢性ITP，2017年8月に再生不良性貧血（AA）の効能・効果で承認されたが，いずれも小児に対する適応はない。

今般，免疫抑制療法で未治療の小児AA患者に対してETB115を抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（r-ATG）／シクロスポリン（CsA）療法と併用投与した際の有効性及び安全性が確認されたことから，小児に対する用法及び用量の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請（以下，一変申請）を行う。

1.1　目標適応症及び開発の根拠

1.1.1　目標適応症の臨床的／病態生理学的特性

AAは，末梢血での汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする骨髄不全症候群の1つであり，類似の徴候を示す疾患群から疾患概念がより明確な他の疾患を除外することによって診断される。AAの診断には，厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」（以下，特発性造血障害に関する調査研究班）が2016年に提案した改訂診断基準が用いられており，ヘモグロビン値10 g/dL未満，好中球数1,500/μL未満，及び血小板数100,000/μL未満のうち2つ以上を満たす必要がある（特発性造血障害に関する調査研究班 2020）。

AAは成因によって先天性と後天性に分類される。後天性AAはさらに，原因不明の特発性（一次性），さまざまな薬剤やベンゼン等の化学物質及び放射線曝露による二次性，並びに肝炎後及び発作性夜間ヘモグロビン尿症に伴う特殊型に分類される。AAの大部分は特発性であるが，小児ではFanconi貧血や先天性角化不全症等の先天性AAがおよそ10%を占める（特発性造血障害に関する調査研究班 2020，小島 2014）。特発性AAの病態が年齢によって異なるとの報告はない。

主な症状は，労作時の息切れ，動悸，及びめまい等の貧血症状，並びに皮下出血斑，歯肉出血，及び鼻出血等の出血傾向である。好中球数減少が顕著な患者では感染に伴う発熱がみられ，血小板数減少が顕著な患者では眼底出血による視力障害を認めることがある。さらに，細胞形態に異常を認めない典型的なAAであっても，全体の4～11%にトリソミー8，モノソミー7等の染色体異常が認められ，7番染色体の異常を伴う患者は難治性のAMLに移行するリスクが高い（特発性造血障害に関する調査研究班 2020）。

罹患率は，欧米諸国では100万人あたり約2人であるのに対し，東アジア諸国では100万人あたり約4～7人と高い傾向がある（Young et al. 2006，Young and Kaufman 2008）。国内では，平成28年度の調査報告によると，2004年から2013年の10年間でAA罹患数は約10,500人，罹患率は8.3（／100万人年）と推定され，罹患率の性比は（女性／男性）は1.2であった。男女とも10～

20 歳代と 70～80 歳代にピークが認められ，高齢のピークの方が大きい（特発性造血障害に関する調査研究班 2020）。小児 AA に関する疫学調査は限られるが，国内の年間発症数は 70～100 名と推定される（小原 2008，日本造血細胞移植学会 2018）。

重症度は，血球減少の程度によって分類される。国際的には Camitta らの分類（Camitta et al. 1975）に基づく 3 段階（最重症，重症，非重症）の重症度分類が用いられているが（Marsh et al. 2009，Killick et al. 2016），国内では特発性造血障害に関する調査研究班が作成した AA 診療の参照ガイド（以下，参照ガイド）で 5 段階［最重症／Stage 5，重症／Stage 4，やや重症／Stage 3，中等症／Stage 2a 及び 2b，軽症／Stage 1］の重症度別に治療指針が示されている（Table 1-1，Table 1-2）。参照ガイドの重症度基準は 2018 年の改訂で，Stage 2 が赤血球輸血を必要としない Stage 2a と頻度は低いが赤血球輸血を必要とする Stage 2b に細分化されたほか，Stage 4 の網赤血球数の基準が 20,000/μL 未満から 40,000/μL 未満に変更されたが，それまで用いられてきた基準と大きな違いはない。国内の重症度基準は非重症をより詳細に分類しているが，その他は国内外の基準に大きな違いはない。

Table 1-1　　AA の重症度基準（国内）

軽症	Stage 1	下記以外で輸血を必要としない。
中等症	Stage 2	以下の 2 項目以上を満たし， a.　赤血球輸血を必要としない。 b.　赤血球輸血を必要とするが，その頻度は毎月 2 単位未満。 ・網赤血球数 60,000/μL 未満 ・好中球数 1,000/μL 未満 ・血小板数 50,000/μL 未満
やや重症	Stage 3	以下の 2 項目以上を満たし，毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする。 ・網赤血球数 60,000/μL 未満 ・好中球数 1,000/μL 未満 ・血小板数 50,000/μL 未満
重症	Stage 4	以下の 2 項目以上を満たす。 ・網赤血球数 40,000/μL 未満 ・好中球数 500/μL 未満 ・血小板数 20,000/μL 未満
最重症	Stage 5	好中球 200/μL 未満に加えて，以下の 1 項目以上を満たす。 ・網赤血球数 20,000/μL 未満 ・血小板数 20,000/μL 未満

特発性造血障害に関する調査研究班 2020

Table 1-2　　AA の重症度基準（海外）

非重症	重症・最重症の条件を満たさない。
重症	骨髄細胞密度 25%未満（あるいは 25～50%で残りの造血細胞が 30%未満の場合）かつ以下の 2 項目以上を満たす。 ・網赤血球数 20,000/μL 未満 ・好中球数 500/μL 未満 ・血小板数 20,000/μL 未満
最重症	好中球数 200/μL 未満に加えて重症の条件を満たす。

Killick et al. 2016 より改変

1.1.2　　目標適応症に対し試験を実施したことを支持する科学的背景

AA は重症度によって予後が異なり，重症度別に治療指針が示されている。Stage 2b～5（輸血を要する中等症～最重症）の場合，40 歳未満で HLA 適合同胞ドナーが得られる患者に対しては骨髄移植が主な治療となるが，治療関連死亡のリスクや慢性GVHDによる QoL の低下等の問題点があり，個々の患者の状況により選択する必要がある。40 歳未満の移植非適応の患者及び 40 歳以上の患者に対しては，免疫抑制療法として ATG / CsA 療法が標準的な治療として従来推奨されてきた。本邦では 2017 年に ETB115 が承認され，ATG / CsA 療法と ETB115 の併用により治療成績の向上が期待され，現在の参照ガイドで推奨されている。Stage 1～2a（軽症～輸血を必要としない中等症）の場合は，CsA による治療を開始し，血球上昇がみられるかを検討することが推奨されている。Stage 1～2a では CsA のみで改善する可能性があることから，輸血が必要となる可能性が高い ATG 療法は推奨されない（小原 2020）。一方で，CsA に反応せず血球減少が進行し輸血が必要になった場合は Stage 2b 以上と同様の治療指針に従う。また，CsA の効果が不十分であるものの輸血の必要はない場合，及び貧血症状や出血傾向がある場合には，CsA への ETB115 又はロミプロスチムの追加投与を検討することが推奨されている（特発性造血障害に関する調査研究班 2020）。

AA の治療には，上述の造血機能を回復させる治療のほか，血小板及び赤血球の輸血，並びに造血因子の投与等の支持療法がある。貧血や血小板減少の程度が強い場合，あるいはそれに伴う中等度以上の臨床症状を認める場合には輸血が考慮されるが，感染症や血小板輸血に対する不応等を招く危険性があるため，必要最小限にとどめるべきとされている（特発性造血障害に関する調査研究班 2020）。

小児 AA の治療選択の原則は成人と同様であり，ドナーの有無及び重症度を考慮して治療が選択される（Samarasinghe and Webb 2012）。移植適応の場合は骨髄移植が第一選択となり，小児 AA に対しては国際的な重症度分類を参考とした最重症／重症／中等症の区分で，移植を中心とした治療指針が日本造血細胞移植学会から示されている。小児 AA のうち 50～60%を占める最重症／重症患者に対する初回治療は HLA 適合血縁者間移植が選択され，その長期生存率は 90%に

達している。移植非適応の場合は免疫抑制療法が選択される。免疫抑制療法はHLA適合血縁者間移植と同等の全生存率が得られているが，反応率は30～70%程度であり，反応が得られても10～30%に再発を認め，10%前後にMDSやAMLへの移行がみられる（日本造血細胞移植学会 2018）。また，初回の免疫抑制療法が効果不十分であった患者に対し，再度免疫抑制療法を行った場合の治療成績は低い（Kosaka et al. 2008）。中等症の患者に対しては，初回治療として免疫抑制療法が選択され，治療への反応がみられず輸血依存の場合にはHLA適合血縁ドナーからの移植が考慮される（日本造血細胞移植学会 2018）。免疫抑制療法で効果不十分であった患者の転帰は不良である（Scheinberg and Young 2012）。

上記のとおり，移植非適応の成人AAに対しては，ETB115と標準的な免疫抑制療法の併用が推奨されており治療選択肢の一つとなっているが，ETB115の小児AAに対する適応はない。移植非適応の小児AAに対する治療選択肢は限られていることから，より効果の高い治療法が求められており，ETB115が成人と同様に小児に対しても使用可能となることが期待される。

1.1.3 申請医薬品の薬理学的特性

ETB115は，経口投与可能なTPO受容体作動薬であり，巨核球及びヒト骨髄前駆細胞上に発現するTPO受容体の膜貫通ドメインとの相互作用を介して，初期の骨髄前駆細胞の増殖及び分化を誘導することにより造血を促進する（Erickson-Miller et al. 2010, Sun et al. 2012）。非臨床研究の結果から，AA患者でみられる複数系統の血球に対するETB115の効果は，骨髄前駆細胞の刺激を介したものである可能性が示唆されている（Scheinberg 2018, Sun et al. 2012）。なお，TPO受容体は血小板・巨核球系細胞のみならず造血幹細胞や他の系統の前駆細胞にも発現しており（Alexander et al. 1996），TPOの造血刺激作用を示唆する非臨床データが報告されている。

- c-mpl（TPO受容体）は未分化な造血幹細胞にも発現しており（Methia et al. 1993），*in vitro*においてマウスの造血幹細胞はTPOにより増加する（Zeigler et al. 1994）。
- TPOとc-mplのノックアウトマウスを用いた研究から，TPOは造血幹細胞及び前駆細胞の増殖維持に関与する（Kojima et al. 2002, Qian et al. 2007）。
- c-mplの遺伝子変異が原因である先天性無巨核球性血小板減少症では，多系統で血球産生の低下が起こる（Geddis 2011）。

以上のことから，ETB115はTPO受容体を介して未分化な造血幹細胞に作用し造血を促進させる作用があると考えられる。

1.2　臨床開発計画

1.2.1　臨床開発計画の概略

1.2.1.1　海外での臨床開発

ETB115 の SAA 患者に対する有効性及び安全性は，海外では，NIH が実施した免疫抑制療法抵抗性の SAA 患者を対象とした NIH 09-H-0154/CETB115AUS28T 試験（以下，154 試験）及び免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象とした NIH 12-H-0150/CETB115AUS01T 試験（以下，150 試験）で示されている。12 歳以上の治療抵抗性の SAA 患者を対象とした 154 試験では，ETB115 の投与 12 週～16 週時点で約 40%に 1 系統以上の造血改善をもたらすことが報告された（Olnes et al. 2012）。154 試験を主たる成績として，ETB115 は米国で 2014 年 8 月に，欧州で 2015 年 9 月に，免疫抑制療法抵抗性の成人の SAA 患者に対して承認されている。

また 150試験では，未治療の成人及び小児（2歳以上）SAA患者に対して ETB115と免疫抑制療法（h-ATG / CsA 療法）を併用投与することにより良好な血液学的奏効が認められた（Townsley et al. 2017）。米国では 20[redacted]年[redacted]月に[redacted]について，20[redacted]年[redacted]月に[redacted]について協議した。その結果に基づき，[redacted]，2018 年 3 月に成人及び小児（2 歳以上）SAA 患者に対する免疫抑制療法との併用による一次治療として一変申請し，2018 年 11 月に承認された。一方，欧州でも 150 試験の成績に基づき，成人及び小児（2 歳以上）SAA 患者に対する免疫抑制療法との併用による一次治療として承認申請したが，ヒストリカルコントロール群との比較では十分な評価を行うことが困難であると判断され，承認に至ることなく審査が終了している。

1.2.1.2　国内での臨床開発

国内では，上述の 154 試験及び 150 試験を参考にして，難治性で中等症以上の成人 AA 患者を対象とした CETB115E1201 試験（以下，E1201 試験）及び未治療で中等症以上の成人 AA 患者を対象とした CETB115E1202 試験（以下，E1202 試験）を実施した。その結果，日本人成人 AA 患者に対する ETB115 の有効性及び安全性が示されたため，これら 2 試験及び NIH が実施した 3 試験（150 試験，154 試験，及び NIH 13-H-0133/CETB115AUS18T 試験）で臨床データパッケージを構築して一変申請し，2017 年 8 月に中等症以上の成人 AA に対して承認された。なお，ETB115 は「再生不良性貧血」を予定される効能・効果として，2016 年 11 月に希少疾病用医薬品に指定［指定番号（28 薬）第 391 号］されている。

小児 AA に対する開発については，当初，E1202 試験計画時の医薬品追加相談で議論されたものの，[redacted]との結論に至り，成人 AA 患者のみを対象として E1202 試験を実施した（受付番号[redacted]号）。その後，

[redacted]を目的として[redacted]を参考にして計画中であった CETB115G2201 試験（以下，G2201 試験）に本邦からも小児患者を組み入れ，小児 AA に対する有効性，安全性，及び PK を評価することとした。1.1.1 項に記したとおり，小児と成人で AA の病態に大きな違いはないと考えられるため，ETB115 と ATG / CsA 療法の併用投与により，G2201 試験の日本人小児でも E1202 試験と同程度の有効性及び安全性が認められるかを検討することで，小児 AA に対する ETB115 の有用性を評価する計画とした。

G2201 試験の主要解析の結果（データカットオフ日：2022 年 6 月 10 日），ETB115 は成人と同様に小児 AA に対しても有用であることが示唆されたことから，ATG で未治療の小児 AA に対する用法・用量の追加について一変申請することとした。なお，20[redacted]年[redacted]月に医薬品申請前相談を実施し，[redacted]との見解を得ている（1.13.2-1）。

Table 1-3　　臨床データパッケージ

試験番号 /資料区分	試験の相	試験デザイン	対象 被験者数（登録）	治験薬/用法・用量 /投与経路	試験期間	試験の目的
G2201 試験（国際共同） /評価	II	非ランダム化，非盲検，単群，多施設共同	免疫抑制療法で未治療の重症再生不良性貧血患者 合計 36 名（成人 28 名，小児 8 名），うち日本人小児 5 名	ETB115（錠剤）/12 歳以上の被験者には 75 mg 1 日 1 回，6 歳以上 12 歳未満の被験者には 37.5 mg 1 日 1 回/経口	2020 年 11 月～2024 年 12 月（進行中）	有効性，安全性，薬物動態

1.2.2　G2201 試験

1.2.2.1　試験デザインの概略

G2201 試験は，免疫抑制療法で未治療の 6 歳以上の東アジア人 SAA 患者を対象として，ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性及び安全性を評価する，非ランダム化，非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験である。中国，日本，韓国，及び台湾の実施医療機関が参加し，成人（18 歳以上）及び小児（6 歳以上 18 歳未満，中国及び日本から各 3 名以上）の SAA 患者を計 36 名登録することとした。

登録した適格被験者に対して，コア投与パート（Day 1～Week 26）で，Day 1 から ETB115，r-ATG（Day 1～Day 5 のみ），及び CsA を併用投与した。ETB115 の初回投与量は 75 mg/日（6 歳以上 12 歳未満は 37.5 mg/日）とし，初回投与量を超えない範囲で，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg（6 歳以上 12 歳未満は 12.5 mg）ずつ用量を調節した。Week 26 時点の評価で治験担当医師により奏効（CR 又は PR 基準を満たす）と判定された被験者は継続投与パート（Week 52 まで）に移行し，Week 26 以降も ETB115 及び CsA の投与を継続した。ETB115 は Week 52 まで投与することとし，CsA は Year 2 まで投与（治験担当医師の判断で維持又は漸減）することを推奨した。Week 26 の評価で無効と判定された被験者，再発が認められた被験者，又は別の SAA 治療を開始した被験者は，治験治療（ETB115，r-ATG，及び CsA）及び有効性評価を中止し，その他の理由で治験治療を中止した被験者は有効性評価を継続することとした。ETB115 の最終投与後は 30 日

間の安全性追跡調査を実施した。また，すべての被験者に対して Year 3 まで生存状況及びクローン進化を追跡調査した。

すべての被験者が Week 26 の評価を完了又は Week 26 より前に中止した後にデータカットオフし，それまでに得られたすべてのデータを用いて主要解析を実施した。

1.2.2.2　試験デザインの設定根拠

主要評価項目

有効性の主要評価項目は 150 試験と同一とし，Week 26 時点の CR 率とした。血液学的奏効の判定基準も 150 試験と同様に NIH の基準（Scheinberg et al. 2009 ）を用いた。血液学的奏効の判定基準を用いた評価項目は，血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，及び網赤血球数による客観的指標である。また，補助的解析として，E1202 試験の主要評価で用いた免疫抑制療法の治療効果判定の基準（Killick et al. 2016）に基づく Week 26 時点の CR 率を評価した。この基準は主要評価項目で用いた基準より厳格である。なお，ヘモグロビン値について，E1202 試験は成人のみを対象としていたため「女性：≥ 12 g/dL，男性：≥ 13 g/dL」と規定したが，G2201 試験は「年齢及び性別に応じた基準値範囲内」とした。

G2201 試験の有効性評価項目を Table 4-1，血液学的奏効の判定基準を Table 4-2 に示す。また，E1202 試験の概要を 2.7.3-Table 6-1，有効性評価項目を 2.7.3-Table 6-2，及び血液学的奏効の判定基準を 2.7.3-Table 6-3 に示した。

用法・用量

小児に対する ETB115 の用法・用量は，150 試験の東アジア人小児に対する用法・用量と同一とし，75 mg/日（6 歳以上 12 歳未満は 37.5 mg/日）で開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg（6 歳以上 12 歳未満は 12.5 mg）ずつ調節することとした。これは，免疫抑制療法との併用による一次治療として東アジア人小児 SAA 患者に対して米国で承認されている用法・用量（1.6.3）と同じである。

ETB115 は Day 1 から，r-ATG（Day 1～Day 5 のみ）及び CsA と併用投与し，Week 26 まで継続することとした。これは，150 試験でコホート 1（ETB115 を Day 14 から 6 ヵ月目まで h-ATG / CsA と併用）及びコホート 2（ETB115 を Day 14 から 3 ヵ月目まで h-ATG / CsA と併用）よりもコホート 3（ETB115 を Day 1 から 6 ヵ月目まで h-ATG / CsA と併用）で高い有効性が得られ，かつ安全性プロファイルも許容可能であったことに基づく（1.13.1-2-2.7.3-3.4 項，2.7.4-6.1 項）。Week 26 で奏効が認められた被験者に対しては，奏効を維持するために治療を継続することが有益になる可能性があることを考慮し，Week 52 まで投与を継続することとした。

併用薬

免疫抑制療法は移植非適応の SAA 患者に対する一次治療として世界的な標準治療である。東アジアで使用可能な免疫抑制療法として，G2201 試験では r-ATG / CsA 療法を併用薬とした。

r-ATG / CsA 療法の用法・用量は，各国の添付文書及びガイドラインに従うこととした。150 試験では，試験の途中で 6 ヵ月時点での奏効例に対する CsA の投与期間を 6 ヵ月間から 2 年間に変更している。その結果，CsA の投与を 2 年間継続した奏効例では，それ以外の奏効例と比べて奏効期間が長く再発率が低い傾向が認められたため，G2201 試験では CsA の投与を治験担当医師の裁量で維持又は漸減し，2 年間継続することを推奨することとした。

1.2.3　医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

すべての臨床試験は，ヘルシンキ宣言の精神に基づき，各国の規制要件及び各臨床試験実施時点における GCP を遵守し実施した。また，ノバルティス社（又はノバルティス社が業務を委託した開発業務受託機関）のモニターはすべての臨床試験が治験実施計画書，標準業務手順書及び各国の規制要件を遵守して適切に実施されているかどうかを確認した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

G2201 試験では，国内外の市販用の 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠と同一処方の製剤を使用した。また，E1202 試験と同様に血漿 50 µL を用い 100～50,000 ng/mL の範囲でバリデートされた LC-MS/MS 法で血漿中の ETB115 濃度を測定した（1.13.1-2-2.7.1-1.2 項）。

3　臨床薬理に関する概括評価

G2201 試験で 6 歳以上 12 歳未満の日本人小児，12 歳以上 18 歳未満の日本人小児及び中国人成人の被験者に ETB115 を 1 日 1 回反復投与した場合の定常状態での PK パラメータ Cmax，Tmax 及び AUCtau（24 時間値），並びに，投与後 4 時間及びトラフにおける濃度を Table 3-1 に示す。また，E1202 試験の日本人成人被験者で得られた結果も併せて示す。

6 歳以上 12 歳未満の日本人小児 3 名に 37.5 mg を投与した場合，12 歳以上 18 歳未満の日本人小児 2 名及び中国人成人 12 名に 75 mg を投与した場合に比べて，Cmax 及び AUCtau の平均値は小さい傾向がみられたが，個別値については例数が多かった中国人成人の個別値の範囲と重なりがみられた。12 歳以上 18 歳未満の日本人小児 2 名の Cmax 及び AUCtau の個別値は，中国人成人の個別値の範囲内であった。Tmax については，6 歳以上 12 歳未満の日本人小児，12 歳以上 18 歳未満の日本人小児及び中国人成人でいずれも中央値が 3～4 時間であり，明らかな違いはなかった。

Cmax 付近である投与後 4 時間及びトラフ濃度の平均値は，6 歳以上 12 歳未満の日本人小児に 37.5 mg を投与した場合，12 歳以上 18 歳未満の日本人小児，中国人成人及び日本人成人に 75 mg を投与した場合に比べて小さい傾向がみられたが，個別値では中国人成人及び日本人成人の個別値の範囲と重なりがみられた。12 歳以上 18 歳未満の日本人小児における投与後 4 時間及びトラフ

濃度の個別値は，中国人成人及び日本人成人の個別値の範囲内であった。中国人成人及び日本人成人における投与後 4 時間及びトラフ濃度の平均値及び個別値の範囲は同様であった。

以上，6 歳以上 12 歳未満の日本人小児に 37.5 mg を投与した場合，中国人成人及び日本人成人に 75 mg を投与した場合と比べて曝露量が低い傾向がみられたが，個別値の範囲に重なりがみられ大きな違いはなかった。12 歳以上 18 歳未満の小児の PK についても，一般に成人と大きな違いはないと考えられる［成人と合わせて評価可能な小児（10 歳又は 12 歳以上の小児）の臨床評価の留意点について（令和 2 年 6 月 30 日，事務連絡）］。また，ETB115 の PK は体重の影響を受けるものの，ITP 患者での検討の結果，12 歳以上 18 歳未満の小児と成人で Cmax 及び AUC は類似していた（Wire et al. 2018a，Wire et al. 2018b）。そのため，AA 患者でも 12 歳以上 18 歳未満の小児と成人で PK は類似すると考えられ，実際，G2201 試験で 12 歳以上 18 歳未満の日本人小児に 75 mg を投与した場合，中国人成人及び日本人成人に 75 mg を投与した場合と曝露量に明らかな違いはなかった。成人の PK については，日本人を含むアジア人の間で類似することが明らかとなっていたが（1.13.1-1-2.7.2-3.2.1.2 項），今回の AA 患者における検討でも中国人成人及び日本人成人で曝露量は同程度であった。

なお，この他に G2201 試験では 6 歳以上 12 歳未満の小児に 37.5 mg を，12 歳以上 18 歳未満の小児及び成人に 75 mg を投与した場合のトラフ濃度が得られたが（各被験者で 1 点のトラフ濃度：6 歳以上 12 歳未満の中国人小児 1 名で 7,420 ng/mL，12 歳以上 18 歳未満の中国人小児 2 名で 12,700 ng/mL 及び 29,100 ng/mL，韓国人成人 1 名で 11,100 ng/mL），Table 3-1 に示した 6 歳以上 12 歳未満の小児，12 歳以上 18 歳未満の小児及び成人の値と比べて明らかな違いはなかった（G2201 試験-Listing 16.2.5-1.5）。

Table 3-1　定常状態における PK パラメータ（G2201 試験及び E1202 試験）

パラメータ	統計量	G2201 試験 日本人小児 （6 歳以上 12 歳未満） 37.5 mg	G2201 試験 日本人小児 （12 歳以上 18 歳未満） 75 mg	G2201 試験 中国人成人 75 mg	E1202 試験 日本人成人 75 mg
Cmax (ng/mL)	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n	17700 (8360) [8730 – 25300] 3	42300 (2400) [40600 – 44000] 2	30800 (12600) [16000 – 51800] 12	-
Tmax (h)	中央値 [最小値 – 最大値] n	3.93 [1.87 – 3.95] 3	3.06 [2.12 – 4.00] 2	4.12 [1.93 – 23.7] 12	-
AUCtau (ng·h/mL)	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n	352000 (194000) [153000 – 539000] 3	713000 (11200) [705000 – 721000] 2	559000 (246000) [255000 – 992000] 10	-
4 時間値 (ng/mL)	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n	17400 (8320) [8730 – 25300] 3	38400 (3180) [36100 – 40600] 2	27600 (12100) [14300 – 51800] 12	28400 (8960) [15000 – 42500] 10

パラメータ	統計量	G2201 試験 日本人小児 （6 歳以上 12 歳未満） 37.5 mg	G2201 試験 日本人小児 （12 歳以上 18 歳未満） 75 mg	G2201 試験 中国人成人 75 mg	E1202 試験 日本人成人 75 mg
トラフ (ng/mL)	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n (m)*	12300 (7190) [4370 – 20800] 3 (6)	26000 (141) [25900 – 26100] 2 (2)	20100 (9690) [8570 – 43500] 21 (31)	21800 (7370) [8100 – 34900] 10

Source: G2201 試験-Table 14.2-3.2, Table 14.2-3.3.1, Table 14.2-3.3.1j, Table 14.2-3.4, 1.13.1-2-2.7.2-Table 2-5
*: m はデータ数

4 有効性の概括評価

小児 AA 患者に ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性は，主に免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（G2201 試験）に日本の施設から登録された小児被験者（以下，日本人小児）の主要解析時点の結果に基づき評価した。本項では日本人小児の結果を示し，全体集団の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。

4.1 有効性評価の計画

4.1.1 有効性の評価方法

有効性の主な評価項目及びその定義を Table 4-1 に示す。試験デザインの概略及び設定根拠は 1.2.2 項に示した。

血液学的検査項目は，スクリーニング時，Day 1 のほか，Week 1 から Week 8 までは週 1 回，その後 Week 26 までは 2 週ごと（用量が安定するまでは毎週），その後 ETB115 投与終了までは 4 週ごと（用量が安定するまでは 2 週ごと），その後 Year 3 までは年 1 回の頻度で測定した。

血液学的奏効は，血液学的奏効の判定基準（Table 4-2）に基づき，Week 13，Week 26，Week 52，Year 2，及び Year 3 に治験担当医師が評価した。

輸血に対する効果は，治験治療開始 60 日前から，追跡調査終了（Week 26 で無効と判定された被験者，再発した被験者，又は SAA に対する別治療を開始した被験者は ETB115 の投与中止）までに実施された輸血に関するすべてのデータを収集して評価した。

Table 4-1 有効性の主な評価項目及びその定義（G2201 試験）

	評価項目	定義
主要評価項目	Week 26 時点の CR 率	Week 26 時点で CR の基準を満たした被験者の割合
副次評価項目	CR 率（Week 13，Week 52）	各評価時点で CR の基準を満たした被験者の割合
	奏効率（Week 13，Week 26，Week 52）	各評価時点で血液学的奏効（CR 又は PR）の基準を満たした被験者の割合

評価項目	定義
輸血量が減少した被験者の割合（Week 13，Week 26，Week 52）	ベースライン時に血小板（又は赤血球）輸血依存が認められた被験者のうち，各評価時点でベースライン時に比べて輸血量が減少した被験者（輸血非依存となった被験者を含む）の割合
輸血非依存となった被験者の割合	ベースライン時に血小板（又は赤血球）輸血依存が認められた被験者のうち，試験期間中のいずれかの時点で，血小板（又は赤血球）輸血非依存が認められた被験者の割合

ベースライン時の血小板輸血依存：Day 1 の前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回でも受けた場合
ベースライン時の赤血球輸血依存：Day 1 の前 8 週間以内に赤血球輸血を 1 回でも受けた場合

ベースライン後の血小板輸血非依存：ベースライン以降 4 週間以上，血小板輸血を受けなかった場合
ベースライン後の赤血球輸血非依存：ベースライン以降 8 週間以上，赤血球輸血を受けなかった場合

Table 4-2 血液学的奏効の判定基準（G2201 試験）

	判定基準
CR [a)]	以下の 3 項目をすべて満たす場合 • 好中球数 1.0 × 10^9/L 超 • 血小板数 100 × 10^9/L 超 • ヘモグロビン 100 g/L 超
PR [a)]	血球数が SAA の基準を満たさない（以下の 2 項目以上を満たす）が，CR の基準には不十分である場合 • 好中球数 0.5 × 10^9/L 以上 • 血小板数 20 × 10^9/L 以上 • 網赤血球数 20 × 10^9/L 以上
無効	PR の基準を満たさない場合
再発	奏効（CR 又は PR）を達成したものの，その後無効となった被験者で，以下のいずれかの項目に該当する場合 • 再度 SAA の基準を満たす • 輸血非依存であった被験者で再度輸血が必要となる • 末梢血で次の基準を満たす：好中球数 0.5 × 10^9/L 未満又は血小板数 20 × 10^9/L 未満
より厳格な基準 [b)] に基づく CR	1 週間以上間隔を空けた 2 つの連続する測定値で，以下の 3 項目をすべて満たす場合 • ヘモグロビン濃度が年齢及び性別に応じた基準値範囲内 • 好中球数 1.5 × 10^9/L 超 • 血小板数 150 × 10^9/L 超

a) Week 13 及び Week 26 では，血球数測定を 1～3 週間の間隔を空けて連続で 2 回実施して効果判定を確定させた。また，以下に示す期間内に体外から投与された成長因子又は輸血に依存する血球数の改善は，血液学的奏効の基準を満たすものとはみなさなかった。
・血小板輸血：血小板数の評価前 7 日間
・赤血球輸血：ヘモグロビンの評価前 14 日間
・G-CSF：血液学的奏効の評価前 21 日間

b) 免疫抑制療法の治療効果判定の基準（Killick et al. 2016）。E1202 試験では，主に本基準に基づき有効性を評価し，ヘモグロビン濃度の基準値は「12 g/dL（女性）/13 g/dL（男性）以上」とした。G2201 試験では，補助的解析として Week 26 時点で評価した。

4.1.2 解析方法

有効性の主要な解析対象集団は，最大の解析対象集団（FAS）とした。FAS は，治験治療を 1 回以上投与されたすべての被験者と定義した。

主要評価項目である Week 26 時点の CR 率は，点推定値及び二項分布の正確な両側 95%CI（Clopper-Pearson）を算出した。主要評価項目の正式な検定は計画しなかった。補助的解析として，免疫抑制療法の治療効果判定の基準（Killick et al. 2016）に基づくより厳格な基準を用いて評価した結果も示した。

主な副次評価項目の解析方法を以下に示す。

- CR 率：各評価時点で CR の基準を満たした被験者数とその割合を算出した。
- 奏効率：各評価時点で奏効の基準を満たした被験者数とその割合を算出した。

- 輸血量が減少した被験者の割合：各評価時点でベースライン時と比較して輸血量が減少した被験者数とその割合を，輸血の種類ごとに算出した。各評価時点の輸血量は，血小板輸血では各評価日前 4 週間，赤血球輸血では各評価日前 8 週間のデータを用いた。
- 輸血非依存となった被験者の割合：治験期間中のいずれかの時点で輸血非依存が認められた被験者数とその割合を，輸血の種類ごとに算出した。

4.2　目標適応症に対する有効性

4.2.1　試験対象集団

4.2.1.1　被験者の内訳

5 名の日本人小児が登録された。すべての被験者に治験治療が 1 回以上投与され，有効性及び安全性の評価対象となった（Table 14.1-1.3j）。4 名はコア投与パート完了時（Week 26）に奏効が認められて継続投与パートに移行し，残り 1 名は SAA に対して別治療を開始してコア投与パートを中止した。データカットオフ時点で，継続投与パートに移行した 4 名中 3 名は継続投与パートを完了しており，1 名は継続中であった（Table 14.1-1.1j）。

4.2.1.2　人口統計学的特性及びその他の特性

年齢の中央値（範囲）は 11（9～15）歳であり，6 歳以上 12 歳未満が 3 名，12 歳以上 18 歳未満が 2 名であった。女性が 4 名，男性が 1 名であった（Table 14.1-2.1j）。ベースライン時の疾患重症度（Table 1-2）は，重症が 3 名，最重症が 2 名であった。ベースライン時の血液学的検査値の中央値は，血小板数 49.0 × 10^9/L，ヘモグロビン値 81.0 g/L，好中球数 0.2 × 10^9/L，及び網赤血球数 12.0 × 10^9/L であった。ベースライン時に血小板輸血依存及び赤血球輸血依存であった被験者は，各 4 名であった（Table 14.1-2.2j）。

4.2.2　有効性の結果

4.2.2.1　血液学的奏効

Week 26 時点で CR が認められた被験者は 5 名中 1 名，PR が認められた被験者は 3 名であり，CR 率（95% CI）は 20.0%（0.5%, 71.6%），奏効率（95% CI）は 80.0%（28.4%, 99.5%）であった（Table 4-3, G2201 試験-Table 14.2-1.1j）。Week 52 時点では，継続投与パートに移行した 4 名中 2 名で CR，1 名で PR が認められた。残り 1 名はデータカットオフ時点で Week 52 の評価を完了していなかった（G2201 試験-Listing 16.2.6-1.1）。

Table 4-3　Week 13，Week 26，及び Week 52 時点の奏効率（G2201 試験日本人小児，FAS）

	Week 13 N = 5	Week 26 N = 5	Week 52 N = 5
Total, n	5	5	4
Response, n (%)			
Complete Response (CR)	0	1 (20.0)	2 (50.0)
Partial Response (PR)	4 (80.0)	3 (60.0)	1 (25.0)
No Response	1 (20.0)	1 (20.0)	1 (25.0)
Relapsed	0	0	0
Overall Response Rate, n (%)	4 (80.0)	4 (80.0)	3 (75.0)
(95% CI)	(28.4, 99.5)	(28.4, 99.5)	(19.4, 99.4)

Source: G2201 試験-Table 14.2-1.3j

Overall Response Rate: CR + PR
"n" is the number of subjects who reached the assessment time or withdrew earlier. It is denominator for percentage (%) calculation.
95% CI based on Clopper and Pearson binomial 95% exact method.

Week 26 時点で奏効が認められた 4 名のうちデータカットオフ時点で Week 52 の評価が完了していた 3 名では，Week 52 時点で血液学的奏効の改善又は持続が認められた。データカットオフ時点までに治験担当医師により再発と判定された被験者はいなかった。

Table 4-4　被験者ごとの血液学的奏効の判定結果（G2201 試験日本人小児，FAS）

年齢/性別	Week 13	Week 26	Week 52
1[redacted]/女性	No Response	NA [a)]	NA [a)]
1[redacted]/女性	PR	PR	CR
1[redacted]/男性	PR	CR	CR
[redacted]/女性	PR	PR	PR
1[redacted]/女性	PR	PR	NA [b)]

Source: G2201 試験-Listing 16.2.6-1.1

a) コア投与パートで中止したため評価していない。

b) データカットオフ時点で Week 52 未達のため評価していない。

免疫抑制療法の治療効果判定の基準に基づくより厳格な CR 評価では，Week 26 時点で CR の基準を満たした被験者はいなかった（Table 14.2-1.4j）。

4.2.2.2　血球数の推移

血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，及び網赤血球数はいずれも，治験治療により改善傾向を示した。なお，血球数は輸血及び G-CSF の影響がない状態で評価した。

- 血小板数の中央値（× 10^9/L）は，Week 13（58.0），Week 26（86.5），Week 52（119.0）のいずれの時点でもベースライン時（49.0）に比べて増加していた（Table 14.2-2.12j）。

- ヘモグロビン値の中央値（g/L）は，Week 13（80.0），Week 26（112.0），Week 52（107.0）であり，Week 26 以降はベースライン時（81.0）に比べて増加していた（Table 14.2-2.13j）。
- 好中球数の中央値（× 10^9/L）は，Week 13（0.920），Week 26（1.722），Week 52（1.780）のいずれの時点でもベースライン時（0.210）に比べて増加していた（Table 14.2-2.14j）。
- 網赤血球数の中央値（× 10^9/L）は，Week 13（84.6），Week 26（64.0），Week 52（47.0）のいずれの時点でもベースライン時（12.0）に比べて増加していた（Table 14.2-2.15j）。

4.2.2.3 輸血に対する効果

ベースライン時はそれぞれ 5 名中 4 名が血小板輸血依存，赤血球輸血依存であった。Week 26 時点で，それぞれ 4 名中 3 名の輸血量がベースライン時と比べて 50%以上減少した。

Table 4-5 輸血量が減少した被験者（G2201 試験日本人小児，FAS）

	Japanese N = 5	
	Platelets Transfusions	RBC Transfusions
Baseline Transfusion dependence	4	4
Transfusion decrease or free, Week 13	3 (75.0)	1 (25.0)
Transfusion reduction by at least 50% compared to baseline, Week 13	1 (25.0)	1 (25.0)
Transfusion decrease or free, Week 26	3 (75.0)	3 (75.0)
Transfusion reduction by at least 50% compared to baseline, Week 26	3 (75.0)	3 (75.0)

Source: G2201 試験-Table 14.2-2.5j, Table 14.2-2.6j

Denominator is the number of subjects with baseline transfusion dependent.

Platelets Transfusions: Baseline: 4 weeks before day 1; Week 13 and Week 26: 4 weeks before each visit day.
RBC Transfusions: Baseline: 8 weeks before day 1 ; Week 13 and Week 26: 8 weeks before each visit day.

Transfusion decrease or free are subjects with either transfusion decrease or transfusion-free.
Transfusion reduction by at least 50% compared to baseline is the number of subjects whose transfusions have decreased at least 50% compared to baseline.

また，ベースライン時に血小板輸血依存又は赤血球輸血依存であったそれぞれ 4 名中 3 名が，治験治療開始後に少なくとも 1 回は輸血非依存となった。

Table 4-6 輸血依存／非依存の被験者の推移（G2201 試験日本人小児，FAS）

		Japanese N = 5		
		Baseline	Post-baseline	
			Transfusion independent n (%)	Transfusion dependent n (%)
Platelet	Transfusion dependent, n (%)	4 (80.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
	Transfusion independent, n (%)	1 (20.0)	1 (100)	0
RBC	Transfusion dependent, n (%)	4 (80.0)	3 (75.0)	1 (25.0)
	Transfusion independent, n (%)	1 (20.0)	1 (100)	0

Source: G2201 試験-Table 14.2-2.7j, Table 14.2-2.8j

Baseline platelet transfusion dependence is defined as subjects receiving at least one platelet transfusion in the 4 weeks prior to the first dose of eltrombopag. Post-baseline platelet transfusion independence will be achieved if subjects who are transfusion dependent at baseline become transfusion free for a period of at least 28 days.

Baseline RBC transfusion dependence is defined as subjects receiving at least one RBC transfusion in the 8 weeks prior to the first dose of eltrombopag. Post-baseline RBC transfusion independence will be achieved if subjects who are transfusion dependent at baseline become transfusion free for a period of at least 56 days.

Baseline percentage is based on N.
Percentage for Post-baseline transfusion independence is based on Baseline n.

4.3 長期投与時の有効性及び耐薬性

G2201 試験では，Week 26 時点で奏効が認められた被験者に対して，Week 52 まで ETB115 を投与することとした。Week 26 時点で奏効が認められた 4 名のうちデータカットオフ時点で Week 52 の評価が完了していた 3 名では，治療の継続により血液学的奏効の改善又は持続が認められた。また，データカットオフ時点までに治験担当医師により再発と判定された被験者はいなかった（4.2.2.1 項）。

4.4 成人 AA 患者と小児 AA 患者に対する有効性

1.2.1.2 項に記したとおり，E1202 試験と同程度の有効性及び安全性が認められるかを検討することで小児 AA に対する ETB115 の有用性を評価するため，本項では，G2201 試験の日本人小児でも E1202 試験と同程度の有効性が認められるかを検討した。

4.4.1 血液学的奏効

日本人小児では，E1202 試験の日本人成人（70.0%）と同様に高い奏効率（80.0%）が得られた。また，Week 52 まで治療を継続することで血液学的奏効の改善又は持続が認められており（4.2.2.1 項），ETB115 は成人と同様に小児でも持続的な効果が期待できると考える。

Table 4-7 Week 26 時点の血液学的奏効（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，FAS）

	G2201 (<18 years, Japanese) N = 5	E1202 (≥18 years, Japanese) N = 10
Hematological Response, Week 26		
Total, n	5	10
Response, n (%)		
Complete response (CR)	1 (20.0) [a)]	0 [b)]
Partial response (PR)	3 (60.0)	7 (70.0)
No response	1 (20.0) [c)]	-
Relapsed	0	-
Overall Response rate, n (%)	4 (80.0)	7 (70.0)

Source: G2201 試験-Table 14.2-1.3j，1.13.1-2-2.7.3-Table 3-29

G2201 試験では主に NIH の基準に基づき評価し，補助的解析として免疫抑制療法の治療効果判定の基準に基づき CR を評価した。E1202 試験では主に免疫抑制療法の治療効果判定の基準に基づき評価し，副次評価項目として NIH の基準に基づき CR を評価した。

a) 免疫抑制療法の治療効果判定の基準に基づくより厳格な評価では，CR の基準を満たした被験者はいなかった。
b) NIH の基準に基づく評価では，重症例の 1 名が CR の基準を満たした。
c) SAA に対して別治療を開始し Week 26 より前に治験治療を中止した被験者

4.4.2 輸血に対する効果

日本人小児の輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）及び輸血非依存となった被験者の割合は，いずれも E1202 試験の日本人成人と同程度であり，ETB115 は小児に対しても輸血依存状態を改善する効果が期待できると考える。

Table 4-8 輸血量が減少した被験者（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，FAS）

	G2201 (<18 years, Japanese) N = 5	E1202 (≥18 years, Japanese) N = 10
Platelets Transfusion, Week 26		
Baseline transfusion dependence, n	4	8
Transfusion decrease or free, n (%)	3 (75.0)	6 (75.0)
RBC Transfusion, Week 26		
Baseline transfusion dependence, n	4	6
Transfusion decrease or free, n (%)	3 (75.0)	4 (66.7)

Source: G2201 試験-Table 14.2-2.5j, Table 14.2-2.6j，1.13.1-2-2.7.3-Table 3-30, Table 3-32

Denominator is the number of subjects with baseline transfusion dependent.
Transfusion decrease or free are subjects with either transfusion decrease or transfusion-free.

Table 4-9 輸血依存／非依存の被験者の推移（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，FAS）

		G2201 (<18 years, Japanese) N = 5			E1202 (≥18 years, Japanese) N = 10		
		Baseline	Post-baseline		Baseline	Post-baseline	
			Transfusion independent n (%)	Transfusion dependent n (%)		Transfusion independent n (%)	Transfusion dependent n (%)
Platelet	Transfusion dependent, n (%)	4 (80.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	8 (80.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
	Transfusion independent, n (%)	1 (20.0)	1 (100)	0	2 (20.0)	2 (100)	0
RBC	Transfusion dependent, n (%)	4 (80.0)	3 (75.0)	1 (25.0)	6 (60.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
	Transfusion independent, n (%)	1 (20.0)	1 (100)	0	4 (40.0)	4 (100)	0

Source: G2201 試験-Table 14.2-2.7j, Table 14.2-2.8j, 1.13.1-2-2.7.3-Table 3-31, Table 3-33

Baseline percentage is based on N.
Percentage for Post-baseline transfusion independence is based on Baseline n.

5　安全性の概括評価

小児 AA 患者に ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の安全性は，免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象とした G2201 試験の日本人小児の主要解析時点の結果に基づき評価した。本項では主に日本人小児の結果を示し，全体集団の結果は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び試験総括報告書に示した。また，市販後の使用経験に基づく安全性は 5.8 項に示した。

5.1　安全性評価の計画

主に有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，骨髄穿刺及び骨髄生検，並びにクローン進化の結果に基づき評価した。安全性解析対象集団は，Safety Set（治験治療を 1 回以上投与されたすべての被験者）とした。

有害事象の標準化には MedDRA 25.0 版を使用し，特に記載のない限り PT を記載した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づき評価した。治験担当医師の判断による治験治療との関連性（あり，なし）及び治験治療に対する処置は，ETB115，r-ATG，及び CsA ごとに評価した。ETB115 の作用機序，安全性プロファイル，及び対象疾患（AA）を考慮し，肝機能障害，血栓塞栓症，出血，急性腎障害，及び細胞遺伝学的異常／クローン進化を臨床的に注目すべき有害事象として評価した。臨床的に注目すべき有害事象に含めた各事象の定義（PT）は 2.7.4-Table 7-10 に示した。有害事象の集計期間は，データカットオフ時点までに報告された on treatment 期間（治験治療の投与開始日から ETB115 の最終投与日の 30 日後まで）とした。有害事象の発現割合は，Safety Set（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とし，重症度別（All grades，Grade 3 以上），治験治療又は各薬剤との関連別，及び発現時期別（治験治療の投与開始後 30 日以内，30 日超 90 日以内，90 日超 180 日以内，180 日超 360 日以内，360 日超）に集計した。

臨床検査値は，ETB115 の最終投与日の 30 日後までに得られた検査値について，CTCAE 第 4.03 版の Grade 判定基準に基づき評価し，ベースライン後の最悪値についてシフトテーブルを作成した。肝機能関連の臨床検査値は，ベースライン後の最悪値が解析計画書で規定した注目すべき異常の基準に該当した被験者の割合を算出した。

バイタルサイン及び心電図は，ETB115 の最終投与日の 30 日後までに得られた検査値について，解析計画書で規定した注目すべき異常の基準に基づき評価し，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常を示した被験者の割合を算出した。

骨髄穿刺及び骨髄生検，並びにクローン進化は，被験者ごとに検査結果を一覧にした。

5.2　医薬品への曝露

投与期間の中央値（範囲）は，ETB115 が 263.0（115～363）日，CsA が 375.0（142～414）日，r-ATG が 5.0（5～5）日であった（Table 14.3-1.1j，Table 14.3-1.2j，Table 14.3-1.3j）。

5.3　有害事象

5.3.1　比較的よくみられる有害事象

Safety Set 5 名のすべての被験者で有害事象が認められた。最も多くみられた有害事象は口内炎（4 名）であり，次いで発熱性好中球減少症，便秘，嘔吐，発熱，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，及び高血圧（各 3 名）であった。2 名以上に認められた ETB115 との関連ありと判断された有害事象は，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名）であった。

Grade 3 の有害事象は 3 名に認められた。2 名以上に認められた Grade 3 の有害事象は，発熱性好中球減少症（3 名）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 名）であった。ETB115 との関連ありと判断された Grade 3 の有害事象は 3 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，リパーゼ増加，及び帯状疱疹が各 1 名）に認められた。Grade 4 以上の有害事象は認められなかった（2.7.4-Table 7-2，Table 7-3，Listing 16.2.7-1.1）。

発現時期別では，各時期（治験治療の投与開始後 30 日以内，30 日超 90 日以内，90 日超 180 日以内，180 日超 360 日以内）に試験継続中であったすべての被験者に有害事象が認められた。Grade 3 の有害事象は，各時期でそれぞれ 5 名中 3 名，5 名中 2 名，3 名中 2 名，3 名中 0 名に認められた。Grade 3 も含めほとんどの事象（PT）が治験治療の投与開始 90 日以内に認められており，90 日超の各期間に 2 名以上に認められた事象はなかった（2.7.4-Table 7-4）。

5.3.2　死亡，重篤な有害事象

死亡の報告はなく，重篤な有害事象は 2 名（敗血症及び帯状疱疹が各 1 名）に認められた。敗血症は ETB115 との関連なし，帯状疱疹は ETB115 との関連ありと判断された。いずれの事象も ETB115 の用量調節又は休薬を要さず，投与継続中に消失した（2.7.4-Table 7-5，Listing 16.2.7-1.1）。重篤な有害事象が認められた 2 名について以下に詳述する。

Table 5-1　重篤な有害事象又は ETB115 の休薬に至った有害事象が認められた被験者（G2201 試験日本人小児，Safety Set）

年齢/性別	事象名・叙述
1[redacted]/女性	重篤な有害事象：敗血症（ETB115 との関連なし） ETB115 の休薬に至った有害事象：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（いずれの事象も ETB115 との関連なし） 既往歴：報告なし 現病歴：良性ローランドてんかん，肺静脈狭窄，外耳道閉鎖，伝染性単核症，尋常性白斑，マロリー・ワイス症候群，肺門リンパ節腫脹，脾腫，C-反応性蛋白増加 経過：Day 1 に治験治療［ETB115（75 mg），r-ATG（177.5 mg），及び CsA（250 mg）］を開始した。Day 1 の ALT は 79 U/L（RR:9 U/L～29 U/L，Grade 1），AST は 38 U/L（RR:13 U/L～28 U/L，Grade 1），γ-GT は 20 U/L（RR:8 U/L～41 U/L）であった。 Day 10 に敗血症（Grade 3）及び発熱（39.1°C）が認められ，CRP は 3.39 mg/dL であった。敗血症に対し治療を行い治験治療は用量調節を要さず継続した。Day 11 に血流感染と診断された。Day 14 に医師の判断により CsA を 300 mg に増量した。Day 17 の血液培養は陰性であり，CRP は 38.28 mg/dL であった。医師の判断により CsA を 350 mg に増量した。Day 17 に敗血症は消失した。

年齢/性別	事象名・叙述
	Day 21 に四肢痛及び嘔吐（いずれも ETB115 との関連あり，非重篤）を理由に ETB115 を 50 mg に減量し，Day 35 にさらに 25 mg に減量した。 Day 48 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 2）が認められた（いずれも初回。ETB115 との関連なし）。これらの肝機能障害による ETB115 の休薬（3 回）と投与再開後の再発が認められた。 Day 137 に SAA に対して別治療を開始するためコア投与パートを中止し，追跡調査期に移行した。ETB115 は Day 115，CsA は Day 142 まで投与した。 Day 152 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1～3，2 回目）は消失し，Day 162 に γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（Grade 1～2，2 回目）は消失，Day 165 にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（Grade 2～3，3 回目）は消失した。 Day 301 に 8 番染色体の異常所見が認められ，細胞遺伝学的異常（ETB115 との関連なし，Grade 1）として報告された。その後の検査（Day 316）では染色体の異常所見は認められなかった。 Day 361 に保護者の希望により試験を中止した。
[redacted]/女性	重篤な有害事象：帯状疱疹（ETB115 との関連あり） 既往歴：発熱性好中球減少症，水痘 現病歴：アレルギー性皮膚炎，肝機能異常 経過：Day 1 に治験治療［ETB115（37.5 mg），r-ATG（120 mg），及び CsA（150 mg）］を開始した。Day 1 の WBC 数は 0.3×10^9/L（RR:4～12×10^9/L，Grade 4）であった。 Day 137 に帯状疱疹（重篤，Grade 3）が認められ，翌日入院した。帯状疱疹に対し治療を行い治験治療は用量調節を要さず継続した。Day 139 の WBC 数は 1.74×10^9/L（RR:4～12×10^9/L，Grade 3，低値）であった。Day 145 に腹部の水疱はすべて潰れており疼痛はなかった。Day 146 に退院し，Day 153 に帯状疱疹は消失した。 本被験者はコア投与パート及び継続投与パートを完了し，長期追跡調査期に移行した。ETB115 は Day 363 まで投与され，CsA はデータカットオフ時点で投与継続中であった。
[redacted]/男性	ETB115 の休薬に至った有害事象：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（ETB115 との関連あり） 既往歴：アレルギー性輸血反応，口唇乾燥 現病歴：皮膚乾燥，そう痒症，アレルギー性鼻炎 経過：Day 1 に治験治療［ETB115（37.5 mg），r-ATG（110 mg），及び CsA（200 mg）］を開始した。Day 1 の ALT は 11 U/L（RR：9～31 U/L）であった。 Day 56 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 1）が認められ Day 70 に消失した。Day 88 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（Grade 3）が再発し，Day 90 に Grade 2 に改善した。同日，ETB115 を休薬した。治療の報告はなかった。Day 93 に ETB115 37.5 mg の投与を再開し，Day 95 にアラニンアミノトランスフェラーゼ増加は消失した。 本被験者はコア投与パート及び継続投与パートを完了し，長期追跡調査期に移行した。ETB115 は Day 362 まで投与され，CsA はデータカットオフ時点で投与継続中であった。

5.3.3　重要な有害事象

本項では，重要な有害事象として，治験治療又は ETB115 の投与中止，用量調節，休薬に至った有害事象を示す。

治験治療の投与中止に至った有害事象は認められなかった（Table 14.3.1-1.6j）。治験治療の用量調節又は休薬に至った有害事象は 4 名に認められ（Table 14.3.1-1.7j），このうち 2 名は ETB115 を用量調節又は休薬した。1 名はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加により ETB115 を休薬し，他の 1 名は四肢痛及び嘔吐により ETB115 を減量した後，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加により ETB115 を休薬した。当該 2 名については Table 5-1 に詳述した。

5.4　器官別又は症候群別有害事象の解析

臨床的に注目すべき有害事象として評価した事象のうち，肝機能障害及び急性腎障害が各 4 名に認められた。また，on treatment 期間終了後に細胞遺伝学的異常／クローン進化が 1 名に認められた。血栓塞栓症及び出血は認められなかった（2.7.4-Table 7-6，Table 14.3.1-3.1j，Table 14.3.1-3.3j，Table 14.3.1-3.5j，Table 14.3.1-3.7j，Table 14.3.1-3.9j，Table 14.3.1-3.11j，Listing 16.2.7-1.1）。

肝機能障害

肝機能障害は 4 名に認められた（2.7.4-Table 7-7）。Grade 3 の事象は 2 名（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，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が各 1 名）に認められ，いずれの事象も ETB115 の休薬等の処置により消失した（Table 5-1）。重篤な事象は認められなかった。その他の事象は ETB115 の用量調節又は休薬を要さず，すべて消失した。再発事象を除き，すべての事象は治験治療の開始から 90 日以内に認められた（Listing 16.2.7-1.1）。治験実施計画書で規定された ETB115 の投与中止基準（2.7.6-Table 4-2）に該当する肝機能関連の臨床検査値異常は認められなかった（2.7.4-Table 7-8）。

急性腎障害

急性腎障害は 4 名に認められた（2.7.4-Table 7-9）。すべての事象が Grade 2 以下であり，ETB115 との関連なしと判断された。急性腎障害により ETB115 の用量調節又は休薬した被験者はいなかった。血中尿素増加，血中クレアチニン増加，及び急性腎障害（各 1 名）は消失し，腎機能障害（2 名）は未消失であった。急性腎障害（1 名）を除き，すべての事象は治験治療の開始から 90 日超に認められた（Listing 16.2.7-1.1）。

細胞遺伝学的異常／クローン進化

On treatment 期間に細胞遺伝学的異常／クローン進化は認められなかった。1 名に on treatment 期間終了後の Day 301（ETB115 の最終投与：Day 115）に，骨髄穿刺及び骨髄生検で 8 番染色体の異常所見が認められた。本所見は有害事象（細胞遺伝学的異常，Grade 1，ETB115 との関連なし）として報告された。その後の検査（Day 316）では染色体の異常所見は認められなかった（Table 14.3-3.11j，Listing 16.2.5-1.1，Listing 16.2.7-1.1，Listing 16.2.8-1.7）。

5.5　臨床検査値の評価

すべての被験者で，AA に起因すると考えられる血液学的検査値異常がベースライン時から認められた。

- ベースライン後に新たに認められた Grade 3 又は 4 の血液学的検査値異常（2 名以上）は，血小板数低値（4 名），ヘモグロビン値低値（3 名），白血球数低値及びリンパ球数低値（各 2 名）であった（Table 14.3-3.3j）。

- ベースライン後に新たに認められた Grade 3 又は 4 の血液生化学的検査値異常（2 名以上）は，ALT 高値及び γ-GT 高値（各 2 名）であった（Table 14.3-3.4j）。

5.6　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

解析計画書で規定した注目すべき異常の基準に該当するバイタルサイン及び心電図の主な変動を以下に示す。各検査項目で変動が認められたものの，いずれも一時的なものであり，臨床的に意味のある変動は認められなかった。治験実施計画書で規定された ETB115 の投与中止基準（2.7.6-Table 4-3）に該当する QTcF 延長も認められなかった（Table 14.3-2.1j，Table 14.3-2.4j）。

- 拡張期血圧が「105 mmHg 以上かつベースラインから 15 mmHg 以上の上昇」及び「50 mmHg 以下かつベースラインから 15 mmHg 以上の下降」に該当した被験者は各 1 名であった。
- 脈拍が「100 bpm 以上かつベースラインから 25%超の上昇」に該当した被験者は 4 名，「50 bpm 以下かつベースラインから 25%超の下降」に該当した被験者は 1 名であった。
- 体重がベースラインから 10%超減少した被験者は 1 名であった。
- 安静時 12 誘導心電図で「QTcF 450 msec 超 480 msec 以下」及び「ベースラインから 30 msec 超 60 msec 以下の QTcF 延長」に該当した被験者は各 1 名であった。

5.7　成人 AA 患者と小児 AA 患者に対する安全性

1.2.1.2 項に記したとおり，E1202 試験と同程度の有効性及び安全性が認められるかを検討することで小児 AA に対する ETB115 の有用性を評価するため，本項では，G2201 試験の日本人小児でも E1202 試験と同程度の安全性が認められるかを検討した。

有害事象の概要

G2201 試験の日本人小児では，E1202 試験の日本人成人と同様にすべての被験者で有害事象が認められ，Grade 3 以上の有害事象はいずれも半数以上の被験者に認められた。G2201 試験の日本人小児で死亡又は ETB115 の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

Table 5-2　有害事象の概要（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set）

	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5		E1202 (≥ 18 years, Japanese) * N = 10	
Duration of exposure (months) Median (min, max)	8.6 (4, 12)		11.3 (4, 12)	
AE Category	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Adverse events	5 (100)	3 (60.0)	10 (100)	8 (80.0)
Suspected to be related to Eltrombopag	4 (80.0)	3 (60.0)	5 (50.0)	1 (10.0)
SAEs	2 (40.0)	2 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
Fatal SAEs	0	0	0	0
AEs leading to discontinuation of Eltrombopag	0	0	1 (10.0)	0

	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5		E1202 (≥ 18 years, Japanese) * N = 10	
Duration of exposure (months) Median (min, max)	8.6 (4, 12)		11.3 (4, 12)	
AE Category	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
AEs leading to dose adjustment/interruption of Eltrombopag	2 (40.0)	1 (20.0)	3 (30.0)	0

Source: SCS Appendix 1-Japan-Table JCTD-3.1, Table JCTD-3.2

Only AEs occurring on treatment period are reported.

MedDRA version 25.0.
Data cutoff date: G2201:10-Jun-2022, E1202: [redacted]-20[redacted] (Week 52)

*各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週以前に治験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）でデータカットオフした（最終登録被験者のデータカットオフ日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

比較的よくみられる有害事象

G2201 試験の日本人小児で比較的よくみられた有害事象のうち，口内炎，発熱性好中球減少症，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，サイトメガロウイルス感染再燃，及び皮膚乾燥は，E1202 試験の日本人成人に比べて発現割合が高い傾向がみられた。これらの事象はいずれも ETB115 との関連なしと判断され，ほとんどの事象が ETB115 の用量調節又は休薬を要さず，管理可能であった。Grade 3 以上の有害事象は，G2201 試験の日本人小児では 5 名中 3 名，E1202 試験の日本人成人では 10 名中 8 名に認められた。このうち，ETB115 との関連ありと判断された事象が日本人小児で複数名に認められたものの，ETB115 の休薬等の処置により管理可能であった（5.3 項）。

Table 5-3 G2201 試験の日本人小児で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set）

	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5		E1202 (≥ 18 years, Japanese) * N = 10	
PT	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)	All grades n (%)	Grade ≥ 3 n (%)
Number of subjects with at least one event	5 (100)	3 (60.0)	10 (100)	8 (80.0)
口内炎	4 (80.0)	0	3 (30.0)	0
発熱性好中球減少症	3 (60.0)	3 (60.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (30.0)	0
発熱	3 (60.0)	1 (20.0)	4 (40.0)	0
便秘	3 (60.0)	0	4 (40.0)	0
高血圧	3 (60.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)
嘔吐	3 (60.0)	0	4 (40.0)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2 (40.0)	1 (20.0)	1 (10.0)	0

PT	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5 All grades n (%)	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5 Grade ≥ 3 n (%)	E1202 (≥ 18 years, Japanese) * N = 10 All grades n (%)	E1202 (≥ 18 years, Japanese) * N = 10 Grade ≥ 3 n (%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (40.0)	1 (20.0)	0	0
血中ビリルビン増加	2 (40.0)	0	3 (30.0)	0
サイトメガロウイルス感染再燃	2 (40.0)	0	0	0
皮膚乾燥	2 (40.0)	0	0	0
頭痛	2 (40.0)	0	5 (50.0)	0
腎機能障害	2 (40.0)	0	4 (40.0)	0

Source: SCS Appendix 1-Japan-Table JCTD-3.3

Only AEs occurring on treatment period are reported.
A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in the preferred term row.
MedDRA version 25.0.
Data cutoff date: G2201:10-Jun-2022, E1202: [redacted]-20[redacted] (Week 52)

*各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週以前に治験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）でデータカットオフした（最終登録被験者のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

器官別又は症候群別有害事象

本項では本申請における ETB115 の医薬品リスク管理計画（案）の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクの発現状況を，G2201 試験の日本人小児と E1202 試験の日本人成人の結果に基づき評価した。その結果，肝機能障害は成人と同様に小児でも多く認められたものの，ETB115 の休薬等の処置により管理可能であった（5.4 項）。出血及び造血器腫瘍は小児でのみ認められた。出血は 2 名に認められたが，ETB115 の用量調節又は休薬を要することなく管理可能であった（Listing 16.2.7-1.1）。造血器腫瘍は on treatment 期間終了後に骨髄検査で異常所見が認められ有害事象（細胞遺伝学的異常）として報告されたが，その後の検査では異常所見は認められなかった。腎尿細管毒性及び血栓性微小血管症は小児での発現割合が高かったが，ETB115 の用量調節又は休薬を要することなく管理可能であった（5.4 項）。血栓塞栓症，骨髄線維化，骨内膜過骨症，及び白内障は成人と同様に小児でも認められなかった。各リスクに該当する有害事象の発現状況は，成人と小児で大きく異なるものではなく，小児特有の懸念は認められなかった。

Table 5-4 重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに該当する有害事象の発現状況（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set）

	J-RMP（案）のリスク名	本書で提示した臨床的に注目すべき有害事象	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5 n (%)	E1202 (≥ 18 years, Japanese) N = 10 n (%)
特定	肝機能障害	肝機能障害	4 (80.0)	7 (70.0)
	血栓塞栓症	血栓塞栓症	0	0

	J-RMP（案）のリスク名	本書で提示した臨床的に注目すべき有害事象	G2201 (< 18 years, Japanese) N = 5 n (%)	E1202 (≥ 18 years, Japanese) N = 10 n (%)
	出血	出血	2 (40.0) [a)]	0
	骨髄線維化	−	0	0 [b)]
潜在的	血栓性微小血管症	−	4 (80.0) [c)]	4 (40.0) [c)]
	造血器腫瘍	細胞遺伝学的異常／クローン進化	1 (20.0) [d)]	0
	腎尿細管毒性	急性腎障害	4 (80.0)	4 (40.0)
	骨内膜過骨症	−	0	0
	白内障	−	0	0

Source: SCS Appendix 2-Japan-Table PUG-1.1，1.13.1-2- Table HAJ1-3

J-RMP の各リスクの定義に基づき集計した。

Data cutoff date: G2201:10-Jun-2022, E1202: [redacted]-20[redacted] (Week 52)

a) 本書で提示した臨床的に注目すべき有害事象の出血（2.7.4-Table 7-10）に含まれない事象（挫傷及び国際標準比増加）が各 1 名に認められた。
b) スクリーニング時の骨髄検体が評価可能であった 9 名のうち 3 名で線維化グレードの悪化が認められたが，いずれも有害事象とは判断されなかった。
c) PT「血栓性微小血管症」は認められなかった。
d) On treatment 期間終了後に認められた細胞遺伝学的異常。

5.8　市販後データ

5.8.1　市販後の使用経験

ETB115 は GlaxoSmithKline 社で開発され，成人 ITP の治療薬として，2008 年 11 月 20 日（国際誕生日）に米国で初めて承認され，2023 年 2 月現在，約 100 の国・地域で承認されている。小児に対する適応は，ITP の承認を米国及び EU でそれぞれ 2015 年 6 月と 2016 年 4 月に，SAA の承認を米国で 2018 年 11 月に取得している。米国では，ITP 及び SAA の成人及び小児に対する適応のほか，血小板減少症を伴う C 型肝炎の適応を有する。国内では，成人に対して 2010 年 10 月に慢性 ITP，2017 年 8 月に AA の効能・効果で承認されたが，いずれも小児に対する適応はない。

市販後の使用経験として，最新の定期的安全性最新報告（PSUR，調査単位期間：2021 年 10 月 1 日～2022 年 9 月 30 日）の情報を以下に示す。国際誕生日から 2022 年 9 月 30 日までの推定使用患者数は成人・小児を含め約[redacted]人年であった。

最新の EU RMP（Version 54.1）では，肝毒性，血栓塞栓症，肝代償不全が特定されたリスクとして，骨髄線維化増加，造血器腫瘍，細胞遺伝学的異常が潜在的リスクとして定められている。

最新の PSUR の期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可，販売の制限，臨床試験の中止，用法・用量の変更，対象患者の変更又は処方変更に至ったものはなかった。また，企業中核データシート（CCDS，

Version 3.1）が 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に改訂されたが，新たな副作用の追加等，国内において，特別な対応を必要とするものはなかった。

最新の PSUR によれば，国際誕生日から 2022 年 9 月 30 日までの累積で 421 名の小児 SAA 症例の有害事象報告が集積されており，そのうち 93 名が最新の PSUR の調査単位期間に新たに報告された症例であった。

93 名のうち，年齢は 88 名で報告され，その範囲は 2 歳から 17 歳であった。これら 93 名で合計 185 件の有害事象（重篤 77 件，非重篤 108 件）が報告された。主な有害事象（3 件以上）は，製品使用の問題（20 件），血小板数減少（15 件），死亡（12 件），薬効欠如，ヘモグロビン減少（各 7 件），高ビリルビン血症，発熱，治療部分奏効（各 6 件），未承認適応での製品使用（5 件），発熱性好中球減少症，好中球数減少，白血球数減少（各 4 件），COVID-19，脱水，嚥下障害，誤用量投与，感染，悪心，過量投与，発疹，網状赤血球数増加，鼻漏，敗血症，治療ノンレスポンダー（各 3 件）であった。

93 名中 17 名では患者の基礎疾患（再生不良性貧血，COVID-19，敗血症性ショック，胃障害等），既往歴（発熱性好中球減少症，ヘモグロビン減少，血小板数減少等），又は併用薬（CsA，リツキシマブ）の影響と関連した有害事象が報告された。44 名では情報が限られており，意味のある評価はできなかった。32 名は意図しない過誤又は ETB115 の効果が部分的又は無効の報告であった。

ETB115 の小児集団における安全性プロファイルを成人集団と比較するため，当該調査単位期間に報告された有害事象について PRR に基づく MedDRA SOC 解析を実施した。その結果，PRR が 2 以上であった SOC は「先天性，家族性および遺伝性障害」，「肝胆道系障害」及び「傷害，中毒および処置合併症」であった。「先天性，家族性および遺伝性障害」（PRR=4.43）に該当する事象は 1 名で報告された。当該患者では，ETB115，CsA，及びリツキシマブで治療中に包茎が認められ，これらの薬剤に起因する可能性が考えられた。「肝胆道系障害」（PRR=2.13）に該当する事象は 13 名で 13 件報告され，その内訳は高ビリルビン血症（6 件），高トランスアミナーゼ血症，黄疸（2 件），肝機能異常，肝炎，黄疸眼（各 1 件）であった。13 名のうち 2 名で報告された事象は，それぞれ既往歴（高トランスアミナーゼ血症）及び併用薬（タクロリムス）によって説明可能であった。残りの 11 名は情報が限られていたため意味のある評価ができなかった。「傷害，中毒および処置合併症」（PRR=2.10）に該当する事象は 34 名で 37 件報告され，その内訳は製品使用の問題（20 件），未承認の適応に対する製品使用（5 件），誤用量投与，過量投与（各 3 件），不適切な製品適用計画，処方に基づく過量投与，製品処方過誤（各 2 件）であった。これら 34 名の報告は ETB115 の投与に関する故意・過失による過誤であり，ETB115 と報告された事象との間に因果関係は特定されなかった。

また，93 名中 20 名は死亡例であった。2 名は原疾患又は原疾患の進行による死亡，3 名は既往歴又は前治療薬による交絡があり，残りの 15 名は情報が限られていたため ETB115 の因果関係を評価できなかった。他に生命を脅かす重症度の事象が報告された患者はいなかった。

以上より，小児 SAA 患者への使用に関する新たな安全性の懸念は特定されず，ETB115 の安全性プロファイル及びリスクベネフィットプロファイルに変更はなかった。

なお，全世界から集積された安全性情報はノバルティス社で定期的に分析され，新たに明らかになった安全性プロファイルは CCDS に反映されている。最新の CCDS は「1.6.2 企業中核データシート」に示す。

5.9 その他の安全性

5.9.1 薬物相互作用

現行の添付文書で注意喚起している事項の他に，新たな情報は得られていない。

5.9.2 妊娠，出産，及び授乳

現行の添付文書で注意喚起している事項の他に，新たな情報は得られていない。

5.9.3 過量投与

現行の添付文書で注意喚起している事項の他に，新たな情報は得られていない。

5.9.4 薬物乱用

ETB115 の薬物乱用又は依存性を示唆する新たな情報は得られていない。

5.9.5 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試験は実施していない。離脱症状及び反跳現象に関する新たな情報は得られていない。

5.9.6 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

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に対する ETB115 の影響を評価する試験は実施していない。

6 ベネフィットとリスクに関する結論

6.1 治療の背景

6.1.1 疾患又は症状

AA は，末梢血での汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする骨髄不全症候群の 1 つであり，国内の小児の年間発症数は 100 名以下と稀な疾患である。主な症状は血球減少に伴う貧血症状や出血傾向である。顕著な好中球数減少による感染症や AML への移行により予後不良となることもある。1.1.1 項に示したとおり，小児 AA 患者の病態は成人患者と大きな違いはなく，同様の疾患経過が予想される。

6.1.2　現行の治療

小児 AA に対する治療は，ドナーの有無及び重症度を考慮して選択され，移植適応の場合は骨髄移植が第一選択となる。移植非適応の患者に対しては，初回治療として免疫抑制療法が選択されるが，反応率は 30～70%程度であり，反応が得られても 10～30%で再発を認め，免疫抑制療法で効果不十分であった患者の転帰は不良である。また，貧血や血小板減少の程度が強い場合には輸血が考慮されるが，感染症や血小板輸血に対する不応等を招く危険性があるため，必要最小限にとどめるべきとされている。

近年 ETB115 の AA に対する有効性及び安全性が示され，本邦でも中等症以上の成人患者に対して ETB115 と免疫抑制療法の併用投与が治療選択肢の一つになっているが，小児の適応はない。小児 AA に対してもより効果の高い治療法が求められており，成人と同様に小児に対しても ETB115 が使用可能となることが期待される（1.1.2 項）。

6.2　ベネフィット

日本人小児 AA 患者に対する ETB115 と免疫抑制療法の併用投与のベネフィットは，免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象に ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した G2201 試験に参加した日本人小児で得られた有効性成績に基づき評価した。その結果，小児でも成人と同程度の血液学的奏効及び輸血に対する効果が認められた（4.4 項）。被験者数が少なく結果の解釈には限界があるものの，成人と同様に小児でも免疫抑制療法との併用投与のベネフィットが示されたと考える。なお，G2201 試験は重症患者を対象としており非重症の患者は含まれていないが，E1202 試験の結果からは重症度の違いによって ETB115 の有効性に問題となる傾向は認められておらず（1.13.1-2.7.3-3.3 項），小児でも成人と同様に中等症以上の患者に対して有効性が期待できると考えた。

6.3　リスク

日本人小児 AA 患者に対する ETB115 と免疫抑制療法の併用投与のリスクは，免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象に ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性及び安全性を検討した G2201 試験に参加した日本人小児で得られた安全性プロファイルに基づき評価した。その結果，いずれの試験も被験者数が少なく結果の解釈には限界はあるものの，日本人小児 AA 患者に対する安全性プロファイルは，日本人成人 AA 患者の既知の安全性プロファイルと大きく異なるものではなかった（5.7 項）。小児特有な臨床上の新たな管理が必要となるような事象は認められず，日本人小児 AA 患者に対し ETB115 と免疫抑制療法を併用投与することによる新たな安全性の懸念は認められなかった。また，海外の市販後の使用経験からも，小児 SAA 患者への使用に関する新たな安全性の懸念は特定されなかった（5.8 項）。

ETB115 の主要なリスクとして，重要な特定されたリスクであり G2201 試験の日本人小児でも多く認められた肝機能障害，及び重要な潜在的リスク（造血器腫瘍）に関連し，生命予後に重大な影響を与える可能性のある細胞遺伝学的異常／クローン進化に着目した。

肝機能障害

ETB115 は肝臓で代謝されるため，ETB115 投与後に肝酵素が上昇することが報告されている。また，ビリルビンのグルクロン酸抱合を担う UGT1A1 の阻害剤であり，ビリルビンの肝トランスポーターの一種である OATP1B1 の阻害剤でもあるため，ETB115 により間接ビリルビンが上昇することが示唆されている（Campbell et al. 2004, Cui et al. 2001）。また，ATG の投与により肝機能障害があらわれることが知られている。

G2201 試験の日本人小児では，5 名中 4 名に肝機能障害が認められた。重篤な事象は認められなかった。Grade 3 の事象は 2 名に認められたものの，ETB115 の休薬等の処置により管理可能であった（5.4 項）。成人と同様に肝機能障害が認められたものの，小児特有な臨床上の新たな管理が必要となるような事象は認められなかったことから，現行の添付文書「用法及び用量に関連する使用上の注意」及び「重要な基本的注意」の記載のとおり，定期的に肝機能検査を実施し，必要に応じて ETB115 を用量調節又は休薬することにより管理可能と考える。

細胞遺伝学的異常／クローン進化

TPO 受容体作動薬には，既存の MDS 等の造血器腫瘍を進行させる可能性があること，また AA の一部の患者は経過観察中に MDS や AML に移行することが知られている（参照ガイド）。ETB115 に関しては，海外臨床試験にて ETB115 投与後のモノソミー7 を含む新たな染色体異常が認められたものの，NIH の報告によると ETB115 と ATG / CsA 療法の併用投与群のクローン進化の発現割合は，ヒストリカルコントロール群と比べ明らかな違いはなかった（Townsley et al. 2017）。

G2201 試験の日本人小児では，1 名に ETB115 の最終投与（Day 115）から約半年後に Grade 1 の細胞遺伝学的異常（8 番染色体の異常，ETB115 との関連なし）が認められた（5.4 項）。予後不良である 7 番染色体の異常についてはすべての被験者で認められなかった。1.1.1 項に示したとおり，細胞形態に異常を認めない典型的な AA であっても全体の 4～11%に染色体異常が認められ，トリソミー8 の発現頻度は高いこと，ETB115 が染色体異常や MDS 又は AML への進展を誘発する明確なエビデンスはないことから，現行の添付文書「重要な基本的注意」に記載のとおり引き続き注意喚起することでリスクの最小化が可能と考える。

6.4　ベネフィット・リスク評価

推奨する使用法

ATG で未治療の小児 AA に対する用法・用量（案）は，G2201 試験の成績に基づき設定した。当該試験で設定された用法・用量で ETB115 を免疫抑制療法と併用投与した結果，ETB115 の曝露量は 6 歳以上 12 歳未満の小児に 37.5 mg を投与した場合及び 12 歳以上 18 歳未満の小児に 75 mg を投与した場合いずれにおいても，成人に 75 mg を投与した場合と大きな違いはみられなかった。また，日本人成人 AA 患者と同程度の有効性・安全性が認められるかを検討することで，ETB115

の小児 AA に対する有用性を評価した結果，小児でも成人と同程度の血液学的奏効及び輸血に対する効果が認められ，成人 AA と同様に小児 AA に対しても有効性が期待できると考えられた。忍容性も良好で，安全性に関して小児特有の懸念は認められなかった。

以上より，効能・効果は既承認の「再生不良性貧血」から変更はなく，小児患者に対する用法・用量（案）は G2201 試験の小児に対する用法・用量である「12 歳以上の小児には，エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回，6 歳以上 12 歳未満の小児には，エルトロンボパグとして 37.5 mg を 1 日 1 回」とした。用法・用量（案）及び用法・用量に関連する注意（案），並びにその設定根拠は「1.8.2 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠」に示した。また，G2201 試験の用法・用量の設定根拠は，1.2.2.2 項に示した。

総合的なベネフィットとリスク

AA の病態は成人と小児で大きな違いはなく，同様の疾患経過が予想される。本邦で用いられている AA 診療の参照ガイドでは，輸血が必要な中等症以上の未治療 AA（移植非適応の場合）に対して，ETB115 と ATG / CsA 療法の併用投与が推奨されているが，小児に対する適応はない。

免疫抑制療法で未治療の小児 AA 患者を対象に ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した結果，被験者数が少なく解釈に限界はあるものの，成人と同様に血液学的奏効及び輸血に対する効果が示唆された。忍容性も良好で，安全性に関して小児特有の懸念は認められなかったことから，既承認の成人に対する適応症と同じ注意喚起をすることで，リスクを最小化することができると考えられる。

以上より，免疫抑制療法で未治療の日本人小児 AA 患者に対して，ETB115 のベネフィットはリスクを上回り，成人と同様に有用な治療選択肢になり得ると考える。

7　参考文献

[Alexander WS, Roberts AW, Nicola NA, et al. (1996)] Deficiencies in progenitor cells of multiple hematopoietic lineages and defective megakaryocytopoiesis in mice lacking the thrombopoietic receptor c-Mpl. Blood; 87(6):2162-70.

[Camitta BM, Rappeport JM, Parkman R, et al. (1975)] Selection of patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia. Blood; 45(3):355-63.

[Campbell SD, de Morais SM, Xu JJ (2004)] Inhibition of human organic anion transporting polypeptide OATP 1B1 as a mechanism of drug-induced hyperbilirubinemia. Chem Biol Interact; 150(2):179-87.

[Cui Y, König J, Leier I, et al. (2001)] Hepatic uptake of bilirubin and its conjugates by the human organic anion transporter SLC21A6. J Biol Chem; 276(13):9626-30.

[Erickson-Miller CL, Kirchner J, Aivado M, et al. (2010)] Reduced proliferation of non-megakaryocytic acute myelogenous leukemia and other leukemia and lymphoma cell lines in response to eltrombopag. Leuk Res; 34(9):1224-31.

[Geddis AE (2011)] Congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. Pediatr Blood Cancer; 57(2):199-203.

[Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. (2016)] Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol; 172(2):187-207.

[Kojima S, Ohara A, Tsuchida M, et al. (2002)] Risk factors for evolution of acquired aplastic anemia into myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after immunosuppressive therapy in children. Blood; 100(3):786-90.

[Kosaka Y, Yagasaki H, Sano K, et al. (2008)] Prospective multicenter trial comparing repeated immunosuppressive therapy with stem-cell transplantation from an alternative donor as second-line treatment for children with severe and very severe aplastic anemia. Blood; 111(3):1054-9.

[Marsh JC, Ball SE, Cavenagh J, et al. (2009)] Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia. Br J Haematol; 147(1):43-70.

[Methia N, Louache F, Vainchenker W, et al. (1993)] Oligodeoxynucleotides antisense to the proto-oncogene c-mpl specifically inhibit in vitro megakaryocytopoiesis. Blood; 82(5):1395-401.

[Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al. (2012)] Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. N Engl J Med; 367(1):11-9.

[Qian H, Buza-Vidas N, Hyland CD, et al. (2007)] Critical role of thrombopoietin in maintaining adult quiescent hematopoietic stem cells. Cell Stem Cell; 1(6):671-84.

[Samarasinghe S and Webb DK (2012)] How I manage aplastic anaemia in children. Br J Haematol; 157(1):26-40.

[Scheinberg P, Wu CO, Nunez O, et al. (2009)] Treatment of severe aplastic anemia with a combination of horse antithymocyte globulin and cyclosporine, with or without sirolimus: a prospective randomized study. Haematologica; 94(3):348-54.

[Scheinberg P and Young NS (2012)] How I treat acquired aplastic anemia. Blood; 120(6):1185-96.

[Scheinberg P (2018)] Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. Blood Adv; 2(21):3054-62.

[Sun H, Tsai Y, Nowak I, et al. (2012)] Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, enhances human umbilical cord blood hematopoietic stem/primitive progenitor cell expansion and promotes multi-lineage hematopoiesis. Stem Cell Res; 9(2):77-86.

[Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. (2017)] Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. N Engl J Med; 376(16):1540-50.

[Wire MB, Li X, Zhang J, et al. (2018a)] Modeling and Simulation Support Eltrombopag Dosing in Pediatric Patients With Immune Thrombocytopenia. Clin Pharmacol Ther; 104(6):1199-207.

Wire MB, Li X, Zhang J, et al. (2018b) Table S1 Summary of plasma eltrombopag PK for recommended starting doses in pediatric and adult patients with cITP (Internet) Available from: <https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/action/downloadSupplement?doi=10.1002%2Fcpt.1066&file=cpt1066-sup-0001-suppinfoTabS1.docx> (Accessed 6 Mar 2022) (available upon request)

[Young NS, Calado RT, Scheinberg P (2006)] Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. Blood; 108(8):2509-19.

[Young NS and Kaufman DW (2008)] The epidemiology of acquired aplastic anemia. Haematologica; 93(4):489-92.

[Zeigler FC, de Sauvage F, Widmer HR, et al. (1994)] In vitro megakaryocytopoietic and thrombopoietic activity of c-mpl ligand (TPO) on purified murine hematopoietic stem cells. Blood; 84(12):4045-52.

[小原明 (2008)] 日本における小児再生不良性貧血など造血障害性疾患の現状-日本小児血液学会再生不良性貧血委員会疫学調査 1988-2005 年-. 日本小児血液学会雑誌; 22(1):53-62.

[小原直 (2020)] 再生不良性貧血の参照ガイド. 臨床血液; 61(9):1071-9.

[小島勢二 (2014)] 小児再生不良性貧血の治療. 臨床血液; 55(10):1769-76.

[特発性造血障害に関する調査研究班 (2020)] 再生不良性貧血診療の参照ガイド 令和 1 年改訂版.（Internet）Available from:
<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/02.pdf> (Accessed 2 Mar 2023)

[日本造血細胞移植学会 (2018)] 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血（小児）（第 3 版）.（Internet）Available from:
<https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_05_aa_ped03.pdf> (Accessed 2 Mar 2023)