ムルプレタ錠 3mg

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

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.3 臨床的有効性 5
2.7.3.1 背景及び概観 5
2.7.3.1.1 有効性評価の背景 5
2.7.3.1.2 有効性評価試験の概観 5
2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン 5
2.7.3.1.2.2 対象患者及び観血的侵襲術の選択 6
2.7.3.1.2.3 試験スケジュール 7
2.7.3.1.2.4 投与方法及び無作為化方法 7
2.7.3.1.2.5 血小板輸血の実施基準 8
2.7.3.1.3 有効性の評価項目 9
2.7.3.1.4 統計解析方法 10
2.7.3.1.4.1 解析対象集団 10
2.7.3.1.4.2 主要評価項目の解析 10
2.7.3.1.4.3 副次評価項目の解析 10
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 11
2.7.3.2.1 国内第 2 相用量探索試験 (M0623) 11
2.7.3.2.2 国内第 2 相高用量探索試験 (M0625) 12
2.7.3.2.3 国内第 2 相用量設定試験 (M0626) 12
2.7.3.2.4 国内第 3 相検証試験 (M0631) 12
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 13
2.7.3.3.1 試験対象集団 13
2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性 13
2.7.3.3.1.2 治験の完了及び中止 15
2.7.3.3.1.3 投与の完了及び中止 17
2.7.3.3.1.4 解析対象集団 19
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 19
2.7.3.3.2.1 血小板輸血回避率 (非盲検試験及び比較対照試験) 19
2.7.3.3.2.2 レスポンダーの割合 (非盲検試験及び比較対照試験) 20
2.7.3.3.2.3 血小板数の推移 (非盲検試験及び比較対照試験) 22
2.7.3.3.2.4 血小板数増加の維持期間 (比較対照試験) 27
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 29
2.7.3.3.3.1 解析方法 29
2.7.3.3.3.2 内的因子別 29
2.7.3.3.3.3 血小板数による投与中止基準合致の有無 30
2.7.3.3.3.4 侵襲術の種類 31
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 31

2.7.3.4.1 用量-反応関係 31
2.7.3.4.2 血漿中薬物濃度-反応関係 32
2.7.3.4.3 投与期間 33
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 33
2.7.3.6 付録 34

略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
CL/F	みかけの全身クリアランス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
FAS	最大の解析対象集団
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
$t_{1/2,z}$	終末相消失半減期

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価の背景

慢性肝疾患による血小板減少患者に対してルストロンボパグ (本剤) を投与した時の有効性を，国内第 2 相用量探索試験 (M0623)，国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)，国内第 2 相用量設定試験 (M0626)，及び国内第 3 相検証試験 (M0631) の 4 試験で評価した．

用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) は，初期の用量探索を目的とした前期第 2 相試験として国内で実施した．用量探索試験 (M0623) は，慢性肝疾患による血小板減少患者に本剤を初めて投与する臨床試験であったため，被験者の安全性確保のために当時健康成人で投与された最高用量である 2 mg/日を上限に低用量 (0.25，0.5，及び 1 mg/日) から開始して実施した．その結果，至適用量選択のためには 2 mg/日を超える用量での安全性及び血小板数増加の程度を確認することが必要であると判断し，2.5～4 mg/日の用量範囲で高用量探索試験 (M0625) を実施した．用量設定試験 (M0626) は，用量探索 2 試験の結果を基に，プラセボを比較対照として 2, 3, 4 mg/日の用量で本剤の至適用量を検討した．その後，検証試験 (M0631) で，至適用量と考えられた本剤 3 mg/日のプラセボに対する優越性を検証した．

2.7.3.1.2 有効性評価試験の概観

2.7.3.1.2.1 全般的な試験デザイン

有効性の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に，各試験の試験方法の概略を表 2.7.3.1-2 に示す．

用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) は，慢性肝疾患による血小板減少患者での至適用量を探索する初期の試験であったため，比較対照は設けず非盲検試験とした (以下，この 2 試験を非盲検試験と称す)．用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) は，本剤の用量反応性又は有効性の検証を目的としたため，対照薬を用いた並行群間比較試験とした (以下，この 2 試験を比較対照試験と称す)．現時点では観血的侵襲術の前処置として血小板輸血に替わる薬物治療は存在しないため，プラセボを対照薬とした．

表 2.7.3.1-1　有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験の種類	試験番号	添付資料番号	試験デザイン及び対照の種類	投与量，投与方法及び投与経路	投与例数	投与期間	地域	評価/参考
国内第 2 相用量探索試験	M0623	5.3.5.1-01	多施設共同，無作為化，非盲検	0.25，0.5，1，1.5，2 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	34 [a]	7 日	国内	評価
国内第 2 相高用量探索試験	M0625	5.3.5.1-02	多施設共同，非盲検	2.5，3，4 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	21	7 日	国内	評価
国内第 2 相用量設定試験	M0626	5.3.5.1-03	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，2，3，4 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	61 本剤：46 プラセボ：15	7 日	国内	評価
国内第 3 相検証試験	M0631	5.3.5.1-04	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，3 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	96 [a] 本剤：48 [a] プラセボ：48	7 日	国内	評価

[a] 未投与中止の 1 例を除く．

表 2.7.3.1-2　各試験の試験方法の概略

試験の種類	国内第 2 相用量探索試験	国内第 2 相高用量探索試験	国内第 2 相用量設定試験	国内第 3 相検証試験
試験番号	M0623	M0625	M0626	M0631
盲検性/無作為化	非盲検/無作為化	非盲検/–	プラセボ対照二重盲検/無作為化	
対象患者	慢性肝疾患による血小板減少患者 (スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満)			
侵襲術	経皮的肝癌焼灼術 [a]			観血的侵襲術 (高侵襲術 [b] は除く)
投与量 (mg/日)	0.25，0.5，1，1.5，2	2.5，3，4	2，3，4	3
投与方法 [c]	Day 5～7 は血小板数を確認後に投与	Day 3～7 は血小板数を確認後に投与	Day 5～7 は血小板数を確認後に投与	
	血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合は投与を中止			
術前の血小板輸血の制限及び実施基準	制限：治験登録から Day 8 の観察時までは禁止．出血に関連する事象が発現した場合は，血小板数の数値にかかわらず，いずれの時点でも実施可． 実施基準：Day 8 の観察終了後は血小板数で判断． ・ 術前，かつ血小板数が 3 万/μL 未満の場合，必ず血小板輸血を実施． ・ 術前，かつ血小板数が 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満の場合，治験責任 (担当) 医師の判断で血小板輸血実施可．		制限：術前の血小板輸血の必要性判断時の使用及びレスキュー治療のための使用を除き，治験登録から後観察終了時まで血小板輸血は禁止． 実施基準：Day 8 以降かつ侵襲術の実施直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合，必ず血小板輸血を実施．	

[a] 経皮的ラジオ波焼灼術又は経皮的マイクロ波凝固術．
[b] 高侵襲術：開腹，開胸，開頭，又は開心を伴う手術．あるいは臓器切除又は部分切除を伴う手術 (ただし，組織の切除に準ずる術式は除く)
[c] 全試験で，投与方法は 1 日 1 回 7 日間．

2.7.3.1.2.2 対象患者及び観血的侵襲術の選択

評価試験の 4 試験いずれも，慢性肝疾患により血小板が減少している患者で，スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の患者を対象とした (表 2.7.3.1-2 参照)．本剤の有効性評価は，慢性肝疾患による血小板減少患者が観血的侵襲術を受ける前の血小板輸血を回避することを目的としているため，「血液製剤の使用指針」(平成 24 年改訂版) [1] で血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている「5 万/μL 未満」を満たす患者を選択した．非盲検試験 (M0623 及び M0625) は初期の用量探索を目的としていたため，これらの 2 試験では，慢性肝疾患の背景を可能な限り揃えられるように，本邦の慢性肝疾患の大半を占める B 型又は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患のみを対象とした．

実施する侵襲術に関しては，本剤の投与方法や薬効発現時期の観点から，手術日が事前に決まっている待機的な術式を対象とした．また，侵襲術による出血リスクの程度により必要となる血小板数が異なることから，本剤の至適用量を検討することを目的とした非盲検試験 (M0623 及び M0625) 及び用量設定試験 (M0626) では，対象術式を経皮的肝癌焼灼術 (経皮的ラジオ波焼灼術又は経皮的マイクロ波凝固術) とした (表 2.7.3.1-2 参照)．経皮的肝癌焼灼術は，本邦では肝癌の主流の治療法の一つであり出血リスクを比較的揃えやすいため，適切な侵襲術であると判断して選択した．そのため，これら 3 試験の対象患者は，原発性肝癌を有する慢性肝疾患患者に限定した．しかし，検証試験 (M0631) では，対象患者を可能な限り一般化させる

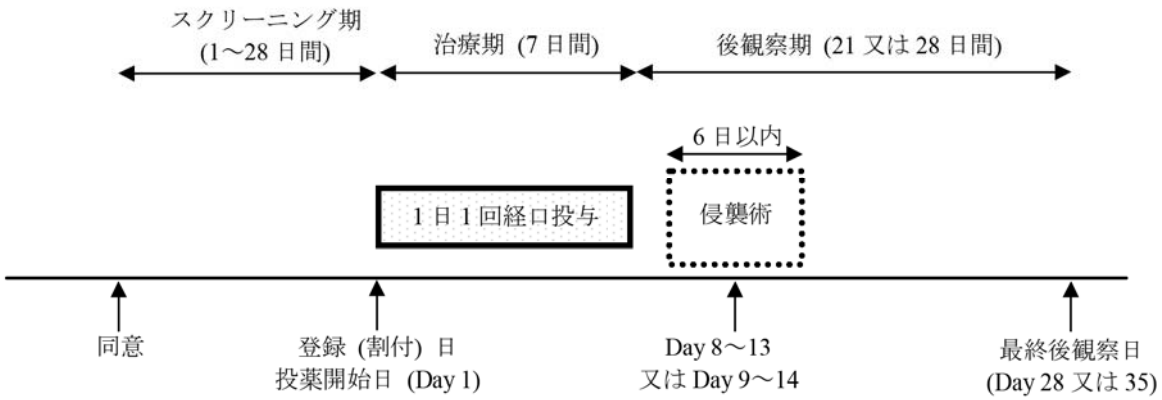
ため，その他の観血的侵襲術も実施できる設定とした (表 2.7.3.1-2 参照). ただし，侵襲度の高い手術 (開腹，開胸，開心，開頭を伴う手術，及び臓器の切除を伴う手術) は，組織障害度や止血方法が異なるため，それまでと同様の試験方法では評価及び管理が難しいと考えられたこと，及び術中・術後の出血量が多くなりその対処として血小板製剤以外の赤血球製剤や新鮮凍結人血漿等の血液製剤が使用されることも予想され，本剤の臨床評価が難しくなる可能性があったことから，対象術式はこれらの侵襲度の高い手術を除いた各種観血的侵襲術で実施した. なお，観血的侵襲術を実施予定の患者が対象であったため，侵襲術を受ける機会が少なく，また，本剤の薬物動態への影響を検討していない重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C) は除外した.

2.7.3.1.2.3 試験スケジュール

試験スケジュールの概略を図 2.7.3.1-1 に示す.

いずれの試験もスクリーニング期 (1～28 日間)，治療期 (7 日間) 及び後観察期 (M0623 試験では 21 日間，その他 3 試験では 28 日間) で構成した．同意取得後，スクリーニング期に適格であることが確認された患者は，本治験に登録又は割付けされ，治験薬の投与を開始した (Day 1)．治験薬投与期間は，7 日間とした (治療期)．治験薬の投与終了後，Day 28 又は 35 まで定められた診察及び検査を実施した (後観察期)．侵襲術は，非盲検試験 (M0623 及び M0625) では Day 8～13 に実施することとし，比較対照試験 (M0626 及び M0631) では非盲検試験結果から血小板数の十分な増加が維持できる時期として Day 9～14 の間に実施することとした．血小板輸血の必要性判断は，Day 8 から侵襲術実施までの間に行った.

図 2.7.3.1-1　試験スケジュールの概略



2.7.3.1.2.4 投与方法及び無作為化方法

いずれの試験も 1 日 1 回投与とした．投与量は，用量探索試験 (M0623) では 0.25，0.5，1，1.5，2 mg/日，高用量探索試験 (M0625) では 2.5，3，4 mg/日，用量設定試験 (M0626) では 2，3，4 mg/日，検証試験 (M0631) では 3 mg/日とした (表 2.7.3.1-2 参照)．投与期間はいずれの試験も 7 日間とした．待機的な侵襲術を実施する場合，医療機関によって事情は異なるものの，

一般的には手術室の手配等で手術実施可能な曜日が週に 1, 2 回程度で固定されていることが多いこと，また，投与期間を固定するほうが，対象となる侵襲術の実施スケジュールを調整しやすくなることから，7 日間に固定して実施した．ただし，血小板数の過剰な増加は血栓の形成を誘発することから，血小板数の過剰な増加を防ぐために，いずれの試験でも以下に示す血小板数による投与中止基準を設けた．

- Day 5～7 [高用量探索試験 (M0625) のみ Day 3～7] は，当日の血小板数を確認後に投与することとし，血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合は投与を中止する．

被験者の無作為化方法に関して，二重盲検で実施した比較対照試験 (M0626 及び M0631) は，確率的最小化法により以下に示す割付け因子を用いて群間で均等に割付けた．

- 用量設定試験 (M0626) の割付け因子
  - スクリーニング期の血小板数 (3.5 万/μL 未満，3.5 万/μL 以上 4.5 万/μL 未満，又は 4.5 万/μL 以上)
  - 肝機能障害の程度 (Child-Pugh 分類 A 又は B)
- 検証試験 (M0631) の割付け因子
  - 予定されていた観血的侵襲術 (経皮的ラジオ波焼灼術/経皮的マイクロ波凝固術，又はそれ以外の観血的侵襲術)
  - スクリーニング期の血小板数 (3.5 万/μL 未満，3.5 万/μL 以上 4.5 万/μL 未満，又は 4.5 万/μL 以上)

なお，用量探索試験 (M0623) では，低用量 (0.25，0.5 及び 1 mg) から実施し，安全性に配慮して中間検討で血小板数増加の程度及び安全性を確認しながら増量するデザインとしていた．そのため，低用量 (0.25，0.5 及び 1 mg) の 3 群間及び追加用量 (1.5 及び 2 mg) の 2 群間では非盲検の並行群間比較で実施しており，これらの群間では確率的最小化法により割付け因子 (Child-Pugh 分類 A 又は B) を用いて被験者が均等に無作為割付けされた．高用量探索試験 (M0625) では，血小板数増加の程度及び安全性を確認しながら 2.5 mg，3 mg，4 mg の用量を段階的に実施したため，群間の無作為割付けはされなかった．

2.7.3.1.2.5 血小板輸血の実施基準

本剤の有効性評価の目的は，慢性肝疾患の血小板減少患者が観血的侵襲術前の血小板輸血を回避することである．比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，この目的に沿って適切に有効性評価を行うために，治験期間中の血小板輸血の実施基準を設定した．

実際の臨床現場での血小板輸血は，各施設の判断基準に従って実施されており，判断基準が統一されていないため，「血液製剤の使用指針」(平成 24 年改訂版) [1] を基に，血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている「5 万/μL 未満」とした (表 2.7.3.1-2 参照)．

- 血小板輸血の実施基準 : Day 8 以降かつ侵襲術実施直前 (侵襲術実施日の 2 日前～実施日当日) の血小板数が 5 万/μL 未満の場合，必ず血小板輸血を実施した．

- 血小板輸血の制限：術前の血小板輸血の必要性判断時の使用及びレスキュー治療のための使用を除き，治験登録から後観察終了時までの血小板製剤の使用は禁止した.

非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，少数例で実施する用量探索試験であり，まず各用量での血小板数の増加の程度を評価する必要があったこと及び臨床現場での血小板輸血の実施に明確な基準がなかったことから，血小板数が 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満の場合は治験責任 (担当) 医師の判断で輸血の実施可否を判断する設定とした (表 2.7.3.1-2 参照).

2.7.3.1.3 有効性の評価項目

各試験の有効性評価項目の内訳を表 2.7.3.1-3 に示す.

本剤の投与により期待される効果は，血小板数の増加により，慢性肝疾患の血小板減少患者が観血的侵襲術を受ける前の血小板輸血を回避することである．そのため，比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，本来の目的である侵襲術実施前の血小板輸血回避率 (初回の侵襲術実施前に血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合) を主要評価項目とした．血小板輸血実施の判断は 2.7.3.1.2.5 項で述べたように，比較対照試験 (M0626 及び M0631) は同じ基準で実施した．一方，非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，少数例で実施する用量探索試験であり，各投与量での血小板数の増加の程度を確認する必要があったことから，これらの 2 試験ともに侵襲術実施前の血小板輸血回避率を主要評価項目としなかった.

血小板数の増加プロファイルの評価には，投与終了翌日 (Day 8) のレスポンダー (血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となった患者と定義した) の割合，治験期間中に 1 度でもレスポンダー基準を満たした患者の割合，血小板数の推移及び血小板数増加の維持期間を評価項目とした．血小板数の推移は，各群の最大血小板数，最大増加数，及び最大値観測時点 (血小板数が最大値を示した観測時点) の要約統計量をそれぞれ評価した. 血小板数増加の維持期間は，5 万/μL 以上，7 万/μL 以上，又はレスポンダー基準を維持した日数で評価した.

血小板数の推移及び血小板数増加の維持期間に関しては，血小板輸血を実施した患者と実施しなかった患者とでは解釈の方法が異なるため，以下のように集計した.

- 血小板数の推移
  - 非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，各群の例数が少数であったため，血小板輸血を実施した患者と実施しなかった患者とを分けずに，血小板輸血が実施された場合は，その後の値を除いて評価.
  - 比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，血小板輸血を実施した患者と実施しなかった患者に分けて評価.
- 血小板数増加の維持期間
  - 非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，各群の例数が少数であったため評価せず.
  - 比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，血小板数の推移と同様に血小板輸血を実施した患者と実施しなかった患者に分けて評価.

表 2.7.3.1-3 各試験の有効性評価項目の概要

試験の種類		国内第 2 相用量探索試験 (M0623)	国内第 2 相高用量探索試験 (M0625) [e]	国内第 2 相用量設定試験 (M0626)	国内第 3 相検証試験 (M0631)
血小板輸血関連 [a]	術前の血小板輸血回避率 [b]			◎	◎
	治験期間中の血小板輸血回避率 [b]			○	○
	血小板輸血した患者の割合	○	○		
血小板数関連	レスポンダーの割合 [c]	◎/○ [d]	○	○	○
	血小板の推移	○	○	○	○
	血小板数増加の維持期間			○	○

◎：主要評価項目，○：副次評価項目

[a] 術前の血小板輸血の基準は，M0623 及び M0625 試験では，術前の血小板数が 3 万/μL 未満の場合は輸血必須，血小板数が 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満の場合は，治験責任 (担当) 医師の判断で輸血可とした．用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) では，術前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合は輸血必須とした．

[b] 血小板輸血をしなかった患者の解析対象集団に占める割合．

[c] レスポンダーの定義は血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となった患者とした．

[d] 用量探索試験 (M0623) では，Day 8 のレスポンダーの割合を主要評価項目，治験期間中のレスポンダーの割合を副次評価項目とした．

[e] 用量設定試験 (M0625) の主要目的は安全性及び薬物動態の確認であり，有効性の主要評価項目は設定しなかった．

2.7.3.1.4 統計解析方法

2.7.3.1.4.1 解析対象集団

有効性の解析には，最大の解析対象集団 (FAS) を用いた．FAS は，治験薬を少なくとも 1 回投与され，ベースラインの他に治験薬投与開始後の少なくとも 1 時点で血小板数が観測された被験者からなる集団とした．

2.7.3.1.4.2 主要評価項目の解析

比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，初回の侵襲術実施前に血小板輸血をしなかった患者の割合 (回避率) を求め，割付け因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，本剤群 (M0626 試験は各用量群) とプラセボ群とで比較した．

用量探索試験 (M0623) では，Day 8 のレスポンダーの割合 (FAS のうち Day 8 に血小板を観測した患者数に対する Day 8 のレスポンダーの割合) を主要評価項目としたが，用量探索を目的とした少数例での非盲検試験であったため，群間の比較検定は実施しなかった．高用量探索試験 (M0625) では，主要評価項目は設定しなかった．

2.7.3.1.4.3 副次評価項目の解析

2.7.3.1.4.3.1 非盲検試験

用量探索を目的とした少数例での非盲検試験であったため，群間の比較検定は実施しなかった．なお，報告書作成時は，レスポンダーの割合を「血小板輸血後に観測された血小板数の値を除いて解析した場合の，レスポンダーの割合」としたが [2.7.6.13.1 及び 2.7.6.14.1 項参照]，本項では，有効性評価の主旨により適した解析方法とするため，「初回の血小板輸血後に観測された血小板数をすべてノンレスポンダーのものとしてカウントした場合の，レスポンダーの割

合」とした．また，治験期間中のレスポンダーの割合は，「治験期間中に少なくとも 1 回はレスポンダーとなった患者の割合」とした．

2.7.3.1.4.3.2 比較対照試験

治験期間中の血小板輸血回避率は，治験期間中に血小板輸血を実施しなかった患者数とその割合 (回避率) を求め，割付け因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，本剤群 (M0626 試験は各用量群) とプラセボ群とを比較した．なお，血小板輸血の必要性判断を実施する前に治験を中止した患者は，血小板輸血を回避できなかった患者 (無効例) として集計した．

レスポンダーの割合は，非盲検試験と同様に，本項では，「初回の血小板輸血後に観測された血小板数をすべてノンレスポンダーのものとしてカウントした場合の，レスポンダーの割合」とした．群間比較は，割付け因子を考慮した Cochran-Mantel-Haenszel 検定により本剤群 (M0626 試験は各用量群) とプラセボ群とで行った．

血小板数増加の維持期間は，5 万/μL 以上，7 万/μL 以上，又はレスポンダー基準を維持した日数の要約統計量を算出し，共分散分析を用いて投与群間を比較した．共分散分析は，M0626 試験では，投与群と血小板輸血実施有無別の組み合わせによる群を説明変数，Child-Pugh 分類，ベースラインの血小板数，及び血小板数の観察期間を共変量とし，M0631 試験では，投与群と血小板輸血実施有無別の組み合わせによる群を説明変数，観血的侵襲術の分類，ベースラインの血小板数，及び血小板数の観察期間を共変量とした．2.7.3.1.3 項で述べたとおり各群の要約統計量は血小板輸血を実施した患者と実施しなかった患者に分けて算出した．群間比較は，血小板輸血不実施患者の本剤群と血小板輸血実施患者のプラセボ群とで行った．なお，群間比較は，報告書作成時は共分散分析による比較としたが，本項では維持期間の分布を考慮し，正規性を仮定しない Wilcoxon 順位和検定による比較とした．

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1 国内第 2 相用量探索試験 (M0623)

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) を対象に，本剤の 0.25，0.5，1.0，1.5，2 mg を 7 日間反復経口投与した時の，経皮的肝癌焼灼術の前処置としての有効性を検討した．治験薬を投与された患者は 34 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1 mg 群 5 例，1.5 mg 群 6 例，2 mg 群 12 例) であった．このうち，治験薬の投与中止例は 2 mg 群の 3 例 (5 日間投与が 2 例，6 日間投与が 1 例) で，7 日間投与完了例は 31 例であった．投与中止例の 3 例はいずれも，血小板数による投与中止基準を満たしたことによる中止であった．

Day 8 のレスポンダーの割合は，0.25～1.5 mg 群では 0% (0/22 例) で，2 mg 群では 33.3% (4/12 例) であった．治験期間中のレスポンダーの割合は，0.25～1 mg 群では 0% (0/16 例) で，1.5 mg 群で 50.0% (3/6 例)，2 mg 群で 75.0% (9/12 例) であった．

これらの結果から，1.5～2 mg/日の用量範囲で本剤の用量増加に伴いレスポンダーの割合は高くなる傾向が確認された．

2.7.3.2.2 国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) を対象に，本剤の 2.5，3，4 mg を 7 日間反復経口投与した時の，経皮的肝癌焼灼術の前処置としての有効性を検討した．治験薬を投与された患者は 21 例 (2.5 mg 群 6 例，3 mg 群 7 例，4 mg 群 8 例) であった．このうち，治験薬の投与中止例は 2.5 mg 群の 3 例 (5 日間投与が 1 例，6 日間投与が 2 例)，4 mg 群の 2 例 (2 日間投与が 1 例，4 日間投与が 1 例) で，7 日間投与完了例は 16 例であった．投与中止例の 5 例はいずれも，血小板数による投与中止基準を満たしたことによる中止であった．

Day 8 のレスポンダーの割合は，2.5 mg 群で 66.7% (4/6 例)，3 mg 群で 42.9% (3/7 例)，4 mg 群で 50.0% (4/8 例) であった. 更に, 治験期間中のレスポンダーの割合は, 2.5 mg 群で 66.7% (4/6 例)，3 mg 群では 85.7% (6/7 例)，4 mg 群で 87.5% (7/8 例) であり，本剤の用量増加に伴って高くなる傾向が認められた．

これらの結果から, 2.5～4 mg の用量範囲では多くの患者がレスポンダーとなることが確認された．

2.7.3.2.3 国内第 2 相用量設定試験 (M0626)

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) を対象に，本剤の 2，3，4 mg/日又はプラセボを 7 日間反復経口投与した時の，経皮的肝癌焼灼術の前処置としての有効性を，無作為化二重盲検試験で検討した．治験薬を投与された患者は 61 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 16 例，4 mg 群 15 例，プラセボ群 15 例) であった．このうち，12 例 (2 mg 群 3 例，3 mg 群 4 例，4 mg 群 5 例) が治験薬の投与を中止した．3 mg 群の 1 例は被験者の申し出による投与中止，その他の 11 例は血小板数による投与中止基準を満たしたことによる中止であった．

主要評価項目の術前の血小板輸血回避率は，2 mg 群 80.0% (12/15 例)，3 mg 群 81.3% (13/16 例)，4 mg 群 93.3% (14/15 例) 及びプラセボ群 20.0% (3/15 例) であり，本剤群はプラセボ群よりも有意に高かった (2 mg 群 P=0.0006, 3 mg 群 P=0.0014, 4 mg 群 P=0.0002). 本剤の用量間では，用量増加に伴って回避率が高くなる傾向が認められたが，有意な差は認められなかった (2 mg 群 vs 3 mg 群 P=0.6419，2 mg 群 vs 4 mg 群 P=0.3701，3 mg 群 vs 4 mg 群 P=0.0896). 治験期間中のレスポンダーの割合は，2 mg 群 66.7% (10/15 例)，3 mg 群 68.8% (11/16 例)，4 mg 群 80.0% (12/15 例), プラセボ群 6.7% (1/15 例) であり, 本剤の各投与群はプラセボ群よりも有意に高かった (2 mg 群 P=0.0024，3 mg 群 P=0.0008，4 mg 群 P=0.0001).

これらの結果から，2～4 mg/日の用量でプラセボよりも高い血小板輸血回避率が得られることが確認され，本剤が血小板輸血の代替療法として十分な血小板補充効果を示すものと考えられた．

2.7.3.2.4 国内第 3 相検証試験 (M0631)

慢性肝疾患による血小板減少患者 (血小板数 5 万/μL 未満) を対象に，本剤の 3 mg/日又はプラセボを 7 日間反復経口投与した時の観血的侵襲術の前処置としての有効性を，無作為化二重盲検試験で検討した. 治験薬を投与された患者は 96 例 (3 mg 群 48 例, プラセボ群 48 例) であった．このうち，10 例 (3 mg 群 8 例，プラセボ群 2 例) が治験薬の投与を中止した．いずれも血

小板数による投与中止基準を満たしたことによる中止であった.

主要評価項目の術前の血小板輸血回避率は，3 mg 群 79.2% (38/48 例) 及びプラセボ群 12.5% (6/48 例) であり，プラセボ群よりも有意に高かった (P<0.0001). 治験期間中のレスポンダーの割合は，3 mg 群 77.1% (37/48 例) 及びプラセボ群 6.3% (3/48 例) であり，プラセボ群よりも有意に高かった (P<0.0001).

これらの結果から，3 mg/日の用量はプラセボよりも高い血小板輸血回避率が得られることが確認され, 本剤の 3 mg/日が血小板輸血の代替療法として十分な血小板補充効果を示すことが確認された.

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 人口統計学的特性

被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.3.3-1 (M0623 及び M0625 試験) 及び表 2.7.3.3-2 (M0626 及び M0631 試験) に示す.

いずれの試験もすべて日本人で実施された. 性別，年齢及び体重は，試験間でほぼ同じ分布であった. ベースライン時の血小板数 [中央値 (最小～最大)] は，用量探索試験 (M0623) では 3.70 (2.0～4.8) 万/μL，高用量探索試験 (M0625) では 4.10 (2.7～5.4) 万/μL，用量設定試験 (M0626) では 4.20 (1.7～6.7) 万/μL，検証試験 (M0631) では 4.20 (2.3～5.5) 万/μL であり，試験間で大きな差はなかった. Child-Pugh 分類の A 及び B の分布も，いずれの試験もほぼ半々の分布であった. 血小板輸血歴は，いずれの試験でも輸血歴有りの患者がやや多いか同程度であった.

比較対照試験 (M0626 及び M0631) では，性別，年齢及び体重，合併又は既往の肝炎の分布に関して，投与群間で大きな偏りはなかった. また，割付け因子としていたスクリーニング時の血小板数及び Child-Pugh も，投与群間で偏りはなかった.

表 2.7.3.3-1　非盲検試験 (M0623 及び M0625) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布

		用量探索試験 (M0623)						高用量探索試験 (M0625)			
		0.25 mg N=5 n (%)	0.5 mg N=6 n (%)	1 mg N=5 n (%)	1.5 mg N=6 n (%)	2 mg N=12 n (%)	Overall N=34 n (%)	2.5 mg N=6 n (%)	3 mg N=7 n (%)	4 mg N=8 n (%)	Overall N=21 n (%)
性別	男性	2 (40.0)	4 (66.7)	2 (40.0)	3 (50.0)	10 (83.3)	21 (61.8)	2 (33.3)	5 (71.4)	5 (62.5)	12 (57.1)
	女性	3 (60.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	3 (50.0)	2 (16.7)	13 (38.2)	4 (66.7)	2 (28.6)	3 (37.5)	9 (42.9)
年齢 (歳)	例数	5	6	5	6	12	34	6	7	8	21
	平均値	70.0	70.7	69.8	65.5	67.5	68.4	71.7	69.7	63.8	68.0
	標準偏差	12.7	6.8	9.8	9.4	6.8	8.4	7.2	7.8	8.3	8.2
	最小値	52	61	56	51	57	51	63	58	50	50
	中央値	69.0	72.0	73.0	66.0	67.0	69.0	72.5	69.0	65.0	68.0
	最大値	84	78	81	76	77	84	82	82	75	82
体重 (kg)	例数	5	6	5	6	12	34	6	7	8	21
	平均値	54.50	59.25	53.04	58.07	65.83	59.75	54.45	65.50	62.04	61.02
	標準偏差	6.68	11.70	14.27	9.02	12.38	11.80	9.59	15.10	10.55	12.28
	最小値	45.0	43.5	37.0	41.0	38.3	37.0	44.3	51.6	48.8	44.3
	中央値	54.00	59.50	55.00	60.25	68.00	61.00	53.00	64.00	62.35	61.20
	最大値	63.8	79.0	70.4	67.3	81.4	81.4	69.8	96.7	77.0	96.7
B 型慢性肝炎の病歴	あり	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (25.0)	6 (17.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (19.0)
	なし	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (75.0)	28 (82.4)	5 (83.3)	6 (85.7)	6 (75.0)	17 (81.0)
C 型慢性肝炎の病歴	あり	5 (100.0)	5 (83.3)	4 (80.0)	5 (83.3)	9 (75.0)	28 (82.4)	5 (83.3)	6 (85.7)	6 (75.0)	17 (81.0)
	なし	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	3 (25.0)	6 (17.6)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (19.0)
血小板輸血歴	あり	4 (80.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	2 (33.3)	6 (50.0)	22 (64.7)	5 (83.3)	4 (57.1)	4 (50.0)	13 (61.9)
	なし	1 (20.0)	1 (16.7)	0	4 (66.7)	6 (50.0)	12 (35.3)	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (50.0)	8 (38.1)
Child-Pugh 分類	A	3 (60.0)	3 (50.0)	3 (60.0)	2 (33.3)	5 (41.7)	16 (47.1)	3 (50.0)	2 (28.6)	7 (87.5)	12 (57.1)
	B	2 (40.0)	3 (50.0)	2 (40.0)	4 (66.7)	7 (58.3)	18 (52.9)	3 (50.0)	5 (71.4)	1 (12.5)	9 (42.9)
ベースラインの血小板数 (万/μL)	＜2	0	0	0	0	0	0	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
	2 - ＜3	0	1 (16.7)	1 (20.0)	1 (16.7)	0	3 (8.8)	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (37.5)	6 (28.6)
	3 - ＜4	5 (100.0)	2 (33.3)	3 (60.0)	0	7 (58.3)	17 (50.0)	4 (66.7)	4 (57.1)	5 (62.5)	13 (61.9)
	4 - ＜5	0	3 (50.0)	1 (20.0)	5 (83.3)	5 (41.7)	14 (41.2)	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
	例数	5	6	5	6	12	34	6	7	8	21
	平均値	3.36	3.78	3.44	4.08	3.88	3.76	4.18	4.23	4.15	4.19
	標準偏差	0.42	0.62	0.70	1.06	0.51	0.68	0.47	0.85	0.47	0.59
	最小値	3.0	2.8	2.3	2.0	3.3	2.0	3.7	2.7	3.3	2.7
	中央値	3.20	4.00	3.50	4.45	3.70	3.70	4.05	4.20	4.20	4.10
	最大値	3.9	4.5	4.2	4.8	4.7	4.8	4.9	5.4	4.7	5.4

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　表 11.2-1，添付資料 5.3.5.1-02　表 11.2-1]

表 2.7.3.3-2　比較対照試験 (M0626 及び M0631) の人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布

		用量設定試験 (M0626)					検証試験 (M0631)		
		2 mg N=15 n (%)	3 mg N=16 n (%)	4 mg N=15 n (%)	プラセボ N=15 n (%)	全体 N=61 n (%)	3 mg N=48 n (%)	プラセボ N=48 n (%)	全体 N=96 n (%)
性別	男性	7 (46.7)	9 (56.3)	11 (73.3)	8 (53.3)	35 (57.4)	21 (43.8)	30 (62.5)	51 (53.1)
	女性	8 (53.3)	7 (43.8)	4 (26.7)	7 (46.7)	26 (42.6)	27 (56.3)	18 (37.5)	45 (46.9)
年齢 (歳)	例数	15	16	15	15	61	48	48	96
	平均値	66.0	66.8	65.1	70.9	67.2	68.9	66.8	67.8
	標準偏差	7.8	8.1	10.2	8.6	8.8	6.6	10.2	8.6
	最小値	54	53	49	51	49	51	40	40
	中央値	64.0	68.5	69.0	72.0	69.0	70.5	65.5	67.0
	最大値	80	80	81	85	85	81	88	88
体重 (kg)	例数	15	16	15	15	61	48	48	96
	平均値	57.19	60.38	60.65	61.25	59.88	59.73	63.87	61.80
	標準偏差	9.79	10.76	9.68	12.64	10.63	10.50	14.92	13.00
	最小値	43.0	40.6	45.0	42.0	40.6	34.9	45.0	34.9
	中央値	60.10	60.70	60.00	61.00	60.40	58.85	62.35	60.10
	最大値	73.0	82.7	76.0	81.0	82.7	81.3	115.6	115.6
B 型慢性肝炎の病歴	あり	4 (26.7)	3 (18.8)	2 (13.3)	1 (6.7)	10 (16.4)	4 (8.3)	8 (16.7)	12 (12.5)
	なし	11 (73.3)	13 (81.3)	13 (86.7)	14 (93.3)	51 (83.6)	44 (91.7)	40 (83.3)	84 (87.5)
C 型慢性肝炎の病歴	あり	10 (66.7)	11 (68.8)	12 (80.0)	12 (80.0)	45 (73.8)	39 (81.3)	32 (66.7)	71 (74.0)
	なし	5 (33.3)	5 (31.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	16 (26.2)	9 (18.8)	16 (33.3)	25 (26.0)
アルコール性肝炎の病歴	あり	3 (20.0)	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	7 (11.5)	2 (4.2)	6 (12.5)	8 (8.3)
	なし	12 (80.0)	14 (87.5)	14 (93.3)	14 (93.3)	54 (88.5)	46 (95.8)	42 (87.5)	88 (91.7)
非アルコール性肝炎の病歴	あり	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.6)	3 (6.3)	4 (8.3)	7 (7.3)
	なし	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	60 (98.4)	45 (93.8)	44 (91.7)	89 (92.7)
自己免疫性肝炎の病歴	あり	0	0	0	0	0	0	0	0
	なし	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	61 (100.0)	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
血小板輸血歴	あり	7 (46.7)	9 (56.3)	8 (53.3)	7 (46.7)	31 (50.8)	28 (58.3)	26 (54.2)	54 (56.3)
	なし	8 (53.3)	7 (43.8)	7 (46.7)	8 (53.3)	30 (49.2)	20 (41.7)	22 (45.8)	42 (43.8)
Child-Pugh 分類	A	9 (60.0)	9 (56.3)	9 (60.0)	9 (60.0)	36 (59.0)	26 (54.2)	22 (45.8)	48 (50.0)
	B	6 (40.0)	7 (43.8)	6 (40.0)	6 (40.0)	25 (41.0)	22 (45.8)	26 (54.2)	48 (50.0)
スクリーニング時の血小板数 (万/μL)	< 3.5	4 (26.7)	3 (18.8)	4 (26.7)	4 (26.7)	15 (24.6)	9 (18.8)	9 (18.8)	18 (18.8)
	3.5 - < 4.5	5 (33.3)	6 (37.5)	5 (33.3)	4 (26.7)	20 (32.8)	22 (45.8)	24 (50.0)	46 (47.9)
	4.5 - <	6 (40.0)	7 (43.8)	6 (40.0)	7 (46.7)	26 (42.6)	17 (35.4)	15 (31.3)	32 (33.3)
ベースラインの血小板数 (万/μL)	< 3.5	3 (20.0)	3 (18.8)	3 (20.0)	4 (26.7)	13 (21.3)	7 (14.6)	10 (20.8)	17 (17.7)
	3.5 - < 4.5	8 (53.3)	6 (37.5)	7 (46.7)	4 (26.7)	25 (41.0)	26 (54.2)	25 (52.1)	51 (53.1)
	4.5 - <	4 (26.7)	7 (43.8)	5 (33.3)	7 (46.7)	23 (37.7)	15 (31.3)	13 (27.1)	28 (29.2)
	例数	15	16	15	15	61	48	48	96
	平均値	4.02	4.18	4.00	4.18	4.10	4.09	3.99	4.04
	標準偏差	0.64	1.32	0.78	0.61	0.88	0.63	0.69	0.66
	最小値	2.5	1.7	2.4	3.4	1.7	2.3	2.3	2.3
	中央値	4.10	4.15	4.20	4.40	4.20	4.25	4.20	4.20
	最大値	4.9	6.7	4.9	4.9	6.7	4.9	5.5	5.5

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Table 14.1.3.1，添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.1.3.1]

2.7.3.3.1.2 治験の完了及び中止

治験 (治療期及び後観察期) 中止・脱落例の理由別一覧を表 2.7.3.3-3 (M0623 及び M0625 試験) 及び表 2.7.3.3-4 (M0626 及び M0631 試験) に示す.

用量探索試験 (M0623) では 35 例 (0.25 mg 群 5 例，0.5 mg 群 6 例，1.0 mg 群 5 例，1.5 mg 群

7 例，2.0 mg 群 12 例) が治験に登録された．このうち，1.5 mg 群の 1 例は，登録後に総ビリルビン値が 4.7 mg/dL (除外基準に抵触) を示したため，被験者の安全性を考慮し，治験薬未投与で治験中止となった．更に，0.5 mg 群の 1 例が，重篤な有害事象で治験薬投与完了後の後観察期中に治験を中止した [2.7.4.2.1.3 項参照]．その他の患者は後観察期まで治験を完了した．

高用量探索試験 (M0625) では 21 例 (2.5 mg 群 6 例，3 mg 群 7 例，4 mg 群 8 例) が治験に登録された．登録された全例が後観察期まで治験を完了した．

用量設定試験 (M0626) では 61 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 16 例，4 mg 群 15 例，プラセボ群 15 例) に治験薬が割付けられた．このうち，2 mg 群の 1 例が，有害事象による死亡で治験薬投与完了後の後観察期中に治験を中止した [2.7.4.2.1.2 項参照]. その他の患者は後観察期まで治験を完了した．

検証試験 (M0631) では 97 例 (3 mg 群 49 例及びプラセボ群 48 例) に治験薬が割付けられた．このうち，3 mg 群の 1 例が，治験薬割付け後，投与前に治験中止となり，プラセボ群の 1 例が，被験者からの要望により，治験薬投与完了後の後観察期中に治験を中止した．その他の患者は後観察期まで治験を完了した．

表 2.7.3.3-3　非盲検試験 (M0623 及び M0625) の治験中止・脱落例の理由別一覧

	第 2 相用量探索試験 (M0623)					第 2 相高用量探索試験 (M0625)		
	0.25 mg N=5 n (%)	0.5 mg N=6 n (%)	1 mg N=5 n (%)	1.5 mg N=7 n (%)	2 mg N=12 n (%)	2.5 mg N=6 n (%)	3 mg N=7 n (%)	4 mg N=8 n (%)
完了例	5 (100.0)	5 (83.3)	5 (100.0)	6 (85.7)	12 (100.0)	6 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)
治療期中止例 [a]	0	0	0	1	0	0	0	0
後観察期中止例 [b]	0	1	0	0	0	0	0	0
中止理由								
- 対象条件不適	0	0	0	0	0	0	0	0
- 有害事象発現	0	1	0	0	0	0	0	0
- 効果不十分・悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
- 被験者の申し出	0	0	0	0	0	0	0	0
- 来院せず	0	0	0	0	0	0	0	0
- その他	0	0	0	1	0	0	0	0

[a] 治験薬の投与を中止し，同時に治験を中止した患者.
[b] 後観察期に治験を中止した患者.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　表 10.1-1，添付資料 5.3.5.1-02　表 10.1-1]

表 2.7.3.3-4　比較対照試験 (M0626 及び M0631) の治験中止・脱落例の理由別一覧

	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)	
	2 mg N=15 n (%)	3 mg N=16 n (%)	4 mg N=15 n (%)	プラセボ N=15 n (%)	3 mg N=49 n (%)	プラセボ N=48 n (%)
治験完了例	14 (93.3)	16 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	48 (98.0)	47 (97.9)
治療期中止例 [a]	0	0	0	0	1 (2.0)	0
後観察期中止例 [b]	1 (6.7)	0	0	0	0	1 (2.1)
中止理由						
- 対象条件不適	0	0	0	0	0	0
- 有害事象発現	1	0	0	0	0	0
- 効果不十分・悪化	0	0	0	0	0	0
- 被験者の申し出	0	0	0	0	0	1
- 来院せず	0	0	0	0	0	0
- その他	0	0	0	0	1	0

[a] 治験薬の投与を中止し，同時に治験を中止した患者.
[b] 後観察期に治験を中止した患者.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Table 14.1.1.1，添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.1.1.1]

2.7.3.3.1.3 投与の完了及び中止

治験薬の投与中止例の理由一覧を表 2.7.3.3-5 (M0623 及び M0625 試験) 及び表 2.7.3.3-6 (M0626 及び M0631 試験) に示す.

用量探索試験 (M0623) では，治験薬が投与された 34 例中，投与中止例は 2 mg 群の 3 例 (5 日間投与が 2 例，6 日間投与が 1 例) で，7 日間投与完了例は 31 例であった．中止理由は，いずれも血小板数による投与中止基準を満たしたことであった.

高用量探索試験 (M0625) では，治験薬が投与された 21 例中，投与中止例は 2.5 mg 群の 3 例 (5 日間投与が 1 例, 6 日間投与が 2 例), 4 mg 群の 2 例 (2 日間投与が 1 例, 4 日間投与が 1 例) で，7 日間投与完了例は 16 例であった．中止理由は，いずれも血小板数による投与中止基準を満たしたことであった.

用量設定試験 (M0626) では，治験薬を投与された 61 例中，12 例 (2 mg 群 3 例，3 mg 群 4 例，4 mg 群 5 例) が治験薬の投与を中止した．投与中止例の投与期間は，2 mg 群で 5 日間投与が 1 例及び 6 日間投与が 2 例，3 mg 群で 4 日間投与が 1 例及び 5 日間投与が 3 例，4 mg 群で 4 日間投与が 1 例及び 6 日間投与が 4 例であった．中止理由は，3 mg 群の 1 例は被験者の申し出 (5 日間投与)，その他の 11 例は血小板数による投与中止基準を満たしたことであった.

検証試験 (M0631) では，治験薬を投与された 96 例中，10 例 (3 mg 群 8 例，プラセボ群 2 例) が治験薬の投与を中止した．投与中止例の投与期間は，3 mg 群で 4 日間投与が 3 例，5 日間投与が 1 例及び 6 日間投与が 4 例，プラセボ群で 4 日間投与が 2 例であった．中止理由は，いずれも血小板数による投与中止基準を満たしたことであった.

実薬群での血小板数による投与中止基準を満たしたことによる投与中止は，4 試験全体で 27 例であり 2 mg/日以上の用量で認められた.

表 2.7.3.3-5　非盲検試験 (M0623 及び M0625) の投与中止例の理由別一覧

	用量探索試験 (M0623)					高用量探索試験 (M0625)		
	0.25 mg N=5	0.5 mg N=6	1 mg N=5	1.5 mg N=7	2 mg N=12	2.5 mg N=6	3 mg N=7	4 mg N=8
治験完了例								
投与完了例	5	5	5	6	9	3	7	6
投与中止例	0	0	0	0	3	3	0	2
投与中止理由								
- 対象条件不適	0	0	0	0	0	0	0	0
- 有害事象発現	0	0	0	0	0	0	0	0
- 効果不十分・悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血小板数増加	0	0	0	0	3	3	0	2
- 被験者の申し出	0	0	0	0	0	0	0	0
- 来院せず	0	0	0	0	0	0	0	0
- その他	0	0	0	0	0	0	0	0
治験中止例								
投与完了例	0	1	0	0	0	0	0	0
投与中止例	0	0	0	1	0	0	0	0
投与中止理由								
- 対象条件不適	0	0	0	0	0	0	0	0
- 有害事象発現	0	0	0	0	0	0	0	0
- 効果不十分・悪化	0	0	0	0	0	0	0	0
- 血小板数増加	0	0	0	0	0	0	0	0
- 被験者の申し出	0	0	0	0	0	0	0	0
- 来院せず	0	0	0	0	0	0	0	0
- その他	0	0	0	1	0	0	0	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　表 10.1-2，添付資料 5.3.5.1-02　表 10.1-2]

表 2.7.3.3-6　比較対照試験 (M0626 及び M0631) の投与中止例の理由別一覧

	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)	
	2 mg N=15	3 mg N=16	4 mg N=15	プラセボ N=15	3 mg N=49	プラセボ N=48
治験完了例						
投与完了例	11	12	10	15	40	45
投与中止例	3	4	5	0	8	2
投与中止理由						
- 対象条件不適	0	0	0	0	0	0
- 有害事象発現	0	0	0	0	0	0
- 効果不十分・悪化	0	0	0	0	0	0
- 血小板数増加	3	3	5	0	8	2
- 被験者の申し出	0	1	0	0	0	0
- 来院せず	0	0	0	0	0	0
- その他	0	0	0	0	0	0
治験中止例						
投与完了例	1	0	0	0	0	1
投与中止例	0	0	0	0	1	0
投与中止理由						
- 対象条件不適	0	0	0	0	0	0
- 有害事象発現	0	0	0	0	0	0
- 効果不十分・悪化	0	0	0	0	0	0
- 血小板数増加	0	0	0	0	0	0
- 被験者の申し出	0	0	0	0	0	0
- 来院せず	0	0	0	0	0	0
- その他	0	0	0	0	1	0

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Table 14.1.1.2，添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.1.1.2]

2.7.3.3.1.4 解析対象集団

FAS は，用量探索試験 (M0623) では未投与例 1 例を除く 34 例，高用量探索試験 (M0625) では登録された全例の 21 例，用量設定試験 (M0626) では割付けされた全例の 61 例，検証試験 (M0631) では割付けされた全例から未投与例 1 例を除く 96 例であった.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 血小板輸血回避率 (非盲検試験及び比較対照試験)

2.7.3.3.2.1.1 非盲検試験

非盲検試験 (M0623 及び M0625) で血小板輸血をした患者の割合は，本剤の用量増加に伴って低くなる傾向が認められ，0.25～1 mg 群では半数以上の患者が治験期間中に血小板輸血を実施したが，1.5～4 mg 群ではほとんどの患者が血小板輸血を実施しなかった [2.7.6.13.2 及び 2.7.6.14.2 項参照]. この血小板輸血をした患者の割合から算出した，非盲検試験 (M0623 及び M0625) の血小板輸血回避率は, 0.25 mg 群 20.0% (1/5 例), 0.5 mg 群 50.0% (3/6 例), 1 mg 群 40.0% (2/5 例)，1.5 mg 群 66.7% (4/6 例)，2 mg 群 83.3% (10/12 例)，2.5 mg 群 83.3% (5/6 例)，3 mg 群 85.7% (6/7 例)，4 mg 群 87.5% (7/8 例) であり，特に，2～4 mg 群では 8 割以上の患者が血小板輸血を実施しなかった. 輸血実施の理由として最も多かったのは, 術前の血小板数低値 (3 万/μL 未満又は 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満) であり，血小板輸血した全例で輸血実施の理由として挙げられていた.

2.7.3.3.2.1.2 比較対照試験

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の術前の血小板輸血の回避率及び治験期間中の血小板輸血回避率を表 2.7.3.3-7 に示す.

用量設定試験 (M0626) の術前の血小板輸血回避率はプラセボ群 20.0%, 2 mg 群で 80.0%, 3 mg 群で 81.3%，4 mg 群で 93.3%であり，いずれの用量群でもプラセボ群よりも有意に高かった (2 mg 群 P=0.0006，3 mg 群 P=0.0014，4 mg 群 P=0.0002)．本剤の用量増加に伴って回避率が高くなる傾向が認められたが，本剤の用量群間で有意な差は認められなかった．検証試験 (M0631) の術前の血小板輸血回避率は，3 mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった (P<0.0001)．これらの試験での術前の血小板輸血回避率は，3 mg 群で 81.3%及び 79.2%，プラセボ群で 20.0%及び 12.5%であり，いずれの群の血小板輸血回避率も同程度であった.

治験期間中の血小板輸血回避率も同様の傾向であった.

輸血理由はいずれの試験でも「術前の血小板数が 5 万/μL 未満」が最も多かった [2.7.6.15.2 及び 2.7.6.16.2 項参照].

表 2.7.3.3-7 比較対照試験 (M0626，M0631) の血小板輸血回避率 (FAS)

	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)	
	2 mg N=15	3 mg N=16	4 mg N=15	プラセボ N=15	3 mg N=48	プラセボ N=48
術前の血小板輸血回避率 (95% 信頼区間)	80.0% (12/15) (51.9, 95.7)	81.3% (13/16) (54.4, 96.0)	93.3% (14/15) (68.1, 99.8)	20.0% (3/15)	79.2% (38/48) (65.0, 89.5)	12.5% (6/48) (4.7, 25.2)
プラセボとの比較						
- P 値 (CMH test)	0.0006	0.0014	0.0002		<0.0001	
- 相対リスク (95% 信頼区間)	4.62 (1.55, 13.79)	4.08 (1.25, 13.34)	4.14 (1.59, 10.75)		6.16 (2.92, 13.00)	
治験期間中の血小板輸血回避率 (95% 信頼区間)	80.0% (12/15) (51.9, 95.7)	81.3% (13/16) (54.4, 96.0)	73.3% (11/15) (44.9, 92.2)	20.0% (3/15)	79.2% (38/48) (65.0, 89.5)	12.5% (6/48) (4.7, 25.2)
プラセボとの比較						
- P 値 (CMH test)	0.0006	0.0014	0.0064		<0.0001	
- 相対リスク (95% 信頼区間)	4.62 (1.55, 13.79)	4.08 (1.25, 13.34)	3.38 (1.26, 9.03)		6.16 (2.92, 13.00)	

CMH test: Cochran-Mantel-Haenszel test [調整因子：用量設定試験 (M0626) では Child-Pugh 分類及びスクリーニング期の血小板数，検証試験 (M0631) では予定されていた観血的侵襲術の分類及びスクリーニング期の血小板数]
[出典：添付資料 5.3.5.1-03 Table 14.2.1.1，Table 14.2.2.1，添付資料 5.3.5.1-04 Table 14.2.1.1，Table 14.2.2.1．ただし，用量設定試験 (M0626) の血小板輸血回避率の 95%信頼区間は追加集計]

2.7.3.3.2.2 レスポンダーの割合 (非盲検試験及び比較対照試験)

2.7.3.3.2.2.1 非盲検試験

用量探索試験 (M0623) で主要評価項目とした FAS での Day 8 のレスポンダーの割合は，1.5 mg 以下の用量群では 0%，2 mg 群では 33.3% (4/12 例) であった [2.7.6.13.2 項参照].

治験期間中及び各観測時点でのレスポンダーの割合を表 2.7.3.3-8 に示す．非盲検試験 (M0623 及び M0625) の治験期間中のレスポンダーの割合は，1 mg 以下の用量群では 0%で，1.5～4 mg 群では用量増加に伴って割合が高くなる傾向があり，半数以上がレスポンダーであった.

表 2.7.3.3-8 非盲検試験 (M0623，M0625) のレスポンダーの割合 (FAS)

観測時点	0.25 mg N=5	0.5 mg N=6	1 mg N=5	1.5 mg N=6	2 mg N=12	2.5 mg N=6	3 mg N=7	4 mg N=8
治験期間中のレスポンダーの割合 (95% 信頼区間)	0.0% (0/5) (0.0, 52.2)	0.0% (0/6) (0.0, 45.9)	0.0% (0/5) (0.0, 52.2)	50.0% (3/6) (11.8, 88.2)	75.0% (9/12) (42.8, 94.5)	66.7% (4/6) (22.3, 95.7)	85.7% (6/7) (42.1, 99.6)	87.5% (7/8) (47.3, 99.7)
各観測時点								
Day 3	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/12)	0.0% (0/6)	0.0% (0/7)	12.5% (1/8)
Day 4	---	---	---	---	---	0.0% (0/6)	0.0% (0/7)	12.5% (1/8)
Day 5	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/12)	0.0% (0/6)	0.0% (0/7)	25.0% (2/8)
Day 6	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	16.7% (2/12)	16.7% (1/6)	0.0% (0/7)	12.5% (1/8)
Day 7	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	25.0% (3/12)	50.0% (3/6)	0.0% (0/7)	25.0% (2/8)
Day 8	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	33.3% (4/12)	66.7% (4/6)	42.9% (3/7)	50.0% (4/8)
Day 9	0.0% (0/1)	0.0% (0/3)	---	0.0% (0/2)	40.0% (2/5)	60.0% (3/5)	100.0% (1/1)	50.0% (2/4)
Day 11	0.0% (0/4)	0.0% (0/4)	0.0% (0/5)	33.3% (2/6)	75.0% (9/12)	75.0% (3/4)	71.4% (5/7)	75.0% (6/8)
Day 14	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	16.7% (1/6)	58.3% (7/12)	66.7% (4/6)	71.4% (5/7)	62.5% (5/8)
Day 17	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	16.7% (1/6)	33.3% (4/12)	66.7% (4/6)	42.9% (3/7)	50.0% (4/8)
Day 21	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	16.7% (1/6)	33.3% (4/12)	50.0% (3/6)	28.6% (2/7)	50.0% (4/8)
Day 28	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	0.0% (0/5)	0.0% (0/6)	8.3% (1/12)	16.7% (1/6)	14.3% (1/7)	0.0% (0/8)
Day 35	---	---	---	---	---	16.7% (1/6)	0.0% (0/7)	0.0% (0/8)

血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合．ただし，初回の血小板輸血後は，血小板数が左記のレスポンダー基準を満たしていたとしてもノンレスポンダーとした．

2.7.3.3.2.2.2 比較対照試験

治験期間中及び各観測時点でのレスポンダーの割合を表 2.7.3.3-9 (M0626 及び M0631) に示す．

用量設定試験 (M0626) の治験期間中のレスポンダーの割合は，いずれの用量群も 60%以上であり，プラセボ群よりも有意に高かった (2 mg 群 P=0.0024，3 mg 群 P=0.0008，4 mg 群 P=0.0001)．検証試験 (M0631) の治験期間中のレスポンダーの割合も，プラセボ群よりも有意に高かった (P<0.0001)．これら 2 試験の 3 mg 群は 68.8%及び 77.1%，プラセボ群は 6.7%及び 6.3%であり，試験間で同程度であった．また，レスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点は，用量設定試験 (M0626) では，2 mg 群で Day 12 及び 14，3 mg 群で Day 10～17，4 mg 群で Day 8～17 であり，用量増加に伴って，より早く効果が発現し，より長く効果が維持される傾向が認められた．検証試験 (M0631) の 3 mg 群では Day 10～17 であり，用量設定試験 (M0626) と同程度であった．レスポンダーの割合が最も高かった観測時点は，用量設定試験 (M0626) では，2 mg 群 Day 12 及び 14，3 mg 群 Day 10 及び 17，並びに 4 mg 群 Day 14，検証試験 (M0631) では，3 mg 群 Day 14 であった．プラセボ群では，いずれの試験でもレスポンダーの割合の増加は認められず，50%を超える観測時点もなかった．

表 2.7.3.3-9 比較対照試験 (M0626，M0631) のレスポンダーの割合 (FAS)

	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)	
	2 mg N=15	3 mg N=16	4 mg N=15	プラセボ N=15	3 mg N=48	プラセボ N=48
治験期間中のレスポンダーの割合 (95% 信頼区間)	66.7% (10/15) (38.4, 88.2)	68.8% (11/16) (41.3, 89.0)	80.0% (12/15) (51.9, 95.7)	6.7% (1/15) (0.2, 31.9)	77.1% (37/48) (62.7, 88.0)	6.3% (3/48) (1.3, 17.2)
プラセボとの比較						
- P 値 (CMH test)	0.0024	0.0008	0.0001		<0.0001	
- 相対リスク (95% 信頼区間)	12.07 (1.16, 125.27)	10.61 (1.28, 88.19)	13.18 (1.85, 93.70)		11.91 (4.00, 35.44)	
各観測時点						
Day 5	0.0% (0/15)	6.3% (1/16)	6.7% (1/15)	0.0% (0/15)	6.3% (3/48)	4.2% (2/48)
Day 6	6.7% (1/15)	18.8% (3/16)	0.0% (0/15)	0.0% (0/15)	4.2% (2/48)	4.2% (2/48)
Day 7	20.0% (3/15)	12.5% (2/16)	28.6% (4/14)	0.0% (0/15)	14.6% (7/48)	0.0% (0/48)
Day 8	40.0% (6/15)	31.3% (5/16)	53.3% (8/15)	0.0% (0/15)	43.8% (21/48)	4.2% (2/48)
Day 10	33.3% (5/15)	62.5% (10/16)	60.0% (9/15)	0.0% (0/15)	60.4% (29/48)	0.0% (0/48)
Day 12	53.3% (8/15)	50.0% (8/16)	73.3% (11/15)	0.0% (0/15)	68.1% (32/47)	0.0% (0/48)
Day 14	53.3% (8/15)	50.0% (8/16)	80.0% (12/15)	0.0% (0/15)	70.8% (34/48)	0.0% (0/47)
Day 17	35.7% (5/14)	62.5% (10/16)	53.3% (8/15)	0.0% (0/15)	56.3% (27/48)	0.0% (0/47)
Day 21	26.7% (4/15)	43.8% (7/16)	46.7% (7/15)	0.0% (0/14)	33.3% (16/48)	2.1% (1/47)
Day 28	6.7% (1/15)	12.5% (2/16)	6.7% (1/15)	6.7% (1/15)	12.5% (6/48)	2.2% (1/45)
Day 35	0.0% (0/14)	0.0% (0/15)	0.0% (0/15)	0.0% (0/15)	4.2% (2/48)	0.0% (0/46)

CMH test: Cochran-Mantel-Haenszel test [調整因子：用量設定試験 (M0626) では Child-Pugh 分類及びスクリーニング期の血小板数，検証試験 (M0631) では予定されていた観血的侵襲術の分類及びスクリーニング期の血小板数]
血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合．ただし，初回の血小板輸血後は，血小板数が左記のレスポンダー基準を満たしていたとしてもノンレスポンダーとした．

2.7.3.3.2.3 血小板数の推移 (非盲検試験及び比較対照試験)

2.7.3.3.2.3.1 非盲検試験

非盲検試験 (M0623 及び M0625) の血小板数推移 (血小板輸血後の値を除く) の概要を表 2.7.3.3-10 に示す．

非盲検試験 (M0623 及び M0625) の最大血小板数の中央値は，1 mg 以下の群では増加は認められず，1.5～2.5 mg までは用量増加に伴い増加する傾向がみられたが，3 mg 以上の用量では同程度であった．また，最大値観測時点 (中央値) は，ばらつきはみられるが，1.5 mg 以上の各群で大きな違いはなく，10.0～14.0 日であった．

表 2.7.3.3-10　非盲検試験 (M0623，M0625) の血小板数推移 (血小板輸血後の値を除く) の概要 (FAS)

		用量探索試験 (M0623)					高用量探索試験 (M0625)		
		0.25 mg	0.5 mg	1 mg	1.5 mg	2 mg	2.5 mg	3 mg	4 mg
例数		5	6	5	6	12	6	7	8
ベースライン (万/μL)	平均値	3.36	3.78	3.44	4.08	3.88	4.18	4.23	4.15
	標準偏差	0.42	0.62	0.70	1.06	0.51	0.47	0.85	0.47
	最小値	3.0	2.8	2.3	2.0	3.3	3.7	2.7	3.3
	中央値	3.20	4.00	3.50	4.45	3.70	4.05	4.20	4.20
	最大値	3.9	4.5	4.2	4.8	4.7	4.9	5.4	4.7
最大血小板数 (万/μL) [a]	平均値	3.94	4.22	3.96	5.83	7.35	8.57	8.06	8.23
	標準偏差	1.11	0.95	0.90	2.26	2.48	2.25	2.53	1.96
	最小値	3.0	2.8	2.6	2.5	4.0	5.6	4.8	4.5
	中央値	3.60	4.35	4.00	5.75	6.80	8.85	7.80	8.05
	最大値	5.6	5.6	4.9	9.4	11.0	11.5	11.8	10.4
最大増加数 (万/μL) [a]	平均値	0.58	0.43	0.52	1.75	3.47	4.38	3.83	4.08
	標準偏差	0.71	0.65	0.53	1.62	2.30	2.69	2.37	1.59
	最小値	0.0	0.0	0.0	0.3	0.3	0.7	0.6	1.2
	中央値	0.40	0.20	0.40	1.40	2.75	4.95	3.20	3.95
	最大値	1.7	1.7	1.4	4.6	7.3	7.8	7.8	6.0
最大値観測時点 (day) [a][b]	平均値	4.4	10.8	10.0	10.0	12.1	10.0	13.1	13.3
	標準偏差	3.3	11.4	7.7	3.0	6.0	2.5	2.9	4.2
	最小値	1	1	1	6	3	7	8	9
	中央値	5.0	7.0	8.0	11.0	11.0	10.0	14.0	12.5
	最大値	8	28	21	14	28	14	17	21

[a] 血小板輸血後の値を除く.
[b] 治験薬投与開始日を 1 とする.
[出典：添付資料 5.3.5.1-01　表 11.2-1，表 11.4-6，添付資料 5.3.5.1-02　表 11.2-1，表 11.4-6，表 11.4-8．ただし，用量探索試験 (M0623) の最大増加数は追加集計]

2.7.3.3.2.3.2 比較対照試験

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の血小板数推移の概要を表 2.7.3.3-11 に，推移図を図 2.7.3.3-1 及び図 2.7.3.3-2 に示す.

用量設定試験 (M0626) の血小板輸血を実施しなかった患者での最大血小板数の中央値は，2 mg 群 7.30 万/μL，3 mg 群 8.40 万/μL，4 mg 群 10.50 万/μL，プラセボ群 6.40 万/μL であり，本剤の用量増加に伴って増加する傾向が認められた．最大増加数も同様の傾向であった．最大血小板数の最大値は，2 mg 群 9.3 万/μL，3 mg 群 19.5 万/μL，4 mg 群 13.4 万/μL であった．3 mg 群で 19.5 万/μL を示した患者は，スクリーニング時には 4.5 万/μL であり選択基準に合致していたが，ベースラインである Day 1 (投与直前) では 6.5 万/μL であったため，個体内変動の大きい患者であったと考えられる．この 19.5 万/μL を示した患者を除くと，最大血小板数の最大値は 2 mg 群 9.3 万/μL，3 mg 群 12.7 万/μL，4 mg 群 13.4 万/μL であった．また，最大値観測時点の中央値は，本剤の各用量群で大きな違いは無く，投与開始後 12.0～14.0 日であった.

検証試験 (M0631) の血小板輸血を実施しなかった患者での最大血小板数の中央値は，3 mg 群 8.70 万/μL，プラセボ群 6.20 万/μL であった．最大血小板数の最大値は，3 mg 群 14.5 万/μL，

プラセボ群 10.2 万/μL であった．また，最大値観測時点の中央値は，3 mg 群で投与開始後 14.0 日，プラセボ群で 10.0 日であった．

本剤の各用量群の血小板数の最大値は，用量設定試験 (M0626) では上述のように 3 mg 群だけ他の用量群よりも高かったが，検証試験 (M0631) の 3 mg 群では用量設定試験 (M0626) の 4 mg 群と同程度であった．

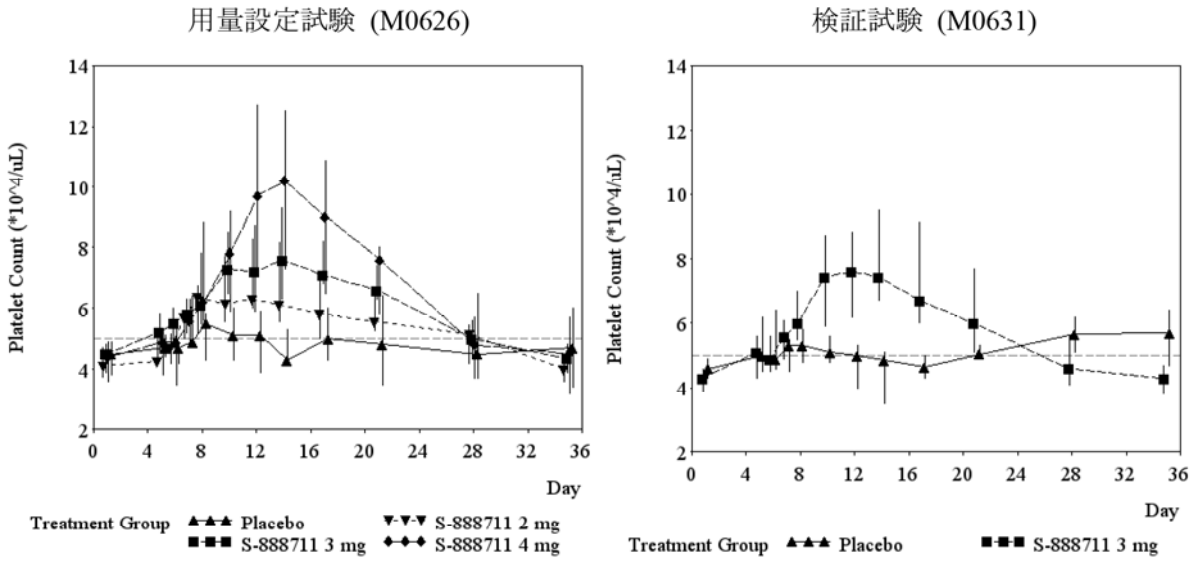
表 2.7.3.3-11　比較対照試験 (M0626, M0631) の血小板数推移の概要 (FAS)

		用量設定試験 (M0626)								検証試験 (M0631)			
		2 mg		3 mg		4 mg		プラセボ		3 mg		プラセボ	
		With PT N=3	Without PT N=12	With PT N=3	Without PT N=13	With PT N=4	Without PT N=11	With PT N=12	Without PT N=3	With PT N=10	Without PT N=38	With PT N=41	Without PT N=7
ベースライン (万/μL)	平均値	3.50	4.15	2.33	4.61	3.28	4.26	4.13	4.40	3.83	4.16	3.90	4.47
	標準偏差	0.92	0.53	0.93	0.99	0.67	0.65	0.64	0.56	0.74	0.58	0.69	0.49
	最小値	2.5	3.4	1.7	3.6	2.4	2.9	3.4	3.8	2.6	2.3	2.3	3.5
	中央値	3.70	4.10	1.90	4.50	3.35	4.40	4.40	4.50	4.10	4.30	4.10	4.60
	最大値	4.3	4.9	3.4	6.7	4.0	4.9	4.9	4.9	4.6	4.9	5.5	4.9
最大血小板数 (万/μL)	平均値	5.73	7.38	6.10	9.48	6.23	10.38	5.64	5.90	6.85	9.02	5.28	6.67
	標準偏差	0.75	1.20	1.18	3.68	1.28	2.83	1.71	0.95	1.61	2.21	1.08	1.68
	最小値	5.0	6.0	4.8	5.8	4.5	5.8	3.7	4.8	4.6	5.9	2.9	5.5
	中央値	5.70	7.30	6.40	8.40	6.60	10.50	5.30	6.40	6.80	8.70	5.20	6.20
	最大値	6.5	9.3	7.1	19.5	7.2	13.4	9.1	6.5	9.6	14.5	7.5	10.2
最大増加数 (万/μL)	平均値	2.23	3.23	3.77	4.88	2.95	6.12	1.52	1.50	3.02	4.86	1.37	2.20
	標準偏差	0.74	1.38	0.70	3.38	0.83	2.80	1.29	0.50	1.49	2.12	0.91	1.63
	最小値	1.4	1.4	3.1	1.1	2.1	1.6	0.1	1.0	1.7	1.2	0.0	0.9
	中央値	2.50	2.85	3.70	4.00	2.85	6.20	0.95	1.50	2.75	4.60	1.20	1.30
	最大値	2.8	5.9	4.5	13.0	4.0	9.7	4.5	2.0	6.6	10.2	3.3	5.5
最大値観測時点 (日) [a]	平均値		13.3		13.2		13.5		14.0		13.4		17.0
	標準偏差		4.0		3.0		2.6		12.1		3.8		12.8
	最小値		8		8		10		7		6		5
	中央値		12.0		14.0		14.0		7.0		14.0		10.0
	最大値		21		17		17		28		28		35

With PT = 血小板輸血を実施した患者，Without PT= 血小板輸血を実施しなかった患者 (PT: Platelet transfusion).
[a] 治験薬投与開始日を 1 とする．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Table 14.2.5.2，Table 14.2.5.4，添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.2.5.2，Table 14.2.5.4]

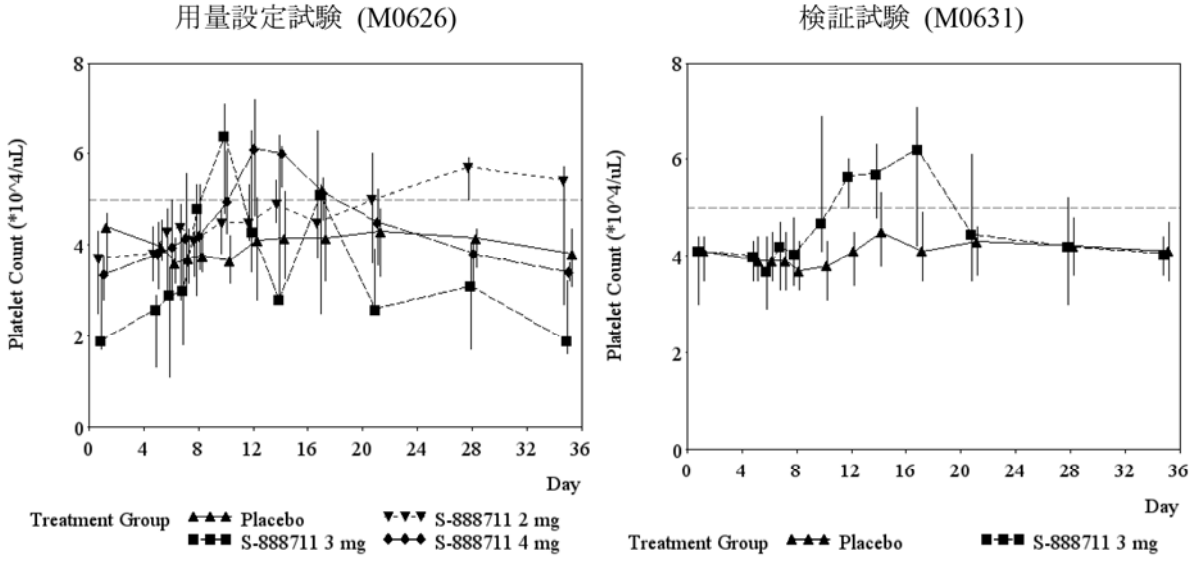
図 2.7.3.3-1　比較対照試験 (M0626，M0631) の血小板輸血不実施患者での血小板数推移 [中央値 (四分位範囲)] (FAS)



S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Figure 14.1.1，添付資料 5.3.5.1-04　Figure 14.1.1]

図 2.7.3.3-2　比較対照試験 (M0626，M0631) の血小板輸血実施患者での血小板数推移 [中央値 (四分位範囲)] (FAS)



S-888711 はルストロンボパグ/本剤の治験薬コード番号

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Figure 14.1.2，添付資料 5.3.5.1-04　Figure 14.1.2]

2.7.3.3.2.3.3 血小板輸血後の推移

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群，並びに併合した時の血小板輸血後の血小板数推移の概要を表 2.7.3.3-12 に，輸血単位の要約を表 2.7.3.3-13 に示す．

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群の血小板輸血実施患者 [3 mg

群 20.3% (13/64 例)，プラセボ群 84.1% (53/63 例)] の 1 回あたりの輸血量 (平均) は，3 mg 群もプラセボ群も 12.2 単位であった．血小板輸血前後の血小板数変化量 (中央値) は，3 mg 群併合で輸血直後は 1.6 万/μL，輸血後 1 日目は 1.9 万/μL，2 日目は 1.1 万/μL，プラセボ群併合で輸血直後は 1.2 万/μL，輸血後 1 日目は 1.0 万/μL，2 日目は 0.6 万/μL であった．

表 2.7.3.3-12　比較対照試験併合 (M0626，M0631) の血小板輸血後の血小板数推移 (FAS)

	統計量	用量設定試験 (M0626)		検証試験 (M0631)		比較対照試験併合	
		3 mg N=16	プラセボ N=15	3 mg N=48	プラセボ N=48	3 mg 併合 N=64	プラセボ 併合 N=63
血小板輸血前の血小板数 (万/μL) (ベースライン)	例数	3	12	10	41	13	53
	平均値	2.67	3.58	4.27	3.69	3.90	3.66
	標準偏差	0.81	0.89	0.90	0.69	1.10	0.73
	最小値	1.8	2.1	2.6	2.1	1.8	2.1
	中央値	2.80	3.65	4.40	3.70	4.00	3.70
	最大値	3.4	4.8	5.7	4.7	5.7	4.8
ベースラインからの変化量 (万/μL)							
血小板輸血直後	例数	2	12	10	39	12	51
	平均値	3.40	1.72	2.43	1.67	2.59	1.68
	標準偏差	3.96	1.72	2.15	1.36	2.31	1.43
	最小値	0.6	0.3	0.0	-0.4	0.0	-0.4
	中央値	3.40	0.90	1.60	1.20	1.60	1.20
	最大値	6.2	5.5	7.0	5.1	7.0	5.5
血小板輸血後 1 日目	例数	3	12	10	41	13	53
	平均値	2.63	1.41	2.04	1.34	2.18	1.35
	標準偏差	1.68	1.54	1.42	1.19	1.43	1.26
	最小値	0.7	-0.2	0.1	-0.6	0.1	-0.6
	中央値	3.50	0.95	1.75	1.00	1.90	1.00
	最大値	3.7	4.6	5.1	4.3	5.1	4.6
血小板輸血後 2 日目	例数	3	11	9	41	12	52
	平均値	2.20	0.36	1.58	0.70	1.73	0.63
	標準偏差	1.93	0.71	1.91	0.89	1.85	0.86
	最小値	0.0	-0.6	-0.1	-0.8	-0.1	-0.8
	中央値	3.00	0.10	1.00	0.60	1.10	0.60
	最大値	3.6	1.4	6.2	3.5	6.2	3.5

表 2.7.3.3-13 比較対照試験併合 (M0626, M0631) の血小板輸血頻度及び量 (FAS)

	用量設定試験 (M0626)		検証試験 (M0631)		比較対照試験併合	
	3 mg N=16	プラセボ N=15	3 mg N=48	プラセボ N=48	3 mg 併合 N=64	プラセボ併合 N=63
治験期間中の血小板輸血頻度 (回)						
1	2 (12.5%)	8 (53.3%)	9 (18.8%)	37 (77.1%)	11 (17.2%)	45 (71.4%)
2	0 (0.0%)	3 (20.0%)	1 (2.1%)	4 (8.3%)	1 (1.6%)	7 (11.1%)
3	1 (6.3%)	1 (6.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.6%)
1 回あたりの血小板輸血量 (unit) [a]						
例数	3	12	10	41	13	53
平均値	17.8	11.7	10.5	12.3	12.2	12.2
標準偏差	6.9	2.5	1.6	3.9	4.5	3.6
最小値	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
中央値	20.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0
最大値	23.3	15.0	15.0	20.0	23.3	20.0

[a] 血小板輸血を複数回実施した患者では，平均輸血量をその患者の 1 回あたりの輸血量とした.

2.7.3.3.2.4 血小板数増加の維持期間 (比較対照試験)

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の血小板数増加の維持期間 (5 万/μL 以上, 7 万/μL 以上, 又はレスポンダー基準を維持した日数) を表 2.7.3.3-14 に示す. 2.7.3.1.3 項で述べたとおり，各群の要約統計量は血小板輸血を実施した患者と実施しなかった患者に分けて算出した. また，2.7.3.1.3 項で述べたとおり，各本剤群で血小板輸血をしなかった患者と，プラセボ群で血小板輸血をした患者とを比較した結果を表 2.7.3.3-15 に示す.

用量設定試験 (M0626) の各本剤群で血小板輸血をしなかった患者の血小板数増加の維持日数 (中央値) は，5 万/μL 以上で 21.0～27.2 日，7 万/μL 以上で 2.5～14.3 日，レスポンダー基準で 9.6～16.5 日であり，いずれも本剤の用量増加に伴って長くなる傾向が認められた. また，いずれの維持日数も，プラセボ群の血小板輸血をした患者の維持日数 (5 万/μL 以上で 1.1 日，7 万/μL 以上及びレスポンダー基準では 0.0 日) よりも長く，有意差が認められた. 各本剤群で血小板輸血をした患者の維持日数の中央値は，5 万/μL 以上で 3.3～15.3 日，7 万/μL 以上で 0.0～0.3 日，レスポンダー基準で 3.3～7.0 日であり，本剤の用量増加に伴って長くなる傾向は認められなかったものの，プラセボ群の血小板輸血をした患者よりも長かった.

検証試験 (M0631) の本剤群で血小板輸血をしなかった患者の維持日数 (中央値) は，5 万/μL 以上で 22.1 日，7 万/μL 以上で 7.7 日，レスポンダー基準で 12.8 日であり，プラセボ群の血小板輸血をした患者の維持日数 (5 万/μL 以上で 3.3 日，7 万/μL 以上で 0.0 日，レスポンダー基準で 0.0 日) よりも有意に長かった (いずれも $P<0.0001$). 本剤群で血小板輸血をした患者の維持日数の中央値は，5 万/μL 以上で 10.3 日，7 万/μL 以上で 0.3 日，レスポンダー基準で 2.4 日であり，プラセボ群の血小板輸血をした患者よりも長かった.

表 2.7.3.3-14　比較対照試験 (M0626，M0631) の血小板数増加の維持期間の比較 (FAS)

維持期間 (日)	用量設定試験 (M0626)								検証試験 (M0631)			
	2 mg		3 mg		4 mg		プラセボ		3 mg		プラセボ	
	With PT N=3	Without PT N=12	With PT N=3	Without PT N=11 [a]	With PT N=4	Without PT N=11	With PT N=12	Without PT N=3	With PT N=10	Without PT N=38	With PT N=40 [a]	Without PT N=7
血小板数 5 万/μL 以上												
平均値	14.3	20.9	3.9	22.3	9.2	24.7	3.9	14.3	11.2	21.7	5.1	18.1
標準偏差	10.4	6.7	4.3	5.9	6.5	8.5	4.8	15.5	8.0	6.5	6.2	10.8
最小値	3.4	8.8	0.0	11.6	0.0	9.6	0.0	0.0	0.0	5.7	0.0	4.2
中央値	15.3	21.7	3.3	21.0	11.3	27.2	1.1	12.2	10.3	22.1	3.3	18.5
最大値	24.2	30.7	8.5	33.6	14.1	34.3	11.5	30.7	23.0	33.5	22.3	34.8
血小板数 7 万/μL 以上												
平均値	0.5	4.2	0.5	7.7	0.6	11.3	0.4	0.0	2.3	8.2	0.2	2.3
標準偏差	0.9	4.6	0.9	7.7	0.8	6.6	0.8	0.0	3.4	6.8	0.5	5.4
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	0.0	2.5	0.0	7.1	0.3	14.3	0.0	0.0	0.3	7.7	0.0	0.0
最大値	1.6	10.8	1.5	24.0	1.7	18.3	2.7	0.0	8.6	26.2	2.0	14.4
レスポンダー基準												
平均値	8.6	8.4	3.6	11.5	5.6	13.7	0.7	0.0	5.5	12.3	0.7	2.8
標準偏差	12.1	5.7	3.7	8.1	3.8	6.5	1.0	0.0	7.1	6.5	1.1	5.6
最小値	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
中央値	3.4	9.6	3.3	11.9	7.0	16.5	0.0	0.0	2.4	12.8	0.0	0.0
最大値	22.5	16.1	7.4	25.2	8.3	20.5	3.0	0.0	23.0	26.4	4.1	15.2

With PT = 血小板輸血を実施した患者，Without PT= 血小板輸血を実施しなかった患者 (PT: Platelet transfusion).
[a] ベースラインの血小板数が 5 万/μL 以上であった患者 [用量設定試験 (M0626) の 2 例及び検証試験 (M0631) の 1 例] は本解析には含めず.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Table 14.2.4.1～Table 14.2.4.3，添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.2.4.1～Table 14.2.4.3]

表 2.7.3.3-15　比較対照試験 (M0626，M0631) の血小板数増加の維持期間の比較 (FAS)

維持期間 (日)	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)	
	2 mg Without PT N=12	3 mg Without PT N=11 [a]	4 mg Without PT N=11	プラセボ With PT N=12	3 mg Without PT N=38	プラセボ With PT N=40 [a]
血小板数 5 万/μL 以上						
中央値	21.7	21.0	27.2	1.1	22.1	3.3
(25%点 - 75%点)	(15.5 - 26.2)	(20.2 - 26.3)	(20.2 - 33.0)	(0.0 - 9.0)	(17.3 - 27.1)	(0.0 - 8.5)
プラセボ (With PT) との比較 - P 値 [b]	<0.0001	<0.0001	0.0002		<0.0001	
血小板数 7 万/μL 以上						
中央値	2.5	7.1	14.3	0.0	7.7	0.0
(25%点 - 75%点)	(0.0 - 9.5)	(1.0 - 12.7)	(4.2 - 15.4)	(0.0 - 0.3)	(2.2 - 14.0)	(0.0 - 0.0)
プラセボ (With PT) との比較 - P 値 [b]	0.0334	0.0024	0.0010		<0.0001	
レスポンダー基準						
中央値	9.6	11.9	16.5	0.0	12.8	0.0
(25%点 - 75%点)	(2.9 - 12.5)	(2.5 - 19.0)	(9.6 - 18.7)	(0.0 - 1.2)	(5.9 - 16.8)	(0.0 - 1.1)
プラセボ (With PT) との比較 - P 値 [b]	0.0015	0.0009	0.0003		<0.0001	

With PT = 血小板輸血を実施した患者，Without PT= 血小板輸血を実施しなかった患者 (PT: Platelet transfusion).
[a] ベースラインの血小板数が 5 万/μL 以上であった症例 [用量設定試験 (M0626) の 2 例及び検証試験 (M0631) の 1 例] は本解析には含めず.
[b] Wilcoxon 順位和検定.

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

2.7.3.3.3.1 解析方法

有効性の部分集団解析は，部分集団の例数を確保するため，プラセボ対照二重盲検で実施された用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群の併合で評価した．これらの 2 試験は 2.7.3.3.1.1 項で示したとおり，試験デザイン及び患者分布が類似していることから，併合で主要評価項目 (術前の輸血回避率) を評価した．

2.7.3.3.3.2 内的因子別

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群併合での性別, 年齢別, 体重別, Child-Pugh 分類別，ベースライン時の血小板数別，脾腫の有無別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-16 に示す．検証試験 (M0631) の脾臓サイズ別 (Spleen Index 及び体積) の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-17 に示す．

ベースライン時の血小板数別では，3 mg 群の血小板数 3.5 万/μL 未満の患者で血小板輸血回避率が低くなる傾向が認められたが，プラセボ群よりは高かった．その他の因子については，カテゴリ別による 3 mg 群の血小板輸血回避率に違いはみられなかった．

表 2.7.3.3-16 部分集団別の術前の血小板輸血回避率の評価 (M0626 及び M0631 の各試験及び併合，FAS)

項目	カテゴリ	用量設定試験 (M0626)		検証試験 (M0631)		比較対照試験併合		
		3 mg N=16	プラセボ N=15	3 mg N=48	プラセボ N=48	3 mg 併合 N=64	プラセボ併合 N=63	P 値 [a]
性別	男性	77.8% (7/9)	37.5% (3/8)	76.2% (16/21)	13.3% (4/30)	76.7% (23/30)	18.4% (7/38)	0.7568
	女性	85.7% (6/7)	0.0% (0/7)	81.5% (22/27)	11.1% (2/18)	82.4% (28/34)	8.0% (2/25)	
年齢	65 歳未満	85.7% (6/7)	66.7% (2/3)	78.6% (11/14)	15.8% (3/19)	81.0% (17/21)	22.7% (5/22)	1.0000
	65 歳以上	77.8% (7/9)	8.3% (1/12)	79.4% (27/34)	10.3% (3/29)	79.1% (34/43)	9.8% (4/41)	
体重	60 kg 未満	85.7% (6/7)	0.0% (0/7)	73.1% (19/26)	9.1% (2/22)	75.8% (25/33)	6.9% (2/29)	0.5389
	60 kg 以上	77.8% (7/9)	37.5% (3/8)	86.4% (19/22)	15.4% (4/26)	83.9% (26/31)	20.6% (7/34)	
Child-Pugh 分類	A	77.8% (7/9)	22.2% (2/9)	76.9% (20/26)	13.6% (3/22)	77.1% (27/35)	16.1% (5/31)	0.7568
	B	85.7% (6/7)	16.7% (1/6)	81.8% (18/22)	11.5% (3/26)	82.8% (24/29)	12.5% (4/32)	
ベースライン時の血小板数 (万/μL)	3.5 未満	0.0% (0/3)	0.0% (0/4)	57.1% (4/7)	0.0% (0/10)	40.0% (4/10)	0.0% (0/14)	0.0023
	3.5 以上 4.5 未満	100.0% (6/6)	25.0% (1/4)	76.9% (20/26)	12.0% (3/25)	81.3% (26/32)	13.8% (4/29)	
	4.5 以上	100.0% (7/7)	28.6% (2/7)	93.3% (14/15)	23.1% (3/13)	95.5% (21/22)	25.0% (5/20)	
脾腫	あり	84.6% (11/13)	16.7% (2/12)	80.0% (36/45)	13.0% (6/46)	81.0% (47/58)	13.8% (8/58)	0.5927
	なし	66.7% (2/3)	33.3% (1/3)	66.7% (2/3)	0.0% (0/2)	66.7% (4/6)	20.0% (1/5)	

[a] 3 mg におけるカテゴリ間の血小板輸血回避率の比較 (Fisher's exact test).

表 2.7.3.3-17　脾臓サイズ別の術前の血小板輸血回避率の評価 (M0631 試験，FAS)

項目	カテゴリ	検証試験 (M0631) 3 mg N=48	検証試験 (M0631) プラセボ N=48	P 値 [a]
Spleen Index	中央値 (65.215 cm^2) 未満	77.3% (17/22)	19.2% (5/26)	1.0000
	中央値 (65.215 cm^2) 以上	80.8% (21/26)	4.5% (1/22)	
体積	中央値 (521.4 cc) 未満	76.9% (20/26)	9.1% (2/22)	0.7352
	中央値 (521.4 cc) 以上	81.8% (18/22)	15.4% (4/26)	

[a] 3 mg におけるカテゴリ間の血小板輸血回避率の比較 (Fisher's exact test).

2.7.3.3.3.3 血小板数による投与中止基準合致の有無

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群併合での，血小板数による投与中止基準 (2.7.3.1.2.4 項参照) 合致の有無別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-18 に示す.

比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群の 64 例中 11 例 (17.2%) が血小板数による投与中止基準に合致したため投与を中止し，予定されていた観血的侵襲術を受けたが，いずれの症例も術前の血小板輸血を必要としなかった.

また，3 mg 群の血小板数による投与中止基準合致後の血小板数を表 2.7.3.3-19 に示す.

3 mg 群の血小板数による投与中止例での血小板数の最大値は 5.9 万～14.0 万/μL であり，慢性肝疾患による血小板減少患者で血栓リスクが高まると示唆されている，血小板数 20 万/μL [2] を超えるような過剰な増加を示す患者はいなかった．血小板数 5 万/μL 以上の維持期間も 13.6～33.6 日であり，ほとんどの患者の維持期間は，比較対照試験で血小板輸血をしなかった 3 mg 群での維持期間の中央値 (用量設定試験 [M0626] では 21.0 日，検証試験 [M0631] では 22.1 日) 以上であり，十分な期間維持されていた．また，投与中止後の血小板数が，ベースライン時の血小板数を大きく下回る患者もいなかった [2.7.4.5.7 項参照].

表 2.7.3.3-18　血小板数による投与中止基準合致の有無別の血小板輸血回避率の評価 (M0626 及び M0631 試験の 3 mg 群併合，FAS)

項目	カテゴリ	用量設定試験 (M0626) 3 mg N=16	用量設定試験 (M0626) プラセボ N=15	検証試験 (M0631) 3 mg N=48	検証試験 (M0631) プラセボ N=48	比較対照試験併合 3 mg 併合 N=64	比較対照試験併合 プラセボ併合 N=63	P 値 [a]
投与中止基準合致	なし	83.3% (10/12)	20.0% (3/15)	75.0% (30/40)	8.7% (4/46)	76.9% (40/52)	11.5% (7/61)	0.0264
	あり (血小板数)	100.0% (3/3)	0	100.0% (8/8)	100.0% (2/2)	100.0% (11/11)	100.0% (2/2)	
	あり (その他)	0.0% (0/1)	0	0	0	0.0% (0/1)	0	

[a] 3 mg におけるカテゴリ間の血小板輸血回避率の比較 (Fisher's exact test).

表 2.7.3.3-19　血小板数による投与中止基準に合致した患者の血小板数 (M0626 及び M0631 試験の 3 mg 群，FAS)

投与日数	試験番号/患者番号	性別/年齢	血小板数 (万/μL)		血小板数 5 万/μL 以上の維持期間 (日)	治験期間中の血小板輸血の実施有無
			ベースライン	最大値 (投与後日数) [a]		
4	M0626/9CE005	女性/69	4.8	11.9 (10)	33.6	なし
	M0631/2EA001	女性/71	4.5	9.2 (12)	25.5	なし
	M0631/2HC002	男性/64	4.3	8.7 (11)	29.3	なし
	M0631/2HK001	女性/73	3.8	14.0 (10)	13.6	なし
5	M0626/9JL001	男性/70	4.9	7.1 (11)	27.7	なし
	M0626/9JL002	男性/77	3.9	12.7 (11)	15.7	なし
	M0631/2LM001	男性/62	3.3	5.9 (28)	25.5	なし
6	M0631/2BA002	男性/65	4.0	10.3 (21)	28.0	なし
	M0631/2CJ002	女性/76	4.6	11.1 (12)	30.0	なし
	M0631/2LB001	女性/81	3.7	9.2 (12)	21.7	なし
	M0631/2LJ002	女性/58	4.5	8.7 (15)	28.3	なし

[a] 投与開始日を 1 とする.

2.7.3.3.3.4 侵襲術の種類

検証試験 (M0631) の予定されていた侵襲術の種類別の部分集団解析の結果を表 2.7.3.3-20 に示す.

侵襲術の種類による血小板輸血回避率に違いはみられなかった.

表 2.7.3.3-20　予定されていた侵襲術別の血小板輸血回避率の評価 (M0631 試験，FAS)

		検証試験 (M0631)	
		3 mg N=48	プラセボ N=48
侵襲術	経皮的ラジオ波又はマイクロ波焼灼術	70.0% (14/20)	14.3% (3/21)
	経皮的ラジオ波又はマイクロ波焼灼術以外	85.7% (24/28)	11.1% (3/27)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.2.1.1]

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の推奨用法及び用量は，以下のとおり設定した.

通常，成人にはルストロンボパグとして 1 回 3 mg を 1 日 1 回，7 日間経口投与する.

2.7.3.4.1 用量-反応関係

0.25～4 mg/日で実施した非盲検試験 (M0623 及び M0625) での血小板輸血した患者の割合，レスポンダーの割合及び血小板数の推移の結果から，本剤による血小板数増加作用は，1.5 mg/日以上で認められ，1.5～4 mg/日の用量範囲で，血小板数の増加の程度は本剤の用量増加に伴って高くなる傾向が認められた (2.7.3.3.2.3 項参照).

プラセボ対照二重盲検下で実施した用量設定試験 (M0626) で，主要評価項目とした術前の血小板輸血回避率は，2～4 mg/日のいずれでもプラセボよりも有意に高かった (2.7.3.3.2.1 項参照). また，血小板輸血回避率は，本剤の用量増加に伴ってやや高くなる傾向が認められたが，

有意な群間差はなく，術前の血小板輸血回避率は 2～4 mg/日のいずれの投与群も 80%以上であった (2.7.3.3.2.1 項参照)．レスポンダーの割合も，本剤の用量増加に伴って増加する傾向が認められた (2.7.3.3.2.2 項参照)．また，レスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点は，用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群では Day 12～14 (3 日間)，3 mg 群では Day 10～17 (8 日間)，4 mg 群では Day 8～17 (10 日間) であり，本剤の用量増加に伴って，効果がより早く発現し，より長く維持される傾向が認められた (2.7.3.3.2.2 項参照)．また，血小板数の推移及び血小板数増加の維持期間に関しても，本剤の用量増加に伴って増加する傾向が認められた (2.7.3.3.2.3 及び 2.7.3.3.2.4 項参照)．一方，用量設定試験 (M0626) の 3 mg 群に血小板数の個体内変動が大きくなりやすい患者が 1 例みられ，血小板数が投与直前の 6.5 万/μL から投与後には 19.5 万/μL に増加した．類薬の臨床試験では，慢性肝疾患による血小板減少患者で血小板数が 20 万/μL を超えると血栓リスクが高まると示唆されている [2]. 本剤の第 2 相試験以降の臨床試験では血小板数が 20 万/μL を超えた患者はいなかったものの，このような個体内変動が大きい患者が存在することを踏まえると，本剤の用量は 4 mg よりも 3 mg の方が過剰な血小板数の増加を未然に防ぐという点で望ましいと考えられた．

検証試験 (M0631) で評価した 3 mg/日では，主要評価項目とした術前の血小板輸血回避率は 79.2%とプラセボ群よりも有意に高く，用量設定試験 (M0626) の 3 mg 群 (81.3%) の再現性が示された．

2.7.3.4.2 血漿中薬物濃度-反応関係

健康成人男性を対象とした国内単回投与試験 (M0611) 及び国内反復投与試験 (M0613) では，1～50 mg の単回投与又は 0.25～2 mg の 1 日 1 回 14 日間反復投与で，最高血漿中薬物濃度 (C_{max}) 及び血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (AUC) が用量比例性を示すこと，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) 及びみかけの全身クリアランス (CL/F) には用量に依存した変動はみられないこと，血小板数増加作用は AUC と相関性があることが確認された [2.7.2.3.1.1 及び 2.7.2.3.4.1 項参照]．また，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした用量探索試験 (M0623) 及び高用量探索試験 (M0625) でも同様の傾向を示すことが確認された [2.7.2.3.4.1 項参照].

健康成人男性を対象とした国内反復投与試験 (M0613) で 1 日 1 回 14 日間経口反復投与時の薬物動態を評価した結果，投与開始 5 日目以降の C_{max} 及び AUC の蓄積比が 2 倍で定常状態となり，$t_{1/2,z}$ は 27.8～32.0 時間であった [2.7.2.2.2.2 項参照]．また，定常状態到達以降に血漿中曝露量が更に蓄積する傾向は認められなかったこと及び血小板数増加作用が認められたことから，本剤 3 mg の用法として 1 日 1 回投与が適していると考えられた．

また，国内剤形比較及び食事の影響検討試験 (M0612 及び M061A)，海外高脂肪食及び Ca の影響検討試験 (M0618)，及び海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616) の結果から，本剤は，食事 (多価陽イオンを含む) や肝機能障害の影響を受け難い薬物動態学的特性を持つことが確認された [2.7.2.2.5.1 及び 2.7.2.3.2.4 項参照]．国内白人薬物動態試験 (M0614) で，白人と日本人とで本剤の薬物動態に大きな違いはないことが確認されているため [2.7.2.3.2.6 項参照], 米国で実施された上記の臨床薬理試験 (M0618 及び M0616) の結果は，本剤の日本人における薬物動態学的特性を評価する上で外挿可能であると考える．

このように，本剤の血小板数増加は AUC と相関性があり，本剤の薬物動態に及ぼす食事や中等度までの肝機能障害の影響は小さいため，本剤の血小板数増加に対してこれらの因子が与える影響を考慮する必要性は低いと考える．

2.7.3.4.3 投与期間

健康成人に本剤を単回及び 14 日間反復投与した時の血小板数の推移から，適切な用量選択を行うことにより，単回又は反復投与のいずれの投与方法でも，血小板輸血を回避するのに必要とされる程度に，本剤による血小板補充効果は調節可能であると考える．慢性肝疾患患者の場合，過剰な血小板数増加は血栓を誘発するリスクが高まることが知られている [2]．しかし，本剤による血小板数増加は，投与開始から血小板補充効果の発現までに数日を要し，本剤に対する反応性には個人差があるという特徴がある．これらの特徴を踏まえ，投与中止により過剰な血小板数増加を未然に防ぐことができる反復投与を採用することとした．

臨床試験では侵襲術の実施スケジュールを調整しやすくするために，本剤の投与期間を 7 日間に固定して実施した (2.7.3.1.2.4 項参照)．一方，血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避するため，投与開始 5 日目以降は本剤投与前に当日の血小板数を確認し，「血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった場合」は本剤の投与を中止することとしていた．実際に，比較対照試験 (M0626 及び M0631) の本剤 3 mg/日投与患者 64 例のうち，11 例 (17.2%) がこの基準に合致して投与を中止したが，多くの患者 [52 例 (81.3%)] の投与期間は 7 日間であり，血小板数の過剰増加による血栓形成等もみられなかったため [2.7.4.2.1.5.3 項参照]，投与期間は 7 日間と設定した．

2.7.3.5 効果の持続，耐薬性

観血的侵襲術は，緊急時を除き予めスケジュールをたてて実施される．重度の血小板減少を合併する慢性肝疾患患者に観血的侵襲術を実施する場合，術前の血小板輸血等により，術中・術後の出血を予防するためのリスク管理が必要に応じて行われている．また，肝癌治療のラジオ波焼灼療法後の効果判定で腫瘍残存が見つかった場合等，短期間に複数回の侵襲術が行われることもある [3]．このように，術後の出血予防に加え，短期間に複数回の侵襲術を実施する事例も想定されることから，術後もある程度の期間は血小板数を維持していることが望ましい．しかし，現在の標準療法である血小板輸血による血小板補充効果は極めて短期間であることが知られており [4, 5]，本剤の臨床試験の結果では，プラセボ群で血小板輸血を実施した患者の輸血後の血小板数は約 1 日で減退する傾向が認められた (2.7.3.3.2.3.3 項参照)．

本剤 3 mg 群で血小板輸血をしなかった患者の血小板数のレスポンダー基準 (投与開始前より 2 万/μL 以上増加, かつ 5 万/μL 以上) の維持日数 (中央値) は, 用量設定試験 (M0626) では 11.9 日，検証試験 (M0631) では 12.8 日であった．一方，プラセボ群で血小板輸血を実施した患者のレスポンダー基準の維持日数 (中央値) は，用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) のいずれでも 0.0 日であり，3 mg 群の維持期間の方が有意に長かった．また，「血液製剤の使用指針」[1] で血小板輸血を必要とする血小板数の目安とされている血小板数 5 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は, 用量設定試験 (M0626) では 21.0 日, 検証試験 (M0631) では 22.1 日であり，

3 mg/日投与で，術前の血小板輸血を回避できる血小板数が約 20 日間維持されていた．一方，血小板輸血を実施したプラセボ群の 5 万/μL 以上の維持日数 (中央値) は，用量設定試験 (M0626) では 1.1 日，検証試験 (M0631) では 3.3 日と短く，3 mg 群の維持期間の方が有意に長かった (2.7.3.3.2.4 項参照).

また, 比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群 64 例中 11 例 (17.2%) が血小板数による投与中止基準に合致し，投与期間が 4～6 日間となった (4 日間が 4 例，5 日間が 3 例，6 日間が 4 例) が，血小板数 5 万/μL 以上の維持期間は 13.6～33.6 日であり，ほとんどの患者の維持期間は, 比較対照試験における本剤 3 mg 群で血小板輸血をしなかった患者の維持期間の中央値以上であり，十分な期間維持されていた (2.7.3.3.3.3 項参照).

2.7.3.6 付録

該当なし.