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

2.7.4 臨床的安全性

塩野義製薬株式会社

目次

略号及び用語定義一覧表 4
2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.1.1 全体的な安全性評価 5
2.7.4.1.1.2 慢性肝疾患による血小板減少患者の安全性評価 8
2.7.4.1.1.3 安全性解析対象集団 10
2.7.4.1.1.4 有害事象集計 10
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 11
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 12
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性 12
2.7.4.1.3.2 慢性肝疾患の背景，病歴及び併用治療 13
2.7.4.1.3.3 観血的侵襲術の内訳 16
2.7.4.2 有害事象 17
2.7.4.2.1 有害事象の解析 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験) 17
2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象 18
2.7.4.2.1.1.1 発現頻度 10%以上の有害事象 18
2.7.4.2.1.1.2 重症度別 19
2.7.4.2.1.1.3 発現時期別 (治療期/後観察期) 22
2.7.4.2.1.1.4 発現時期別 (観血的侵襲術の前/後) 24
2.7.4.2.1.2 死亡 26
2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象 27
2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象 31
2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析 31
2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類 31
2.7.4.2.1.5.2 出血に関連する有害事象 33
2.7.4.2.1.5.3 塞栓及び血栓に関連する有害事象 39
2.7.4.2.1.5.4 骨髄に関連する有害事象 43
2.7.4.2.1.5.5 血液悪性腫瘍に関連する有害事象 44
2.7.4.2.1.5.6 肝胆道系に関連する有害事象 44
2.7.4.2.1.5.7 腎に関連する有害事象 46
2.7.4.2.1.5.8 中枢神経系に関連する有害事象 47
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 48
2.7.4.2.3 有害事象の解析 (健康成人) 48
2.7.4.2.4 有害事象の解析 (肝機能障害患者) 49
2.7.4.2.5 有害事象の解析 (慢性 ITP 患者) 49
2.7.4.3 臨床検査値の評価 50

2.7.4.3.1 血小板数 50
2.7.4.3.2 血液学的検査 (血小板数以外) 51
2.7.4.3.3 血液生化学的検査 51
2.7.4.3.3.1 肝胆道系検査 51
2.7.4.3.3.2 腎機能系検査 52
2.7.4.3.3.3 電解質系検査 52
2.7.4.3.4 血液凝固・線溶系検査 52
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 52
2.7.4.4.1 バイタルサイン (血圧，脈拍) 52
2.7.4.4.2 心電図 53
2.7.4.4.2.1 健康成人 53
2.7.4.4.2.2 慢性肝疾患による血小板減少患者 53
2.7.4.4.3 門脈血流方向 53
2.7.4.4.4 脾臓の大きさ 53
2.7.4.4.5 血小板機能への影響 53
2.7.4.4.5.1 国内単回投与試験 (M0611) 53
2.7.4.4.5.2 国内反復投与試験 (M0613) 54
2.7.4.4.5.3 血小板機能試験 (M061B) 54
2.7.4.4.6 内分泌学的検査 54
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 55
2.7.4.5.1 内因性要因 55
2.7.4.5.1.1 性別 55
2.7.4.5.1.2 年齢 55
2.7.4.5.1.3 体重 55
2.7.4.5.1.4 肝機能障害 55
2.7.4.5.1.5 腎障害 56
2.7.4.5.2 外因性要因 56
2.7.4.5.2.1 観血的侵襲術 56
2.7.4.5.3 薬物相互作用 56
2.7.4.5.3.1 P-糖たん白質阻害剤併用 56
2.7.4.5.3.2 BCRP 阻害剤併用 57
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 57
2.7.4.5.5 過量投与 57
2.7.4.5.6 薬物乱用 58
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 58
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 58
2.7.4.6 市販後データ 58
2.7.4.7 付録 59

略号及び用語定義一覧表

略号	用語定義
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
ADP	アデノシン 2 リン酸
BCRP	breast cancer resistance protein
CLcr	クレアチニンクリアランス
CL/F	みかけの全身クリアランス
CT	コンピューター断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EIS	内視鏡的硬化療法
EVL	内視鏡的静脈瘤結紮術
ITP	特発性血小板減少性紫斑病
MCT	マイクロ波凝固術
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MRI	磁気共鳴コンピューター断層撮影
P-gp	P-糖たん白質
RFA	ラジオ波焼灼術
TACE	肝動脈化学塞栓療法
TPO	トロンボポエチン

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 全体的な安全性評価

これまでに実施された第 1～3 相試験での被験者又は患者への曝露状況を表 2.7.4.1-1 に，臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-2 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象), 表 2.7.4.1-3 (健康成人及び肝機能障害患者対象)，及び表 2.7.4.1-4 [慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者対象] に示す.

第 1～3 相試験で，533 例に治験薬が投与され，444 例にルストロンボパグ (以下，本剤とする) が投与された (0.1～50 mg の単回経口投与又は 0.25～4 mg の 1 日 1 回反復経口投与).

第 1 相試験では，健康成人 (251 例) 及び軽度又は中等度肝機能障害患者 (16 例) に対して本剤投与時の全般的な安全性評価を，健康成人のうち 59 例に対して QT 延長に関する安全性評価を，慢性肝疾患による血小板減少患者 (8 例) に対して血小板機能の評価を実施した．第 2～3 相試験で，慢性肝疾患による血小板減少患者 149 例に本剤の 0.25～4 mg が 1 日 1 回で最大 7 日間反復投与された．その他，海外での第 2 相試験で慢性 ITP 患者 20 例に本剤 0.5～2 mg が 1 日 1 回で 10～387 日間反復投与された.

慢性肝疾患による血小板減少患者に対する全般的な安全性評価は，用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625)，用量設定試験 (M0626)，検証試験 (M0631)，及び血小板機能試験 (M061B) の 5 試験で評価した (表 2.7.4.1-2).

表 2.7.4.1-1　被験者又は患者への治験薬の曝露状況

対象被験者	開発相	投与期間	投与量及び投与方法	被験者数 (本剤投与例数)	試験番号
健康成人	1	1 日	プラセボ，0.1，0.25，0.75，1，2，4，6，10，24，25，50 mg の単回経口投与	206 (194)	M0611 M0612 M0614 M0616 M0618 M0619 M061A M061D
		7 日	1 日目のみ 1.5 mg/日，引き続き 0.75 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	15 (15)	M0617
		14 日	プラセボ，0.25，0.5，0.75，1，2 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	56 (42)	M0613 M0615
軽度又は中等度肝機能障害患者		1 日	0.75 mg の単回経口投与	16 (16)	M0616
慢性肝疾患による血小板減少患者		7 日	3 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	8 (8) [a]	M061B
慢性肝疾患による血小板減少患者	2～3	7 日	プラセボ，0.25，0.5，1，1.5，2，2.5，3，4 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	212 (149)	M0623 M0625 M0626 M0631
慢性 ITP 患者	2	10～387 日	プラセボ，0.5，0.75，1，2 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	20 (20) [b]	M0621 M0622
合計		—	—	533 (444)	—

[a] M0631 試験でプラセボ又は 3 mg/日が投与された 3 例を含む.
[b] 用量設定試験 (M0621) でプラセボ群だった患者もすべて継続投与試験 (M0622) で本剤が投与された.

表 2.7.4.1-2 臨床試験一覧 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象)

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	被験者数(本剤投与例数)	対象被験者	投与期間
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 (34)[a]	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
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 (21)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
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 (46)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
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 (48)[a]	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日
国内血小板機能試験	M061B	5.3.4.2-01	多施設共同，非盲検	3 mg/日の 1 日 1 回反復経口投与	8 (8)	日本人の慢性肝疾患による血小板減少患者	7 日

[a] 未投与中止の 1 例を除く.

表 2.7.4.1-3　臨床試験一覧 (健康成人及び肝機能障害患者対象)

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	被験者数(本剤投与例数)	対象被験者	投与期間
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M0612	5.3.1.1-01	非盲検，クロスオーバー試験	2，10 mg の単回経口投与	26 (26)	日本人健康成人男性	単回
海外高脂肪食及びCaの影響検討試験	M0618	5.3.1.1-02	非盲検，クロスオーバー	0.75 mg の単回経口投与	15 (15)	米国人健康成人	単回
国内剤形比較及び食事の影響検討試験	M061A	5.3.1.2-01	非盲検，クロスオーバー試験	4 mg の単回経口投与	15 (15)	日本人健康成人男性	単回
国内単回投与試験	M0611	5.3.3.1-01	無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，1，2，4，10，25，50 mg の単回経口投与	47 (36)	日本人健康成人男性	単回
国内反復投与試験	M0613	5.3.3.1-02	無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.25，0.5，2 mg/日の1日1回反復経口投与	24 (18)	日本人健康成人男性	14 日
国内白人薬物動態試験	M0614	5.3.3.1-03	非盲検，クロスオーバー	0.1，0.25，2 mg の単回経口投与	28 (28)	日本在住白人健康成人男性	単回
海外反復投与試験	M0615	5.3.3.1-04	無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.25，0.5，0.75，1 mg/日の1日1回反復経口投与	32 (24)	米国人健康成人	14 日
海外マスバランス試験	M0619	5.3.3.1-05	非盲検	2 mg の単回経口投与	7 (7)	米国人健康成人男性	単回
海外肝機能障害患者薬物動態試験	M0616	5.3.3.3-01	非盲検	0.75 mg の単回経口投与	24 (24)	米国人健康成人及び肝機能障害患者	単回
海外薬物相互作用試験	M0617	5.3.3.4-01	非盲検，クロスオーバー	1日目のみ 1.5 mg/日，引き続き 0.75 mg/日の1日1回反復経口投与	15 (15)	米国人健康成人	7 日
国内 Thorough QT 試験	M061D	5.3.4.1-01	無作為化，プラセボ及び陽性対照，クロスオーバー，二重盲検	6，24 mg，プラセボ及び陽性対照 (モキシフロキサシン) の単回経口投与	60 (59)	日本人健康成人	単回

表 2.7.4.1-4　臨床試験一覧 (慢性 ITP 患者対象)

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	被験者数(本剤投与例数)	対象被験者	投与期間
海外 ITP 用量設定試験	M0621	5.3.5.4-01	多施設共同，無作為化，プラセボ対照二重盲検	プラセボ，0.5，0.75，1 mg/日の1日1回反復経口投与	20 (15)	米国人慢性 ITP 患者	42 日
海外 ITP 継続投与試験	M0622	5.3.5.4-02	多施設共同，非盲検	0.5～2 mg/日 (血小板数に合わせて増減) の1日1回反復経口投与	19 (19)	M0621 試験の参加患者	10 ～ 387 日

2.7.4.1.1.2 慢性肝疾患による血小板減少患者の安全性評価

慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験の安全性評価方法の概略を表 2.7.4.1-5 に，有害事象評価方法の概略を表 2.7.4.1-6 に示す.

スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象として 1 日 1 回 7 日間投与で実施した．本剤は，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の回避を目的として投与したことから，本剤投与終了後に観血的侵襲術を実施するデザインとした．対象とした観血的侵襲術に関しては，非盲検試験 (M0623 及び M0625) 及び用量設定試験 (M0626) では, 経皮的肝癌焼灼術 [経皮的ラジオ波焼灼術 (RFA) 又は経皮的マイクロ波凝固術 (MCT)] としたが，検証試験 (M0631) では，その他の観血的侵襲術も実施できる設定とした．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に関するリスクが異なるため対象としなかった．侵襲術は，非盲検試験 (M0623 及び M0625) では投与開始 8～13 日目に，比較対照試験 (M0626 及び M0631) では投与開始 9～14 日目に実施した. なお, 血小板機能試験 (M061B) は，血小板機能の評価を目的に実施した試験であったことから，観血的侵襲術の実施は必須とはしなかったが，実施する場合は，血小板機能検査終了後でかつ投与開始 9～14 日目に検証試験 (M0631) と同様の観血的侵襲術を実施可とした.

安全性評価項目は，治験薬投与後に発現した有害事象，バイタルサイン (血圧，脈拍数)，心電図，臨床検査，門脈血栓の有無及び門脈血流方向で実施した．血小板機能試験 (M061B) のみ，血小板機能検査 (血小板凝集能，血小板放出能及び末梢血塗抹標本) も実施した.

有害事象は, 後観察終了時 (M0623 試験では投与開始後 28 日間, その他の試験は 35 日間) 又は観察・検査中止時まで調査された．いずれの試験も，有害事象の重症度は，軽度，中等度，及び高度の 3 カテゴリーで，因果関係は，明らかに関連あり，おそらく関連あり，関連あるかもしれない，及び関連なしの 4 カテゴリーで判定した．臨床検査値に関する有害事象は，いずれの試験も，治験責任 (分担) 医師が投与開始前 (ベースライン) から悪化した臨床検査値の異常変動が臨床的に重要なものか否かを判断し，重要と判断されたものが有害事象として報告された．有害事象の評価方法のうち，有害事象の重症度及び臨床検査値に関する有害事象は治験実施計画書での表現は異なっていたが，臨床検査値に関する有害事象は実質的にほぼ同じ方法で評価した.

以上のことを踏まえ，有害事象の併合解析は，同じ有害事象評価方法で実施されたプラセボ対照比較試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群の併合 (比較対照試験併合) と，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合で実施した．ただし，血小板機能試験 (M061B) は, 本剤の治験に参加経験があった患者も登録できる選択/除外基準としていたことから，併合解析の解析対象集団の例数は延べ人数で集計した.

表 2.7.4.1-5　慢性肝疾患による血小板減少患者の安全性評価方法の概略

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	国内血小板機能 試験
試験番号	M0623	M0625	M0626	M0631	M061B
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		非盲検/-
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)				
対象とした侵襲術	経皮的肝癌焼灼術 [a]			観血的侵襲術 (高侵襲術 [b] は除く)	観血的侵襲術 (高侵襲術 [b] は除く). ただし 必須ではない.
投与量 (mg/日) [c]	0.25，0.5，1，1.5，2	2.5，3，4	2，3，4	3	
侵襲術の実施時期	投与開始 8～13 日目		投与開始 9～14 日目		
治験の観察期間	28 日間	35 日間			
安全性評価項目	・治験薬投与後の有害事象 ・バイタルサイン (血圧及び脈拍数) ・心電図 (医師による正異判定) ・臨床検査 (血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固・線溶系検査) ・コンピューター断層撮影 (CT) や磁気共鳴コンピューター断層撮影 (MRI) 等による画像診断 (門脈血栓の有無) ・超音波ドプラ (門脈血流方向)				左記項目以外に，血小板機能検査 (血小板凝集能，血小板放出能及び末梢血塗抹標本)

[a] 経皮的 RFA 又は経皮的 MCT.

[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.

表 2.7.4.1-6　慢性肝疾患による血小板減少患者の有害事象評価方法の概略

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	国内血小板機能 試験
試験番号	M0623	M0625	M0626	M0631	M061B
有害事象―重症度	・軽度：徴候又は症状が認められるが，日常活動が妨げられず処置を要さないもの ・中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる，又は臨床的に異常が認められるもので，処置を要するもの ・高度：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの		・軽度：徴候又は症状が認められるが，日常活動が妨げられないもの ・中等度：不快感のため日常的活動が妨げられる，又は臨床的に異常が認められるもの ・高度：日常的活動が不能となる，又は臨床上重大な影響が認められるもの		
有害事象―治験薬との因果関係	・関連なし：治験薬以外の要因により明瞭に説明できるもの，又は治験薬とその有害事象との間に時間的関連性の面で妥当性のないもの ・関連あるかもしれない：治験薬以外の要因で発現したと考えられるが，治験薬との因果関係も否定できないもの ・おそらく関連あり：治験薬以外の要因で発現した可能性が低いもの ・明らかに関連あり：治験薬の投与からその有害事象の発生までの時間的関連性に妥当性があり，治験薬以外の要因から説明できないもの 「関連あるかもしれない」，「おそらく関連あり」，「明らかに関連あり」と判定された有害事象を副作用とする．				
有害事象―臨床検査値，バイタルサイン等の変動	投与開始前と比較した投与開始以降の測定値又は判定結果の経時的な変動について，治験責任 (分担) 医師が異常変動の有無を判定する．異常変動の判定では，各検査項目の生理的変動の範囲及び臨床的意義を考慮する．ただし，血小板数は有効性評価項目であるため，臨床的意義のみを考慮して判定する．異常変動ありと判定された場合，その内容を症例報告書の有害事象欄に記録する．		治験責任 (分担) 医師は，ベースラインから悪化した臨床検査値 (血液学的検査，血液生化学的検査，血液凝固・線溶系検査) の異常又は他の安全性評価項目 (例えば，診察，バイタルサイン) の異常が，臨床的に重要なものか否かを判断する．治験責任 (分担) 医師は，ベースラインが異常値で治験開始後に悪化したものについても，臨床的に重要か否かを判断する．治験責任 (分担) 医師が臨床的に重要と判断したものを有害事象として記録する．なお，以下の状況に合致する場合は臨床的に重要なものと考え，その他の状況では治験責任 (分担) 医師の裁量で臨床的に重要か否かを判断する [ただし，血小板数の増加については，治験薬の処置 (中止) は除外して判断する]. ・ 重篤な有害事象の定義に該当する場合 ・ 治験薬の処置 (中止) を要する場合 ・ 治療のために薬剤の使用又は他の処置を要する場合 ・ 追加の検査や他の医学的又は外科的処置を要する場合		

2.7.4.1.1.3 安全性解析対象集団

安全性解析対象集団は，本剤を少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団とした．用量群別の集計では，実際に投与された群で実施した．

2.7.4.1.1.4 有害事象集計

治験薬投与後の有害事象を用いて集計した．併合解析に用いた 5 試験 (M0623, M0625, M0626, M0631 及び M061B 試験) の有害事象名は，ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) version 17.0 による

器官別大分類及び基本語に統一した．事象別の集計では，ある被験者に同一の有害事象が複数回発現した場合，1 例として集計した．また，重症度別の集計では，高度，中等度，軽度の優先順位で，優先順位が最も高い重症度に 1 例として集計した．発現時期別の集計では，ある被験者に同一の事象が異なるカテゴリーで複数回発現した場合，それぞれのカテゴリーで 1 例として集計した．なお，観血的侵襲術の前/後の集計では，対象術式として実施された観血的侵襲術の実施日に基づき，有害事象発現日と初回の侵襲術の実施日が同一である場合は「術後」に分類し，治療期/後観察期別の集計では，有害事象発現日と治験薬の投与終了日/中止日が同一である場合は「後観察期」に分類した．

副作用は，治験薬との因果関係が，「明らかに関連あり」，「おそらく関連あり」，又は「関連あるかもしれない」と判定された有害事象とした．

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

慢性肝疾患による血小板減少患者への本剤の投与期間及び平均 1 日投与量を表 2.7.4.1-7 (M0623 及び M0625 試験)，表 2.7.4.1-8 (M0626，M0631 及び M061B 試験) に示す．投与中止理由の内訳は 2.7.3 項で述べた [2.7.3.3.1.3 項参照]．

これまでに 0.25～4 mg/日の 1 日 1 回反復投与が実施され，各投与群で投与量の途中変更はなかった．1.5 mg 以下の用量群では全例が 7 日間投与を完了した．

非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，投与中止例 (7 日間未満で投与を中止した患者) の治験薬投与期間は，2～2.5 mg 群で 5 又は 6 日間であり，4 mg 群では 2 又は 4 日間であった．3 mg 群では投与中止例はなかった．

用量設定試験 (M0626) では，投与中止例の治験薬投与期間は，2 mg 群で 5 又は 6 日間，3 mg 群で 4 又は 5 日間，4 mg 群で 4 又は 6 日間であり，用量群間で大きな違いはなかった．プラセボ群では全員が 7 日間投与であった．検証試験 (M0631) では，投与中止例の治験薬投与期間は，3 mg 群で 4，5 又は 6 日間，プラセボ群では 4 日間であった．したがって，比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 併合群では，4 日間投与が 6.3% (4/64 例)，5 日間投与が 6.3% (4/64 例)，6 日間投与が 6.3% (4/64 例)，7 日間投与が 81.3% (52/64 例) であった．

血小板機能試験 (M061B) では，投与中止例の治験薬投与期間は，5 又は 6 日間であった．なお，血小板機能試験 (M061B) で本剤が投与された 8 例中 3 例は検証試験 (M0631) でプラセボ又は 3 mg が投与された患者であった (3 mg 群 1 例，プラセボ群 2 例) [2.7.6.12.2 項参照]．

表 2.7.4.1-7　投与期間及び平均 1 日投与量 (M0623 及び M0625)

	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 (%)	2.5 mg N=6 n (%)	3 mg N=7 n (%)	4 mg N=8 n (%)
投与日数								
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
3	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	1 (12.5)
5	0	0	0	0	2 (16.7)	1 (16.7)	0	0
6	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (33.3)	0	0
7	5 (100.0)	6 (100.0)	5 (100.0)	6 (100.0)	9 (75.0)	3 (50.0)	7 (100.0)	6 (75.0)
平均 1 日投与量 (mg/日)[a]								
例数	5	6	5	6	12	6	7	8
平均	0.250	0.500	1.000	1.500	2.000	2.50	3.00	4.00
標準偏差	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.00	0.00	0.00
最小値	0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	2.5	3.0	4.0
中央値	0.250	0.500	1.000	1.500	2.000	2.50	3.00	4.00
最大値	0.25	0.50	1.00	1.50	2.00	2.5	3.0	4.0

[a] 総投与量 (mg) ÷ 実総投与日数

[出典：添付資料 5.3.5.1-01　表 12.1-2，添付資料 5.3.5.1-02　表 12.1-2]

表 2.7.4.1-8　投与期間及び平均 1 日投与量 (M0626，M0631 及び M061B)

	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)		血小板機能試験 (M061B)
	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=48 n (%)	プラセボ N=48 n (%)	3 mg N=8 n (%)
投与日数							
1	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1 (6.3)	1 (6.7)	0	3 (6.3)	2 (4.2)	0
5	1 (6.7)	3 (18.8)	0	0	1 (2.1)	0	1 (12.5)
6	2 (13.3)	0	4 (26.7)	0	4 (8.3)	0	1 (12.5)
7	12 (80.0)	12 (75.0)	10 (66.7)	15 (100.0)	40 (83.3)	46 (95.8)	6 (75.0)
平均 1 日投与量 (mg/日)[a]							
例数	15	16	15	15	48	48	8
平均	2.0	3.0	4.0	0.0	3.0	0.0	3.0
標準偏差	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
最小値	2	3	4	0	3	0	3
中央値	2.0	3.0	4.0	0.0	3.0	0.0	3.0
最大値	2	3	4	0	3	0	3

[a] 総投与量 (mg) ÷ 実総投与日数

[出典：添付資料 5.3.5.1-03　Table 14.1.7，添付資料 5.3.5.1-04　Table 14.1.7，添付資料 5.3.4.2-01　Table 14.1.7]

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験の人口統計学的特性及び他の基準値を表 2.7.4.1-9 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.1-10 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．

すべて日本人の慢性肝疾患患者で実施された．比較対照試験併合の全体の分布は，性別の比

率は男性がやや多く，年齢 [平均 (最小～最大)] は 68.1 (40～88) 歳であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体でも，男性がやや多く，年齢 [平均 (最小～最大)] は 67.9 (40～88) 歳であり，比較対照試験併合の全体と同様の分布であった．

表 2.7.4.1-9　人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (比較対照試験併合)

		3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	全体 N=127 n (%)
性別	男性	30 (46.9)	38 (60.3)	68 (53.5)
	女性	34 (53.1)	25 (39.7)	59 (46.5)
年齢 (歳)	例数	64	63	127
	平均値	68.4	67.7	68.1
	標準偏差	7.0	10.0	8.6
	最小値	51	40	40
	中央値	69.5	67.0	69.0
	最大値	81	88	88
体重 (kg)	例数	64	63	127
	平均値	59.90	63.24	61.56
	標準偏差	10.48	14.36	12.62
	最小値	34.9	42.0	34.9
	中央値	59.85	62.20	60.70
	最大値	82.7	115.6	115.6

表 2.7.4.1-10　人口統計学的特性及び他の基準値の特性 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

		0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	全体 N=220 n (%)
性別	男性	8 (50.0)	22 (56.4)	40 (50.6)	16 (69.6)	38 (60.3)	124 (56.4)
	女性	8 (50.0)	17 (43.6)	39 (49.4)	7 (30.4)	25 (39.7)	96 (43.6)
年齢 (歳)	例数	16	39	79	23	63	220
	平均値	70.2	67.3	68.8	64.7	67.7	67.9
	標準偏差	9.2	7.6	7.1	9.4	10.0	8.5
	最小値	52	51	51	49	40	40
	中央値	71.0	67.0	70.0	65.0	67.0	69.0
	最大値	84	82	83	81	88	88
体重 (kg)	例数	16	39	79	23	63	220
	平均値	55.83	59.56	60.03	61.13	63.24	60.68
	標準偏差	10.94	11.02	10.99	9.78	14.36	12.01
	最小値	37.0	38.3	34.9	45.0	42.0	34.9
	中央値	55.35	61.00	59.80	61.20	62.20	60.55
	最大値	79.0	81.4	96.7	77.0	115.6	115.6

2.7.4.1.3.2 慢性肝疾患の背景，病歴及び併用治療

慢性肝疾患による血小板減少患者の，慢性肝疾患の背景及びベースライン時の血小板の概要を表 2.7.4.1-11 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.1-12 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．すべての病歴 (同意取得時点で継続していた病歴) 及び併用治療 (治験登録後に実施された治療) に関しては，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合のみ表 2.7.4.7-1 (病歴), 表 2.7.4.7-2 [併用薬 (薬物治療のみ)] 及び表 2.7.4.7-3 [併用療法 (薬物治療以外)]

に示す.

慢性肝疾患の内訳は，比較対照試験併合の全体で，C 型 (74.0%)，B 型 (12.6%)，アルコール性 (8.7%)，非アルコール性 (6.3%) の順に多く，投与群間でも同じ傾向が認められた．C 型及び B 型に関しては，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた [非盲検試験 (M0623 及び M0625) では，アルコール性及び非アルコール性に関しては調査していなかったため，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では C 型及び B 型のみ集計]．比較対照試験併合でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，Child-Pugh 分類 C の患者は治験から除外していたため [2.7.3.1.2.2 項参照]，対象患者の Child-Pugh 分類は A 又は B のみであり，A と B はほぼ同数であった．また，胃食道静脈瘤及び脾腫は約 9 割の患者で合併していたが，腹水を合併している患者は少なかった．投与群間でも同じ傾向が認められた．ベースラインの血小板数 [平均 (最小～最大)] は比較対照試験併合全体で 4.07 (1.7～6.7) 万/μL, 慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体全体で 4.02 (1.7～6.7) 万/μL であり，いずれも投与群間で大きな違いはなかった.

病歴に関しては，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験のすべての患者で何らかの疾患を合併しており，肝硬変，肝細胞癌，C 型慢性肝炎，及び胃炎は半数以上の患者で認められた．併用治療に関しても，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験のすべての患者で治験薬以外の薬物治療を治験登録後に受けており (継続投与と新規開始の両方を含む)，ウルソデオキシオコール酸，リドカイン，ペンタゾシン，ヒドロキシジン，及びイオパミドールが，半数以上の患者で投与されていた.

表 2.7.4.1-11 慢性肝疾患の背景及びベースライン時の血小板の概要 (比較対照試験併合)

		3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	全体 N=127 n (%)
慢性肝疾患の背景				
B 型	あり	7 (10.9)	9 (14.3)	16 (12.6)
	なし	57 (89.1)	54 (85.7)	111 (87.4)
C 型	あり	50 (78.1)	44 (69.8)	94 (74.0)
	なし	14 (21.9)	19 (30.2)	33 (26.0)
アルコール性	あり	4 (6.3)	7 (11.1)	11 (8.7)
	なし	60 (93.8)	56 (88.9)	116 (91.3)
非アルコール性	あり	3 (4.7)	5 (7.9)	8 (6.3)
	なし	61 (95.3)	58 (92.1)	119 (93.7)
自己免疫性	あり	0	0	0
	なし	64 (100.0)	63 (100.0)	127 (100.0)
Child-Pugh 分類	A	35 (54.7)	31 (49.2)	66 (52.0)
	B	29 (45.3)	32 (50.8)	61 (48.0)
全身状態 [a]	Grade 0	57 (89.1)	59 (93.7)	116 (91.3)
	Grade 1	7 (10.9)	4 (6.3)	11 (8.7)
胃食道静脈瘤	あり	53 (82.8)	56 (88.9)	109 (85.8)
	なし	11 (17.2)	7 (11.1)	18 (14.2)
脾腫	あり	58 (90.6)	58 (92.1)	116 (91.3)
	なし	6 (9.4)	5 (7.9)	11 (8.7)
腹水	あり	15 (23.4)	18 (28.6)	33 (26.0)
	なし	49 (76.6)	45 (71.4)	94 (74.0)
WHO 出血スケール	Grade 0	54 (84.4)	53 (84.1)	107 (84.3)
	Grade 1	10 (15.6)	10 (15.9)	20 (15.7)
血小板輸血歴	あり	37 (57.8)	33 (52.4)	70 (55.1)
	なし	27 (42.2)	30 (47.6)	57 (44.9)
ベースラインの血小板数 (万/μL)				
	3.5 未満	10 (15.6)	14 (22.2)	24 (18.9)
	3.5 以上 4.5 未満	32 (50.0)	29 (46.0)	61 (48.0)
	4.5 以上	22 (34.4)	20 (31.7)	42 (33.1)
	例数	64	63	127
	平均値	4.11	4.03	4.07
	標準偏差	0.84	0.68	0.76
	最小値	1.7	2.3	1.7
	中央値	4.25	4.30	4.30
	最大値	6.7	5.5	6.7

[a] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status.

表 2.7.4.1-12 慢性肝疾患の背景及びベースライン時の血小板の概要 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

		0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	全体 N=220 n (%)
慢性肝疾患の背景							
B 型	あり	2 (12.5)	9 (23.1)	8 (10.1)	4 (17.4)	9 (14.3)	32 (14.5)
	なし	14 (87.5)	30 (76.9)	71 (89.9)	19 (82.6)	54 (85.7)	188 (85.5)
C 型	あり	14 (87.5)	29 (74.4)	64 (81.0)	18 (78.3)	44 (69.8)	169 (76.8)
	なし	2 (12.5)	10 (25.6)	15 (19.0)	5 (21.7)	19 (30.2)	51 (23.2)
Child-Pugh 分類	A	9 (56.3)	19 (48.7)	41 (51.9)	16 (69.6)	31 (49.2)	116 (52.7)
	B	7 (43.8)	20 (51.3)	38 (48.1)	7 (30.4)	32 (50.8)	104 (47.3)
全身状態 [a]	Grade 0	16 (100.0)	34 (87.2)	72 (91.1)	19 (82.6)	59 (93.7)	200 (90.9)
	Grade 1	0	5 (12.8)	7 (8.9)	4 (17.4)	4 (6.3)	20 (9.1)
胃食道静脈瘤	あり	12 (75.0)	30 (76.9)	66 (83.5)	17 (73.9)	56 (88.9)	181 (82.3)
	なし	4 (25.0)	9 (23.1)	13 (16.5)	6 (26.1)	7 (11.1)	39 (17.7)
脾腫	あり	13 (81.3)	32 (82.1)	70 (88.6)	21 (91.3)	58 (92.1)	194 (88.2)
	なし	3 (18.8)	6 (15.4)	9 (11.4)	2 (8.7)	5 (7.9)	25 (11.4)
腹水	あり	3 (18.8)	12 (30.8)	21 (26.6)	3 (13.0)	18 (28.6)	57 (25.9)
	なし	13 (81.3)	27 (69.2)	58 (73.4)	20 (87.0)	45 (71.4)	163 (74.1)
WHO 出血スケール	Grade 0	14 (87.5)	34 (87.2)	68 (86.1)	18 (78.3)	53 (84.1)	187 (85.0)
	Grade 1	2 (12.5)	5 (12.8)	11 (13.9)	5 (21.7)	10 (15.9)	33 (15.0)
血小板輸血歴	あり	14 (87.5)	20 (51.3)	47 (59.5)	12 (52.2)	33 (52.4)	126 (57.3)
	なし	2 (12.5)	19 (48.7)	32 (40.5)	11 (47.8)	30 (47.6)	94 (42.7)
ベースラインの血小板数 (万/μL)							
	3.5 未満	6 (37.5)	7 (17.9)	12 (15.2)	4 (17.4)	14 (22.2)	43 (19.5)
	3.5 以上 4.5 未満	9 (56.3)	20 (51.3)	40 (50.6)	11 (47.8)	29 (46.0)	109 (49.5)
	4.5 以上	1 (6.3)	12 (30.8)	27 (34.2)	8 (34.8)	20 (31.7)	68 (30.9)
	例数	16	39	79	23	63	220
	平均値	3.54	4.01	4.11	4.05	4.03	4.02
	標準偏差	0.59	0.65	0.81	0.68	0.68	0.72
	最小値	2.3	2.0	1.7	2.4	2.3	1.7
	中央値	3.60	4.00	4.10	4.20	4.30	4.10
	最大値	4.5	4.9	6.7	4.9	5.5	6.7

[a] Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の performance status.

2.7.4.1.3.3 観血的侵襲術の内訳

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で対象術式として実施された観血的侵襲術の内訳及び実施された時期の内訳を表 2.7.4.1-13 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.1-14 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

非盲検試験 (M0623 及び M0625) 及び用量設定試験 (M0626) の 3 試験では, 経皮的肝癌焼灼術 (経皮的 RFA 又は経皮的 MCT) のみを対象術式として実施された. 検証試験 (M0631) 及び血小板機能試験 (M061B) は, 経皮的肝癌焼灼術以外の観血的侵襲術も対象術式として実施され, 経皮的肝癌焼灼術以外の術式は, 内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL), 内視鏡的硬化療法 (EIS), 肝動脈化学塞栓療法 (TACE), 及びその他の術式が実施された (M061B 試験では, 観血的侵襲術の実施は必須ではなかったが全例で実施された). その他の術式として実施された術は, アルゴンプラズマ凝固, 肝生検, 経皮的エタノール注入療法, 内視鏡的粘膜切除術であった (表 2.7.4.1-15).

表 2.7.4.1-13 対象術式として実施された観血的侵襲術 (比較対照試験併合)

カテゴリー	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	合計 N=127 n (%)
経皮的 RFA/MCT	36 (56.2)	35 (55.5)	71 (55.9)
内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL)	6 (9.4)	8 (12.7)	14 (11.0)
内視鏡的硬化療法 (EIS)	2 (3.1)	2 (3.2)	4 (3.1)
肝動脈化学塞栓療法 (TACE)	13 (20.3)	11 (17.5)	24 (18.9)
その他	6 (9.4)	6 (9.5)	12 (9.4)
実施せず	1 (1.6)	1 (1.6)	2 (1.6)

表 2.7.4.1-14 対象術式として実施された観血的侵襲術 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

カテゴリー	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	合計 N=220 n (%)
経皮的 RFA/MCT	16 (100.0)	39 (100.0)	45 (57.0)	23 (100.0)	35 (55.6)	158 (71.8)
内視鏡的静脈瘤結紮術 (EVL)	—	—	7 (8.9)	—	8 (12.7)	15 (6.8)
内視鏡的硬化療法 (EIS)	—	—	2 (2.5)	—	2 (3.2)	4 (1.8)
肝動脈化学塞栓療法 (TACE)	—	—	17 (21.5)	—	11 (17.5)	28 (12.7)
その他	—	—	7 (8.9)	—	6 (9.5)	13 (5.9)
実施せず	—	—	1 (1.3)	—	1 (1.6)	2 (0.9)

表 2.7.4.1-15 観血的侵襲術「その他」の内訳 (M0631 及び M061B)

	国内第 3 相検証試験 (M0631)		国内血小板機能試験 (M061B)
	3 mg N=48 n (%)	プラセボ N=48 n (%)	本剤 3 mg N=8 n (%)
アルゴンプラズマ凝固 (APC)	2 (4.2)	4 (8.3)	0
肝生検	3 (6.3)	2 (4.2)	0
経皮的エタノール注入療法 (PEIT)	1 (2.1)	0	0
内視鏡的粘膜切除術 (EMR)	0	0	1 (1.3)

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験)

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す.

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合の各群及び比較対照試験併合の 3 mg 群及びプラセボ群のいずれでも，有害事象の発現頻度は高く，ほとんどの患者で有害事象が認められた [本剤群では 157 例中 152 例 (96.8%) に 1037 件, プラセボ群では 63 例中 63 例 (100%) に 360 件]. 重篤な有害事象 (死亡例含む) は，全体で 14 例 (0.25～1 mg 群に 1 例，1.5～2.5 mg 群に 5 例，3 mg 群に 2 例，4 mg 群に 1 例，及びプラセボ群に 5 例) に認められた. 投与中止に至った有害事象はなかった.

副作用は，本剤の各投与群の発現頻度はプラセボ群と比較して高かった [本剤群では 157 例中 21 例 (13.4%) に 30 件，プラセボ群では 63 例中 1 例 (1.6%) に 1 件].

表 2.7.4.2-1　有害事象の概要 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験)

	慢性肝疾患による血小板減少患者全体					比較対照試験併合	
	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
有害事象							
発現例数	16	38	76	22	63	61	63
(発現件数)	(107)	(337)	(415)	(178)	(360)	(318)	(360)
発現頻度 (%)	100.0	97.4	96.2	95.7	100.0	95.3	100.0
重篤な有害事象							
発現例数	1	5	2	1	5	2	5
(発現件数)	(2)	(7)	(3)	(1)	(6)	(3)	(6)
発現頻度 (%)	6.3	12.8	2.5	4.3	7.9	3.1	7.9
投与中止に至った有害事象							
発現例数	0	0	0	0	0	0	0
(発現件数)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)	(0)
発現頻度 (%)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
副作用							
発現例数	3	7	8	3	1	7	1
(発現件数)	(4)	(13)	(10)	(3)	(1)	(9)	(1)
発現頻度 (%)	18.8	17.9	10.1	13.0	1.6	10.9	1.6

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1 発現頻度 10%以上の有害事象

発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-2 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-4 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に，すべての有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.7-5 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-6 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現した有害事象のうち，処置による疼痛，処置による高血圧，処置による嘔吐，アスパラギン酸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，及び血中ビリルビン増加が，プラセボ群よりも発現頻度が高かった．しかし，これらの事象の 3 mg 群のプラセボ群に対する相対リスクは，最大でも血中ビリルビン増加の 2.63 であり，血中ビリルビン増加以外の相対リスクはすべて 2 未満であったこと，相対リスクの 95%信頼区間の下限はいずれも 1 未満であったことから，3 mg 群とプラセボ群の発現頻度が大きく異なる事象は認められなかったと考える．また，いずれの事象も，用量設定試験 (M0626) の 2～4 mg の用量範囲では用量増加に伴って発現頻度が上昇する傾向は認められなかった [表 2.7.6.15-8]．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では，処置による疼痛，処置による高血圧，及び処置による嘔吐に関しては，プラセボ群と 3 mg 群で発現頻度は同程度であり，本剤の用量群間で用量増加に伴って発現頻度が高くなる傾向も認められなかった．アスパラギン酸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，及び血中ビリルビン増加に関しては，3 mg 群の発現頻度はプラセボ群よりもやや高くなる傾向は認められたものの，本剤の各用量群間で用量増加に伴って発現頻度が高くなる傾向は認められなかった.

比較対照試験併合でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，本剤の投与群で 10%以上に発現した副作用は認められなかった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で，3 mg 群で認められた副作用は，悪心 2 例，発熱 2 例，倦怠感 1 例，疼痛 1 例，門脈血栓症 1 例，白血球数減少 1 例，頭痛 1 例，及び発疹 1 例であった．

表 2.7.4.2-2　発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)	副作用 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)
全体	61 (95.3)	63 (100.0)	0.95 (0.90, 1.01)	7 (10.9)	1 (1.6)	6.89 (0.87, 54.40)
胃腸障害	14 (21.9)	22 (34.9)	0.63 (0.35, 1.11)	2 (3.1)	0	---
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (20.3)	13 (20.6)	0.98 (0.50, 1.95)	3 (4.7)	1 (1.6)	2.95 (0.32, 27.64)
感染症および寄生虫症	7 (10.9)	10 (15.9)	0.69 (0.28, 1.70)	0	0	---
鼻咽頭炎	5 (7.8)	7 (11.1)	0.70 (0.24, 2.10)	0	0	---
傷害、中毒および処置合併症	57 (89.1)	52 (82.5)	1.08 (0.94, 1.24)	0	0	---
術後発熱	28 (43.8)	33 (52.4)	0.84 (0.58, 1.20)	0	0	---
処置による疼痛	30 (46.9)	27 (42.9)	1.09 (0.74, 1.61)	0	0	---
処置による高血圧	28 (43.8)	26 (41.3)	1.06 (0.71, 1.59)	0	0	---
処置による悪心	6 (9.4)	10 (15.9)	0.59 (0.23, 1.53)	0	0	---
処置による嘔吐	8 (12.5)	7 (11.1)	1.13 (0.43, 2.92)	0	0	---
処置後不快感	4 (6.3)	8 (12.7)	0.49 (0.16, 1.55)	0	0	---
臨床検査	31 (48.4)	38 (60.3)	0.80 (0.58, 1.11)	1 (1.6)	0	---
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	21 (32.8)	18 (28.6)	1.15 (0.68, 1.94)	0	0	---
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	14 (21.9)	10 (15.9)	1.38 (0.66, 2.87)	0	0	---
酸素飽和度低下	8 (12.5)	11 (17.5)	0.72 (0.31, 1.66)	0	0	---
フィブリン分解産物増加	7 (10.9)	10 (15.9)	0.69 (0.28, 1.70)	0	0	---
フィブリン D ダイマー増加	6 (9.4)	10 (15.9)	0.59 (0.23, 1.53)	0	0	---
血中ビリルビン増加	8 (12.5)	3 (4.8)	2.63 (0.73, 9.45)	0	0	---
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10.9)	18 (28.6)	0.38 (0.17, 0.85)	0	0	---
鼻出血	1 (1.6)	7 (11.1)	0.14 (0.02, 1.11)	0	0	---
皮膚および皮下組織障害	12 (18.8)	10 (15.9)	1.18 (0.55, 2.54)	1 (1.6)	0	---

2.7.4.2.1.1.2 重症度別

重症度別の発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-3 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-7 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．すべての有害事象及び副作用の重症度別発現頻度を表 2.7.4.7-8 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-9 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．

比較対照試験併合では，高度の有害事象は 3 mg 群 48.4% (31/64 例) 及びプラセボ群 52.4% (33/63 例)，中等度の有害事象は 3 mg 群 31.3% (20/64 例) 及びプラセボ群 28.6% (18/63 例) に認められ，3 mg 群とプラセボ群で程度別の有害事象の発現頻度は同程度であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった

事象 (処置による疼痛，処置による高血圧，処置による嘔吐，アスパラギン酸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，及び血中ビリルビン増加) のうち，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加は，プラセボ群では高度の有害事象が認められなかったが 3 mg 群では認められた．その他には，重症度が高い事象が，3 mg 群でプラセボ群よりも多く認められた事象はなかった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で，高度な副作用として，3 mg 群で門脈血栓症及び白血球数減少が各 1 例で認められた．他の用量群では，0.25～1 mg 群の血中カリウム増加 1 例，1.5～2.5 mg 群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 1 例及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 1 例 (この 2 事象は同一患者で発現)，4 mg 群の腸間膜静脈血栓症 1 例が高度な副作用であった．

表 2.7.4.2-3　重症度別の発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	重症度	有害事象		副作用	
		3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	高度	31 (48.4)	33 (52.4)	2 (3.1)	0
	中等度	20 (31.3)	18 (28.6)	1 (1.6)	1 (1.6)
	軽度	10 (15.6)	12 (19.0)	4 (6.3)	0
	合計	61 (95.3)	63 (100.0)	7 (10.9)	1 (1.6)
胃腸障害	高度	0	1 (1.6)	0	0
	中等度	2 (3.1)	6 (9.5)	0	0
	軽度	12 (18.8)	15 (23.8)	2 (3.1)	0
	合計	14 (21.9)	22 (34.9)	2 (3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	高度	0	0	0	0
	中等度	2 (3.1)	3 (4.8)	1 (1.6)	1 (1.6)
	軽度	11 (17.2)	10 (15.9)	2 (3.1)	0
	合計	13 (20.3)	13 (20.6)	3 (4.7)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	高度	0	0	0	0
	中等度	2 (3.1)	6 (9.5)	0	0
	軽度	5 (7.8)	4 (6.3)	0	0
	合計	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
鼻咽頭炎	高度	0	0	0	0
	中等度	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
	軽度	4 (6.3)	5 (7.9)	0	0
	合計	5 (7.8)	7 (11.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	高度	22 (34.4)	22 (34.9)	0	0
	中等度	19 (29.7)	9 (14.3)	0	0
	軽度	16 (25.0)	21 (33.3)	0	0
	合計	57 (89.1)	52 (82.5)	0	0
術後発熱	高度	0	1 (1.6)	0	0
	中等度	6 (9.4)	4 (6.3)	0	0
	軽度	22 (34.4)	28 (44.4)	0	0
	合計	28 (43.8)	33 (52.4)	0	0
処置による疼痛	高度	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
	中等度	6 (9.4)	5 (7.9)	0	0
	軽度	23 (35.9)	21 (33.3)	0	0
	合計	30 (46.9)	27 (42.9)	0	0

器官別大分類 基本語	重症度	有害事象 3 mg N=64 n (%)	有害事象 プラセボ N=63 n (%)	副作用 3 mg N=64 n (%)	副作用 プラセボ N=63 n (%)
処置による高血圧	高度	20 (31.3)	21 (33.3)	0	0
	中等度	8 (12.5)	5 (7.9)	0	0
	軽度	0	0	0	0
	合計	28 (43.8)	26 (41.3)	0	0
処置による悪心	高度	0	0	0	0
	中等度	0	2 (3.2)	0	0
	軽度	6 (9.4)	8 (12.7)	0	0
	合計	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
処置による嘔吐	高度	0	0	0	0
	中等度	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0
	軽度	6 (9.4)	6 (9.5)	0	0
	合計	8 (12.5)	7 (11.1)	0	0
処置後不快感	高度	0	0	0	0
	中等度	1 (1.6)	0	0	0
	軽度	3 (4.7)	8 (12.7)	0	0
	合計	4 (6.3)	8 (12.7)	0	0
臨床検査	高度	10 (15.6)	14 (22.2)	1 (1.6)	0
	中等度	18 (28.1)	17 (27.0)	0	0
	軽度	3 (4.7)	7 (11.1)	0	0
	合計	31 (48.4)	38 (60.3)	1 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	高度	7 (10.9)	8 (12.7)	0	0
	中等度	12 (18.8)	9 (14.3)	0	0
	軽度	2 (3.1)	1 (1.6)	0	0
	合計	21 (32.8)	18 (28.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	高度	4 (6.3)	0	0	0
	中等度	7 (10.9)	7 (11.1)	0	0
	軽度	3 (4.7)	3 (4.8)	0	0
	合計	14 (21.9)	10 (15.9)	0	0
酸素飽和度低下	高度	0	2 (3.2)	0	0
	中等度	6 (9.4)	5 (7.9)	0	0
	軽度	2 (3.1)	4 (6.3)	0	0
	合計	8 (12.5)	11 (17.5)	0	0
フィブリン分解産物増加	高度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	軽度	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
	合計	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
フィブリン D ダイマー増加	高度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	軽度	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
	合計	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
血中ビリルビン増加	高度	2 (3.1)	0	0	0
	中等度	5 (7.8)	3 (4.8)	0	0
	軽度	1 (1.6)	0	0	0
	合計	8 (12.5)	3 (4.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	高度	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
	中等度	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0
	軽度	5 (7.8)	13 (20.6)	0	0
	合計	7 (10.9)	18 (28.6)	0	0
鼻出血	高度	0	0	0	0
	中等度	0	0	0	0
	軽度	1 (1.6)	7 (11.1)	0	0
	合計	1 (1.6)	7 (11.1)	0	0

器官別大分類 基本語	重症度	有害事象		副作用	
		3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
皮膚および皮下組織障害	高度	0	1 (1.6)	0	0
	中等度	0	1 (1.6)	0	0
	軽度	12 (18.8)	8 (12.7)	1 (1.6)	0
	合計	12 (18.8)	10 (15.9)	1 (1.6)	0

2.7.4.2.1.1.3 発現時期別 (治療期/後観察期)

発現時期別 (治療期/後観察期) の発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-4 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-10 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す. すべての有害事象及び副作用の発現時期別 (治療期/後観察期) の発現頻度を表 2.7.4.7-11 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-12 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

比較対照試験併合では，治療期中に発現した有害事象は 3 mg 群 26.6% (17/64 例) 及びプラセボ群 20.6% (13/63 例), 後観察期中に発現した有害事象は 3 mg 群 93.8% (60/64 例) 及びプラセボ群 98.4% (62/63 例) であり，3 mg 群とプラセボ群とで発現頻度は同程度であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた.

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し, かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象 (処置による疼痛，処置による高血圧，処置による嘔吐，アスパラギン酸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，及び血中ビリルビン増加) はすべて後観察期中に発現した．その他に，3 mg 群の治療期中の発現頻度がプラセボ群よりも高い事象はいくつか認められたが，いずれも治療期中の発現頻度は低く，3 mg 群とプラセボ群とで大きく異なる傾向は認められなかった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向であった.

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で，治療期中に発現した副作用は，3 mg 群で悪心 2 例及び発熱 1 例，頭痛 1 例，発疹 1 例 (頭痛及び悪心の 1 例は同一患者で発現) が認められた．他の用量群では，0.25～1 mg 群の発疹 1 例，1.5～2.5 mg 群の血圧上昇 1 例，関節痛 1 例，頭痛 1 例, 発疹 1 例 (関節痛及び頭痛は同一患者で発現) が治療期中に発現した副作用であった.

表 2.7.4.2-4 発現時期別 (治療期/後観察期) の発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	発現時期 [a]	有害事象		副作用	
		3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	治療期	17 (26.6)	13 (20.6)	4 (6.3)	1 (1.6)
	後観察期	60 (93.8)	62 (98.4)	3 (4.7)	0
	合計	61 (95.3)	63 (100.0)	7 (10.9)	1 (1.6)
胃腸障害	治療期	3 (4.7)	3 (4.8)	2 (3.1)	0
	後観察期	12 (18.8)	21 (33.3)	0	0
	合計	14 (21.9)	22 (34.9)	2 (3.1)	0

器官別大分類 基本語	発現時期 [a]	有害事象 3 mg N=64 n (%)	有害事象 プラセボ N=63 n (%)	副作用 3 mg N=64 n (%)	副作用 プラセボ N=63 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	治療期	4 (6.3)	2 (3.2)	1 (1.6)	1 (1.6)
	後観察期	9 (14.1)	11 (17.5)	2 (3.1)	0
	合計	13 (20.3)	13 (20.6)	3 (4.7)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	治療期	2 (3.1)	3 (4.8)	0	0
	後観察期	5 (7.8)	8 (12.7)	0	0
	合計	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
鼻咽頭炎	治療期	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
	後観察期	4 (6.3)	5 (7.9)	0	0
	合計	5 (7.8)	7 (11.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	治療期	0	2 (3.2)	0	0
	後観察期	57 (89.1)	52 (82.5)	0	0
	合計	57 (89.1)	52 (82.5)	0	0
術後発熱	治療期	0	0	0	0
	後観察期	28 (43.8)	33 (52.4)	0	0
	合計	28 (43.8)	33 (52.4)	0	0
処置による疼痛	治療期	0	0	0	0
	後観察期	30 (46.9)	27 (42.9)	0	0
	合計	30 (46.9)	27 (42.9)	0	0
処置による高血圧	治療期	0	0	0	0
	後観察期	28 (43.8)	26 (41.3)	0	0
	合計	28 (43.8)	26 (41.3)	0	0
処置による悪心	治療期	0	0	0	0
	後観察期	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
	合計	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
処置による嘔吐	治療期	0	0	0	0
	後観察期	8 (12.5)	7 (11.1)	0	0
	合計	8 (12.5)	7 (11.1)	0	0
処置後不快感	治療期	0	0	0	0
	後観察期	4 (6.3)	8 (12.7)	0	0
	合計	4 (6.3)	8 (12.7)	0	0
臨床検査	治療期	2 (3.1)	3 (4.8)	0	0
	後観察期	30 (46.9)	36 (57.1)	1 (1.6)	0
	合計	31 (48.4)	38 (60.3)	1 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	治療期	0	0	0	0
	後観察期	21 (32.8)	18 (28.6)	0	0
	合計	21 (32.8)	18 (28.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	治療期	0	0	0	0
	後観察期	14 (21.9)	10 (15.9)	0	0
	合計	14 (21.9)	10 (15.9)	0	0
酸素飽和度低下	治療期	0	0	0	0
	後観察期	8 (12.5)	11 (17.5)	0	0
	合計	8 (12.5)	11 (17.5)	0	0
フィブリン分解産物増加	治療期	0	0	0	0
	後観察期	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
	合計	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
フィブリン D ダイマー増加	治療期	0	0	0	0
	後観察期	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
	合計	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
血中ビリルビン増加	治療期	0	0	0	0
	後観察期	8 (12.5)	3 (4.8)	0	0
	合計	8 (12.5)	3 (4.8)	0	0

器官別大分類 基本語	発現時期 [a]	有害事象 3 mg N=64 n (%)	有害事象 プラセボ N=63 n (%)	副作用 3 mg N=64 n (%)	副作用 プラセボ N=63 n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	治療期	2 (3.1)	2 (3.2)	0	0
	後観察期	5 (7.8)	16 (25.4)	0	0
	合計	7 (10.9)	18 (28.6)	0	0
鼻出血	治療期	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
	後観察期	0	6 (9.5)	0	0
	合計	1 (1.6)	7 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	治療期	3 (4.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	0
	後観察期	9 (14.1)	10 (15.9)	0	0
	合計	12 (18.8)	10 (15.9)	1 (1.6)	0

[a] 有害事象発現日と治験薬の投与終了日が同一である場合，その有害事象は「後観察期」に分類した.

2.7.4.2.1.1.4 発現時期別 (観血的侵襲術の前/後)

発現時期別 (対象術式として実施された初回の観血的侵襲術の前後) の発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-5 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-13 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す. すべての有害事象及び副作用の発現時期別 (初回の観血的侵襲術の前後) の発現頻度を表 2.7.4.7-14 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.7-15 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

比較対照試験併合では，術前 (初回観血的侵襲術の実施日まで) に発現した有害事象は 3 mg 群 35.9% (23/64 例) 及びプラセボ群 50.8% (32/63 例)，術後 (初回観血的侵襲術の実施翌日以降) に発現した有害事象は 3 mg 群 92.2% (59/64 例) 及びプラセボ群 96.8% (61/63 例) であり，3 mg 群とプラセボ群とで発現頻度は同程度であった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた.

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し, かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象 (処置による疼痛，処置による高血圧，処置による嘔吐，アスパラギン酸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, 及び血中ビリルビン増加) のうち，3 mg 群では処置による疼痛及び処置による高血圧以外はすべて術後に発現した．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．2 例に認められた処置による疼痛及び処置による高血圧は，発現時期が術前で集計された．いずれも，治験実施計画書の規定に沿って実施された観血的侵襲術 (経皮的 RFA/MCT) の実施前に，規定外で実施された観血的侵襲術 (TACE 又は抗癌剤のリピオドリゼーション) による事象であったため，術前で集計された.

副作用では，術前に発現した事象のほうが多かった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で，術後に発現した副作用は，3 mg 群で倦怠感 1 例，疼痛 1 例，門脈血栓症 1 例 (疼痛及び門脈血栓症は同一患者で発現) であった．他の用量群では，1.5～2.5 mg 群の発熱 1 例及び血中フィブリノゲン減少 1 例，4 mg 群の腸間膜静脈血栓症 1 例及び門脈血栓症 1 例が術後に発現した副作用であった.

表 2.7.4.2-5 発現時期別 (侵襲術) の発現頻度 10%以上の有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	発現時期 [a]	有害事象		副作用	
		3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	術前	23 (35.9)	32 (50.8)	5 (7.8)	1 (1.6)
	術後	59 (92.2)	61 (96.8)	2 (3.1)	0
	未実施	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
	合計	61 (95.3)	63 (100.0)	7 (10.9)	1 (1.6)
胃腸障害	術前	4 (6.3)	9 (14.3)	2 (3.1)	0
	術後	10 (15.6)	15 (23.8)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	14 (21.9)	22 (34.9)	2 (3.1)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	術前	5 (7.8)	6 (9.5)	1 (1.6)	1 (1.6)
	術後	7 (10.9)	9 (14.3)	2 (3.1)	0
	未実施	1 (1.6)	0	0	0
	合計	13 (20.3)	13 (20.6)	3 (4.7)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	術前	2 (3.1)	4 (6.3)	0	0
	術後	5 (7.8)	7 (11.1)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
鼻咽頭炎	術前	1 (1.6)	3 (4.8)	0	0
	術後	4 (6.3)	4 (6.3)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	5 (7.8)	7 (11.1)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	術前	2 (3.1)	3 (4.8)	0	0
	術後	56 (87.5)	52 (82.5)	0	0
	未実施	1 (1.6)	0	0	0
	合計	57 (89.1)	52 (82.5)	0	0
術後発熱	術前	1 (1.6)	0	0	0
	術後	28 (43.8)	33 (52.4)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	28 (43.8)	33 (52.4)	0	0
処置による疼痛	術前	2 (3.1)	0	0	0
	術後	30 (46.9)	27 (42.9)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	30 (46.9)	27 (42.9)	0	0
処置による高血圧	術前	2 (3.1)	0	0	0
	術後	28 (43.8)	26 (41.3)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	28 (43.8)	26 (41.3)	0	0
処置による悪心	術前	1 (1.6)	0	0	0
	術後	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
処置による嘔吐	術前	0	0	0	0
	術後	8 (12.5)	7 (11.1)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	8 (12.5)	7 (11.1)	0	0
処置後不快感	術前	0	0	0	0
	術後	4 (6.3)	8 (12.7)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	4 (6.3)	8 (12.7)	0	0

器官別大分類 基本語	発現時期 [a]	有害事象 3 mg N=64 n (%)	有害事象 プラセボ N=63 n (%)	副作用 3 mg N=64 n (%)	副作用 プラセボ N=63 n (%)
臨床検査	術前	3 (4.7)	8 (12.7)	1 (1.6)	0
	術後	29 (45.3)	35 (55.6)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	31 (48.4)	38 (60.3)	1 (1.6)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	術前	0	0	0	0
	術後	21 (32.8)	18 (28.6)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	21 (32.8)	18 (28.6)	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	術前	0	0	0	0
	術後	14 (21.9)	10 (15.9)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	14 (21.9)	10 (15.9)	0	0
酸素飽和度低下	術前	0	0	0	0
	術後	8 (12.5)	11 (17.5)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	8 (12.5)	11 (17.5)	0	0
フィブリン分解産物増加	術前	0	1 (1.6)	0	0
	術後	7 (10.9)	9 (14.3)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	7 (10.9)	10 (15.9)	0	0
フィブリンDダイマー増加	術前	0	1 (1.6)	0	0
	術後	6 (9.4)	9 (14.3)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	6 (9.4)	10 (15.9)	0	0
血中ビリルビン増加	術前	0	1 (1.6)	0	0
	術後	8 (12.5)	2 (3.2)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	8 (12.5)	3 (4.8)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	術前	3 (4.7)	8 (12.7)	0	0
	術後	4 (6.3)	11 (17.5)	0	0
	未実施	0	1 (1.6)	0	0
	合計	7 (10.9)	18 (28.6)	0	0
鼻出血	術前	1 (1.6)	6 (9.5)	0	0
	術後	0	2 (3.2)	0	0
	未実施	0	0	0	0
	合計	1 (1.6)	7 (11.1)	0	0
皮膚および皮下組織障害	術前	6 (9.4)	4 (6.3)	1 (1.6)	0
	術後	6 (9.4)	8 (12.7)	0	0
	未実施	1 (1.6)	0	0	0
	合計	12 (18.8)	10 (15.9)	1 (1.6)	0

[a] 初回侵襲術の時期を表す．有害事象発現日と初回施術日が同一である場合，その有害事象は「術後」に分類した．

2.7.4.2.1.2 死亡

死亡例の一覧を表 2.7.4.2-6 に示す．

用量探索試験 (M0623) に 1 例, 用量設定試験 (M0626) に 1 例の計 2 例で死亡が報告された．

用量探索試験 (M0623) で報告された 1 例は, 0.5 mg 群での処置合併症及び血胸による死亡であった (重篤有害事象報告名「肋間動脈損傷による胸腔内出血」) [表 2.7.6.13-9]．本患者は，投与開始 11 日目に実施した経皮的肝癌焼灼術の穿刺時に肋間動脈を損傷したことにより血胸を

来たし，死亡した．本事象は経皮的肝癌焼灼術手技によるものであり，治験薬との因果関係はなしと判断された．

用量設定試験 (M0626) で報告された 1 例は，2 mg 群での上部消化管出血による死亡であった [表 2.7.6.15-10]．当該事象は，治験薬投与前からあった胃食道静脈瘤の破裂によるものと考えられたが，他院での情報のため原因は確定できていない．治験責任 (分担) 医師は，治験薬投与終了 29 日目の発現であり，事象発現 3 日前には血小板数もほぼ投与前の変動範囲内の値まで戻っており，かつ一過性の血小板減少もみられないこと [ベースライン時 4.7 万/μL，投与開始 32 日目 5.2 万/μL (投与終了後の最小値)]，門脈血栓もみられず，門脈血流も求肝性に保たれていたことから，治験薬との因果関係はなしと判断された．

表 2.7.4.2-6 死亡例一覧 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験)

試験番号/投与群	患者番号	年齢/性別	基本語 (記載名)	発現までの日数 (日) [a]	持続時間 (日) [b]	重症度/因果関係/重篤区分	治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰
M0623 0.5 mg	7ED001	78 男	処置合併症 (Pleural hemorrhage due to injury to intercostal artery)	11 術後	25	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 死亡
			血胸 (Pleural hemorrhage due to injury to intercostal artery)	11 術後	25	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 死亡
M0626 2 mg	9CE002	61 女	上部消化管出血 (upper gastrointestinal hemorrhage)	35 術後	1	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 死亡

[a] 投与開始日を 1 とする．
[b] 転帰日 − 発現日 + 1 とする．
MedDRA version 17.0.

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

死亡以外の重篤な有害事象一覧を表 2.7.4.2-7 に，死亡以外の重篤な有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-8 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.2-9 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．

死亡以外の重篤な有害事象は，用量探索試験 (M0623) に 1 例，高用量探索試験 (M0625) に 2 例，用量設定試験 (M0626) に 5 例 (本剤投与群は 4 例)，検証試験 (M0631) に 5 例 (本剤投与群は 1 例) の計 13 例 (本剤投与群は 8 例) で報告された．このうち，重篤な副作用は，検証試験 (M0631) の 3 mg 群の 1 例のみであった．死亡以外の重篤な有害事象の発現頻度は，比較対照試験併合でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，3 mg 群よりもプラセボ群で高かった．

用量探索試験 (M0623) では，2 mg 群に肝梗塞及び術後発熱が 1 例で認められた [表 2.7.6.13-10]．本患者は，投与開始 9 日目に実施した経皮的肝癌焼灼術でグリソン鞘を凝固したことにより，肝梗塞を合併して発熱が認められ，入院期間の延長により重篤な有害事象として報告された．一連の事象は経皮的肝癌焼灼術によるものであり，治験薬との因果関係はなしと判断された．

高用量探索試験 (M0625) では, 2.5 mg 群に誤嚥が 1 例, 4 mg 群に発熱が 1 例で報告された [表 2.7.6.14-9，表 2.7.6.14-10]．2.5 mg 群で認められた誤嚥は，退院予定日に発現し，入院期間の延長が必要と判断されたため，重篤な有害事象として報告された．治験責任 (分担) 医師は，患者が高齢であること及び過去にも同様の事象の発現経験があることから，治験薬との因果関係なしと判断した．また，投与開始 27 日目 (投与終了 22 日目) に発現しており，本剤投与と有害事象との間の時間的関連性は低いと考えられる．4 mg 群で認められた発熱は，投与開始 12 日目 (投与終了 6 日目) に実施した経皮的肝癌焼灼術後に発現し，退院予定日になっても継続しており，入院期間の延長が必要と判断されたため，重篤な有害事象として報告された．治験責任 (分担) 医師は，経皮的肝癌焼灼術によるものであり，治験薬との因果関係はなしと判断した．

用量設定試験 (M0626) では，2 mg 群に肝細胞癌が 2 例，出血性びらん性胃炎が 1 例，3 mg 群に洞不全症候群及び切開部位出血が 1 例, プラセボ群では膝蓋骨骨折が 1 例で報告された [表 2.7.6.15-11，表 2.7.6.15-12，表 2.7.6.15-13，表 2.7.6.15-14，表 2.7.6.15-15]．いずれも，治験責任 (分担) 医師は治験薬との因果関係はなしと判断した．本剤の投与群で認められた事象で因果関係が否定された理由は，以下の通りであった．

- 肝細胞癌の 2 件 (9CE002，9FU003) : いずれも治験薬投与開始前の画像でも認められていた病変であったため
- 出血性びらん性胃炎 (9CE004) : 上気道炎の咳嗽によるもの
- 洞不全症候群 (9LC001) : 以前にふらつきや失神の経験があった患者であり，スクリーニング時の心電図検査で完全右脚ブロックの所見が認められていたことから，被験者に心疾患の素因があったことによるもの
- 切開部位出血 (9LC001) : 洞不全症候群の治療のためのペースメーカー埋め込み創部の出血であるため

また，出血性びらん性胃炎は，投与開始 29 日目 (投与終了 24 日目) に発現しており，本剤投与と有害事象との間の時間的関連性は低いと考えられる．

検証試験 (M0631) では，3 mg 群で門脈血栓症が 1 例，プラセボ群では蕁麻疹，喘息，食道静脈瘤出血，術後発熱，胸水が各 1 例報告された [表 2.7.6.16-12，表 2.7.6.16-13，表 2.7.6.16-14，表 2.7.6.16-15，表 2.7.6.16-16，表 2.7.6.16-17]．治験責任 (分担) 医師は，3 mg 群の門脈血栓症以外は，治験薬との因果関係はなしと判断した．

表 2.7.4.2-7　死亡以外の重篤な有害事象一覧 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験)

試験番号/投与群	患者番号	年齢/性別	基本語(記載名)	発現までの日数(日) [a]	持続時間(日) [b]	重症度/因果関係/重篤区分	治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰
M0623 2 mg	7DB001	74 女	肝梗塞 (fever caused by hepatic infarction after RFA)	9 術後	9	中等度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
			術後発熱 (fever caused by hepatic infarction after RFA)	9 術後	9	中等度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
M0625 2.5 mg	6EB001	76 男	誤嚥 (aspiration)	27 術後	15	中等度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
M0625 4 mg	6DB001	72 男	発熱 (Fever)	13 術後	12	中等度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
M0626 2 mg	9CE002	61 女	肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma)	14 術後	20	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 軽快
	9CE004	80 女	出血性びらん性胃炎 (acute hemorrhagic gastric erosion)	29 術後	15	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
	9FU003	68 女	肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma)	22 術後	7	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 軽快
M0626 3 mg	9LC001	72 男	洞不全症候群 (Sick sinus syndrome)	9 術後	8	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
			切開部位出血 (postoperative bleeding at the pacemaker implantation site)	26 術後	10	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
M0626 プラセボ	9FE002	73 男	膝蓋骨骨折 (Left patella fracture)	3 術前	133	高度 関連なし 重篤	投与量変更せず あり 軽快
M0631 3 mg	2MB001	71 女	門脈血栓症 (Portal vein thrombosis)	14 術後	72	高度 おそらく関連あり 重篤	非該当 あり 回復
M0631 プラセボ	2CC003	67 男	蕁麻疹 (urticaria)	25 術後	3	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
	2GE001	88 女	喘息 (aggravated asthma)	19 術後	13	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
	2HL003	60 男	食道静脈瘤出血 (Esophageal varices ruptured)	21 術後	14	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
	2MF001	72 男	術後発熱 (Postoperative fever)	12 術後	22	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
			胸水 (Aggravation of pleural effusion)	17 術後	17	高度 関連なし 重篤	非該当 あり 軽快

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 転帰日 − 発現日 + 1 とする.
MedDRA version 17.0.

表 2.7.4.2-8　死亡以外の重篤な有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象		副作用	
	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	3 mg N=64 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	2 (3.1)	5 (7.9)	1 (1.6)	0
心臓障害	1 (1.6)	0	0	0
洞不全症候群	1 (1.6)	0	0	0
胃腸障害	0	1 (1.6)	0	0
食道静脈瘤出血	0	1 (1.6)	0	0
肝胆道系障害	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
門脈血栓症	1 (1.6)	0	1 (1.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.6)	2 (3.2)	0	0
膝蓋骨骨折	0	1 (1.6)	0	0
術後発熱	0	1 (1.6)	0	0
切開部位出血	1 (1.6)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (3.2)	0	0
喘息	0	1 (1.6)	0	0
胸水	0	1 (1.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.6)	0	0
蕁麻疹	0	1 (1.6)	0	0

表 2.7.4.2-9　死亡以外の重篤な有害事象及び副作用 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

器官別大分類 基本語	有害事象					副作用				
	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	0	5 (12.8)	2 (2.5)	1 (4.3)	5 (7.9)	0	0	1 (1.3)	0	0
心臓障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
洞不全症候群	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
発熱	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	1 (2.6)	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
肝梗塞	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	1 (1.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (2.6)	1 (1.3)	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
術後発熱	0	1 (2.6)	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
膝蓋骨骨折	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
切開部位出血	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝細胞癌	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.6)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
誤嚥	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
喘息	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
胸水	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，有害事象による投与中止例はなかった．

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し，かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象のうち，臨床検査値異常に関連する事象は，アスパラギン酸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，及び血中ビリルビン増加であった (表 2.7.4.2-2)．本剤の肝胆道系への影響は 2.7.4.2.1.5.6 項で述べる．

2.7.4.2.1.5 器官別又は症候群別の有害事象の解析

2.7.4.2.1.5.1 器官別大分類

有害事象及び副作用の器官別大分類別発現頻度を表 2.7.4.2-10 (比較対照試験併合) 及び表

2.7.4.2-11 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

比較対照試験併合の 3 mg 群では，心臓障害，肝胆道系障害，傷害，中毒および処置合併症，筋肉骨格系および結合組織障害，精神障害，皮膚および皮下組織障害が，プラセボ群よりも発現頻度が高かったが，プラセボ群に対する相対リスクは最大でも 2.95 (肝胆道系障害) であったこと (肝胆道系障害以外はすべて 2 未満)，相対リスクの 95%信頼区間の下限はいずれも 1 未満であったことから，3 mg 群とプラセボ群との間で発現頻度が大きく異なる傾向は認められなかった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．プラセボ群に対する相対リスクが最も高かった肝胆道系障害の事象に関しては，2.7.4.2.1.5.6 項で述べる.

なお，比較対照試験併合で，3 mg 群でプラセボ群よりも 2 倍以上発現頻度が高かった肝胆道系障害は，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同様に，3 mg 群でプラセボ群よりも 2 倍以上高かった．しかし，用量設定試験 (M0626) の 2～4 mg の用量範囲では用量増加に伴って発現頻度が上昇する傾向は認められなかった [表 2.7.6.15-8].

表 2.7.4.2-10　有害事象及び副作用の器官別大分類別発現頻度 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)	副作用 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)
全体	61 (95.3)	63 (100.0)	0.95 (0.90, 1.01)	7 (10.9)	1 (1.6)	6.89 (0.87, 54.40)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	2 (3.2)	0.49 (0.05, 5.29)	0	0	---
心臓障害	4 (6.3)	3 (4.8)	1.31 (0.31, 5.63)	0	0	---
眼障害	0	1 (1.6)	---	0	0	---
胃腸障害	14 (21.9)	22 (34.9)	0.63 (0.35, 1.11)	2 (3.1)	0	---
一般・全身障害および投与部位の状態	13 (20.3)	13 (20.6)	0.98 (0.50, 1.95)	3 (4.7)	1 (1.6)	2.95 (0.32, 27.64)
肝胆道系障害	3 (4.7)	1 (1.6)	2.95 (0.32, 27.64)	1 (1.6)	0	---
感染症および寄生虫症	7 (10.9)	10 (15.9)	0.69 (0.28, 1.70)	0	0	---
傷害、中毒および処置合併症	57 (89.1)	52 (82.5)	1.08 (0.94, 1.24)	0	0	---
臨床検査	31 (48.4)	38 (60.3)	0.80 (0.58, 1.11)	1 (1.6)	0	---
代謝および栄養障害	3 (4.7)	5 (7.9)	0.59 (0.15, 2.37)	0	0	---
筋骨格系および結合組織障害	6 (9.4)	5 (7.9)	1.18 (0.38, 3.67)	0	0	---
神経系障害	3 (4.7)	5 (7.9)	0.59 (0.15, 2.37)	1 (1.6)	0	---
精神障害	6 (9.4)	5 (7.9)	1.18 (0.38, 3.67)	0	0	---
腎および尿路障害	1 (1.6)	4 (6.3)	0.25 (0.03, 2.14)	0	0	---
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0.98 (0.06, 15.40)	0	0	---
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (10.9)	18 (28.6)	0.38 (0.17, 0.85)	0	0	---
皮膚および皮下組織障害	12 (18.8)	10 (15.9)	1.18 (0.55, 2.54)	1 (1.6)	0	---
血管障害	1 (1.6)	1 (1.6)	0.98 (0.06, 15.40)	0	0	---

[出典：表 2.7.4.7-5]

表 2.7.4.2-11　有害事象及び副作用の器官別大分類別発現頻度 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

器官別大分類 基本語	有害事象					副作用				
	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	16 (100.0)	38 (97.4)	76 (96.2)	22 (95.7)	63 (100.0)	3 (18.8)	7 (17.9)	8 (10.1)	3 (13.0)	1 (1.6)
血液およびリンパ系障害	1 (6.3)	1 (2.6)	3 (3.8)	1 (4.3)	2 (3.2)	0	0	0	0	0
心臓障害	3 (18.8)	1 (2.6)	5 (6.3)	4 (17.4)	3 (4.8)	0	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	1 (4.3)	0
眼障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
胃腸障害	12 (75.0)	25 (64.1)	18 (22.8)	9 (39.1)	22 (34.9)	0	0	2 (2.5)	1 (4.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	10 (62.5)	24 (61.5)	18 (22.8)	9 (39.1)	13 (20.6)	1 (6.3)	1 (2.6)	4 (5.1)	0	1 (1.6)
肝胆道系障害	0	3 (7.7)	4 (5.1)	1 (4.3)	1 (1.6)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (4.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	5 (12.8)	8 (10.1)	0	10 (15.9)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	4 (25.0)	25 (64.1)	67 (84.8)	18 (78.3)	52 (82.5)	0	0	0	0	0
臨床検査	14 (87.5)	35 (89.7)	41 (51.9)	19 (82.6)	38 (60.3)	2 (12.5)	4 (10.3)	1 (1.3)	0	0
代謝および栄養障害	2 (12.5)	4 (10.3)	6 (7.6)	2 (8.7)	5 (7.9)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (18.8)	9 (23.1)	10 (12.7)	6 (26.1)	5 (7.9)	0	1 (2.6)	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	8 (20.5)	5 (6.3)	4 (17.4)	5 (7.9)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	0	0
精神障害	0	4 (10.3)	6 (7.6)	5 (21.7)	5 (7.9)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.3)	1 (2.6)	1 (1.3)	0	4 (6.3)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (37.5)	8 (20.5)	10 (12.7)	4 (17.4)	18 (28.6)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (12.5)	6 (15.4)	15 (19.0)	6 (26.1)	10 (15.9)	1 (6.3)	1 (2.6)	1 (1.3)	0	0
血管障害	3 (18.8)	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0

[出典：表 2.7.4.7-6]

2.7.4.2.1.5.2 出血に関連する有害事象

出血に関連する有害事象及び副作用 (MedDRA 標準検索式「出血関連用語 (臨床検査用語を除く)」の階層に属する事象) を表 2.7.4.2-12 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.2-13 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

比較対照試験併合では，出血に関連する有害事象は 3 mg 群 18.8% (12/64 例) 及びプラセボ群 33.3% (21/63 例) であり，3 mg 群の発現頻度はプラセボ群よりも低かった．認められた事象のうち，処置による出血，皮下出血，及び紫斑は 3 mg 群の発現頻度がプラセボ群よりも高かったが，その他の事象はすべて 3 mg 群の発現頻度はプラセボ群よりも低かった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同じ傾向が認められた．

3 mg 群の発現頻度がプラセボ群よりも高かった処置による出血，皮下出血及び紫斑が認められた患者の血小板推移を表 2.7.4.2-14，表 2.7.4.2-15，及び表 2.7.4.2-16 に示す．処置による出

血はすべて後観察期かつ術後に発現した事象であり，治験責任（分担）医師は観血的侵襲術によるものと判断した事象である．また，発現日までの血小板数推移からは投与終了後の一過性の血小板減少も認められなかった．皮下出血のうち治療期中に発現した事象（M0625 試験の 3 mg の 1 例，M0626 試験の 3 mg 及び 4 mg 群の各 1 例）は投与開始 2～5 日目に発現したが，本剤投与を中止することなく回復した．本剤の投与群で後観察期中に皮下出血が発現した患者では，発現日までの血小板数推移からは投与終了後の一過性の血小板減少は認められなかった．紫斑のうち治療期中に発現した事象（M0625 試験の 2.5 mg 及び M0631 試験の 3 mg 群の各 1 例）は投与開始 1～5 日目に発現したが，本剤投与を中止することなく回復した．本剤の投与群で後観察期中に紫斑が発現した患者では，発現日までの血小板数推移からは投与終了後の一過性の血小板減少は認められなかった．以上のことから，処置による出血，皮下出血及び紫斑のいずれも本剤による影響は低いと考えられる．

出血に関連する副作用は 3 mg 群及びプラセボ群のいずれでも認められなかった．

比較対照試験では，観血的侵襲術直前の血小板数が 5 万/μL 未満の場合に必ず血小板輸血を実施するとした判断基準を設定し，それ以外では，出血に関連する有害事象が発現した場合のみ使用可としていた．出血に関連した有害事象発現によって血小板輸血を実施した患者は，用量探索試験（M0623）の 0.5 mg 群の 1 例（重篤な有害事象の血胸のため，10 単位輸血），用量設定試験（M0626）の 3 mg 群の 1 例（重篤な有害事象の切開部位出血のため，20 単位輸血），検証試験（M0631）のプラセボ群の 1 例（重篤な有害事象の食道静脈瘤出血のため，10 単位輸血）であり，投与群間で偏りは認められなかった．

表 2.7.4.2-12 出血に関連する有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象 3 mg N=64 n (%)	有害事象 プラセボ N=63 n (%)	有害事象 相対リスク (95%信頼区間)	副作用 3 mg N=64 n (%)	副作用 プラセボ N=63 n (%)	副作用 相対リスク (95%信頼区間)
全体	12 (18.8)	21 (33.3)	0.56 (0.30, 1.04)	0	0	---
胃腸障害	0	6 (9.5)	---	0	0	---
歯肉出血	0	3 (4.8)	---	0	0	---
血便排泄	0	1 (1.6)	---	0	0	---
食道静脈瘤出血	0	1 (1.6)	---	0	0	---
舌血腫	0	1 (1.6)	---	0	0	---
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (3.2)	---	0	0	---
注射部位出血	0	2 (3.2)	---	0	0	---
傷害、中毒および処置合併症	9 (14.1)	9 (14.3)	0.98 (0.42, 2.32)	0	0	---
処置による出血	5 (7.8)	2 (3.2)	2.46 (0.50, 12.22)	0	0	---
処置後出血	2 (3.1)	3 (4.8)	0.66 (0.11, 3.80)	0	0	---
挫傷	0	2 (3.2)	---	0	0	---
切開部位出血	1 (1.6)	1 (1.6)	0.98 (0.06, 15.40)	0	0	---
処置後挫傷	1 (1.6)	1 (1.6)	0.98 (0.06, 15.40)	0	0	---
腎および尿路障害	0	1 (1.6)	---	0	0	---
血尿	0	1 (1.6)	---	0	0	---
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.6)	8 (12.7)	0.12 (0.02, 0.96)	0	0	---
鼻出血	1 (1.6)	7 (11.1)	0.14 (0.02, 1.11)	0	0	---
喀血	0	1 (1.6)	---	0	0	---
皮膚および皮下組織障害	4 (6.3)	2 (3.2)	1.97 (0.37, 10.37)	0	0	---
皮下出血	3 (4.7)	1 (1.6)	2.95 (0.32, 27.64)	0	0	---
紫斑	2 (3.1)	0	---	0	0	---
点状出血	0	1 (1.6)	---	0	0	---
血管障害	0	1 (1.6)	---	0	0	---
血腫	0	1 (1.6)	---	0	0	---

表 2.7.4.2-13　出血に関連する有害事象及び副作用 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験 全体)

器官別大分類 基本語	有害事象					副作用				
	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
全体	8 (50.0)	10 (25.6)	19 (24.1)	6 (26.1)	21 (33.3)	0	0	0	0	0
眼障害	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
結膜出血	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	3 (18.8)	4 (10.3)	2 (2.5)	1 (4.3)	6 (9.5)	0	0	0	0	0
歯肉出血	0	2 (5.1)	1 (1.3)	0	3 (4.8)	0	0	0	0	0
血便排泄	0	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (4.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0
腹腔内出血	2 (12.5)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
舌血腫	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
出血性びらん性胃炎	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (12.5)	2 (5.1)	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
注射部位出血	1 (6.3)	0	0	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
穿刺部位出血	1 (6.3)	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
血性胆汁	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	6 (15.4)	14 (17.7)	4 (17.4)	9 (14.3)	0	0	0	0	0
処置後出血	0	2 (5.1)	3 (3.8)	3 (13.0)	3 (4.8)	0	0	0	0	0
処置による出血	0	0	6 (7.6)	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
挫傷	1 (6.3)	2 (5.1)	1 (1.3)	0	2 (3.2)	0	0	0	0	0
処置後挫傷	0	1 (2.6)	2 (2.5)	1 (4.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0
切開部位出血	0	0	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
処置後血腫	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
外傷性血胸	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中血陽性	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血尿	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (18.8)	2 (5.1)	2 (2.5)	1 (4.3)	8 (12.7)	0	0	0	0	0
鼻出血	2 (12.5)	2 (5.1)	2 (2.5)	1 (4.3)	7 (11.1)	0	0	0	0	0
喀血	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血胸	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.6)	5 (6.3)	2 (8.7)	2 (3.2)	0	0	0	0	0
皮下出血	0	0	4 (5.1)	1 (4.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0
紫斑	0	1 (2.6)	2 (2.5)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
点状出血	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0
血腫	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-14　処置による出血が認められた患者での発現後の血小板推移 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

試験番号	用量設定試験 (M0626)			検証試験 (M0631)				血小板機能試験 (M061B)
投与群	3 mg	3 mg	プラセボ	3 mg	3 mg	3 mg	プラセボ	3 mg
患者番号	9CB001	9JL001	9JL004	2EL004	2JH003	2JM001	2NK002	5AC002
年齢/性別	76/女	70/男	72/男	72/女	59/女	75/女	65/女	83/女
Child pugh	A	A	A	A	A	A	B	A
治験薬投与日数	7	5	7	7	7	7	7	7
重症度 (転帰)	軽度 (回復)	中等度 (回復)	軽度 (回復)	中等度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (回復)
治験薬以外の処置 (有りの場合，処置の内容)	無	有 (焼灼止血)	無	無	無	有 (トロンビン)	無	有 (トロンビン)
発現日 (持続日数) [a]	9 (2), 13 (23)	18 (1)	21 (2)	12 (1)	19 (15)	11 (1)	9 (1)	8 (3)
発現時期 (治療期/後観察期)	後観察期	後観察期	後観察期	後観察期	後観察期	後観察期	後観察期	後観察期
侵襲術 (実施日 [a])	RFA (9)	RFA (11, 18)	RFA (11, 21)	RFA (12)	RFA (14, 21)	APC (11)	EVL (9)	EVL (13)
血小板輸血 (有りの場合，実施日 [a])	無	無	有 (11, 21)	有 (12)	有 (14, 21)	無	有 (9)	無
発現日までの実測日別血小板数 (万/μL)[a][b]								
ベースライン	3.6	4.9	4.9	4.4	2.6	4.2	2.3	4.0
Day 5	4.4	6.4	4.4	4.3	2.4	5.5	2.7	5.1
Day 6	4	6.9	5	4.4	2.6	4.3	2.8	5.4
Day 7	4.4	6	4.7	4.8	3.3	5.7	2.4	6.7
Day 8	6	5.8	4.2	4.7	3.4	5.7	2.4	8.6
Day 9	—	—	—	—	3.5	—	2.4	
							2.2 (輸血直後)	
Day 10	6.5	—	4.3	—	—	—		
Day 11	—	7.1	5.7(輸血直後)	4.4	—	8.6		
Day 12	6.3	5.9	5.3	6.7 (輸血直後)	4.7			
Day 13	—	—	5.1		4			
Day 14		6.3	4.7		5.5 (輸血直後)			
Day 15		—	—		4.8			
Day 16		—	—		3.9			
Day 17		—	—		—			
Day 18		7.1	—		—			
		5.8						
Day 19			4		—			
Day 20			—					
Day 21			—					

略語：アルゴンプラズマ凝固 (APC).
[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 発現日以降の行は網掛け.

表 2.7.4.2-15　皮下出血が認められた患者での発現前の血小板推移 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

試験番号	高用量探索試験 (M0625)	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)
投与群	3 mg	3 mg	3 mg	4 mg	プラセボ	3 mg
患者番号	6EE001	9FM002	9JL002	9FM001	9FT001	2JH003
年齢/性別	76/男	80/男	77/男	49/男	65/女	59/女
Child pugh	B	A	A	A	A	A
治験薬投与日数	7	7	5	7	7	7
重症度 (転帰)	軽度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (未回復)[c]	軽度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (回復)
治験薬以外の処置	無	無	無	無	無	無
発現日 (持続日数) [a]	5 (5)	2 (13)	16 (26)	3 (20)	36 (9)	28 (6)
発現時期 (治療期/後観察期)	治療期	治療期	後観察期	治療期	後観察期	後観察期
侵襲術 (実施日 [a])	RFA (9, 16)	RFA (13)	RFA (11)	RFA (11, 16)	RFA (11)	RFA (14, 21)
血小板輸血 (有りの場合，実施日 [a])	有 (9)	無	無	無	有 (11)	有 (14, 21)
発現日までの実測日別血小板数 (万/μL)[a][b]						
ベースライン	4.2	6.7	3.9	4.2	4.7	2.6
Day 3	4.2		—		—	—
Day 4	4		—		—	—
Day 5	2.8		5.8		4.8	2.4
Day 6			6		3.1	2.6
Day 7			7.2		3	3.3
Day 8			10.5		3.4	3.4
Day 9			—		—	3.5
Day 10			—		3.8	—
Day 11			12.7		4.1 (輸血直後)	—
Day 12			12.7		4.5	4.7
Day 13			—		3.6	4
Day 14			9.9		2.6	5.5 (輸血直後)
Day 15			—		—	4.8
Day 16					2.6	3.9
Day 17					—	—
Day 18					—	—
Day 19					—	—
Day 20					—	2.7
Day 21					—	2.7
Day 22					4.4	2.3
Day 23					—	2.1
Day 24					—	—
Day 25					—	—
Day 26					—	2.3
Day 27					—	—
Day 28					—	—
Day 29					2.3	
Day 30					—	
Day 31					—	
Day 32					—	
Day 33					—	
Day 34					—	
Day 35					—	
Day 36					1.7	

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 発現日以降の行は網掛け.
[c] インスリン注射によるものであること，軽度であることから，追跡不要と判断され，未回復のまま観察を終了.

表 2.7.4.2-16 紫斑が認められた患者での発現前の血小板推移 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

試験番号	高用量設定試験 (M0625)	用量設定試験 (M0626)	検証試験 (M0631)	
投与群	2.5 mg	4 mg	3 mg	3 mg
患者番号	6EJ001	9JH003	2HK001	2JH003
年齢/性別	73/女	58/男	73/女	59/女
Child pugh	B	B	B	A
治験薬投与日数	6	7	4	7
重症度 (転帰)	軽度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (回復)	軽度 (回復)
治験薬以外の処置 (有りの場合，処置の内容)	無	無	無	無
発現日 (持続日数) [a]	5 (4)	7 (29)	1 (25)	9 (25)
発現時期 (治療期/後観察期)	治療期	後観察期	治療期	後観察期
侵襲術 (実施日 [a])	RFA (12)	RFA (13, 20)	EVL (13)	RFA (14, 21)
血小板輸血 (有りの場合，実施日 [a])	無	有 (20)	無	有 (14, 21)
発現日までの実測日別血小板数 (万/μL)[a][b]				
ベースライン	3.8	3.5	3.8	2.6
Day 3	3.6	—		—
Day 4	3.9	—		—
Day 5	4.8	4.3		2.4
Day 6		4.2		2.6
Day 7		4.5		3.3
Day 8				3.4
Day 9				3.5

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 発現日以降の行は網掛け.

2.7.4.2.1.5.3 塞栓及び血栓に関連する有害事象

塞栓及び血栓に関連する有害事象及び副作用 (MedDRA 標準検索式「動脈の塞栓および血栓」,「静脈の塞栓および血栓」,「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓」の階層に属す有害事象) を表 2.7.4.2-17 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.2-18 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す.

比較対照試験併合では，塞栓及び血栓に関連する有害事象は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) であった．塞栓及び血栓に関連する副作用は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 0% (0/63 例) であった. 慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では，塞栓及び血栓に関連する有害事象は 1.5～2.5 mg 群 5.1% (2/39 例)，3 mg 群 1.3% (1/79 例)，4 mg 群 8.7% (2/23 例), プラセボ群 3.2% (2/63 例), 塞栓及び血栓に関連する副作用は 3 mg 群 1.3% (1/79 例) 及び 4 mg 群 8.7% (2/23 例) で認められた.

塞栓及び血栓に関連する有害事象の一覧を表 2.7.4.2-19 に示す．認められた事象は，用量探索試験 (M0623) で 2 mg 群に肝梗塞が 1 例，用量設定試験 (M0626) で 2 mg 群に肝梗塞及び門脈血栓症が各 1 例，4 mg 群に腸間膜静脈血栓症及び門脈血栓症が各 1 例，プラセボ群に腸間膜静脈血栓症が 1 例，検証試験 (M0631) で 3 mg 群に門脈血栓症が 1 例，プラセボ群に腸間膜静脈血栓症が 1 例であった．いずれの事象も中等度又は高度であった．用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群の肝梗塞及び門脈血栓症，4 mg 群の門脈血栓症，及び検証試験 (M0631) のプラセボ群

の腸間膜静脈血栓症は，門脈血流は維持されており通常診療の経過観察で問題ないと判断されたため未回復のまま観察終了となったが，後遺症等が残るような重症の自覚症状及び他覚所見はなかった．用量探索試験 (M0623) の 2 mg 群の肝梗塞の 1 例及び検証試験 (M0631) の 3 mg 群の門脈血栓症の 1 例が重篤であったが，その他の事象はすべて非重篤であった．治験薬との因果関係は，用量設定試験 (M0626) の 4 mg 群の腸間膜静脈血栓症及び門脈血栓症は関連あるかもしれない，検証試験 (M0631) の 3 mg 群の門脈血栓症はおそらく関連ありと判断された．その他は，治験薬との因果関係はなしと判断された．用量探索試験 (M0623) の 2 mg 群の肝梗塞は侵襲術 (経皮的 RFA) 直後に，用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群の肝梗塞は侵襲術 (経皮的 RFA) の 5 日後に発現したものであり，いずれも侵襲術に伴い発現したものとして治験薬との因果関係はなしと判断された [2.7.6.13.2 及び 2.7.6.15.2 項参照]．門脈系の血栓症 (門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症) は，門脈血栓の有無を評価するため観血的侵襲術実施後 3～10 日以内に行われた画像診断 (CT 又は MRI) によって認められたものであった [2.7.6.15.2 及び 2.7.6.16.2 項参照]．また，いずれも，門脈血流方向は求肝性に保たれており，外科的治療を要する事象ではなかった．これらの門脈系の血栓症を発現した患者の血小板推移を表 2.7.4.2-20 に示す．発現日までの最大血小板数は 5.4 万～12.7 万/μL，事象の発現直前の血小板数は 3.7 万～9.1 万/μL であり，過剰な血小板数の増加は認められなかった．

血小板数が 5 万/μL 未満に減少した慢性肝疾患患者の多くは，肝硬変にまで進展しており，血液凝固系の活性化，門脈血行の異常，門脈壁の性状の変化や門脈周囲からの炎症の波及等により門脈血栓が形成されやすい状態にある [1, 2]．そのため，門脈血栓は，肝硬変や原発性肝癌等の悪性腫瘍では発症リスクが高い事象として知られており，肝硬変患者の 10%～25%が門脈血栓を発症するという後向き (レトロスペクティブ) 研究の報告がある [2]．また，門脈血栓は，侵襲術によって術部周囲の炎症が惹起されることが引き金になって発症すると臨床経験的に考えられている．参考までに，本剤の類薬で過去に実施された侵襲術実施予定の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験で，実薬群の血栓塞栓性有害事象の発現頻度がプラセボ群と比較して高かったことから治験が中止されており [プラセボ群 1.4% (2/145 例) 及び実薬群 4.2% (6/143 例)]，この血栓塞栓性事象の殆どが門脈系の事象であった [門脈系の血栓事象は，プラセボ群 0.7% (1/145 例) 及び実薬群 4.2% (6/143 例)] [3]．しかし，本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，比較対照試験併合での門脈系の血栓症 (門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症) の発現頻度は，3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 3.2% (2/63 例) であり，本剤 3 mg 群とプラセボ群の発現頻度は同程度であった．

表 2.7.4.2-17 塞栓及び血栓に関連する有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)	副作用 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)
全体	1 (1.6)	2 (3.2)	0.49 (0.05, 5.29)	1 (1.6)	0	---
胃腸障害	0	2 (3.2)	---	0	0	---
腸間膜静脈血栓症	0	2 (3.2)	---	0	0	---
肝胆道系障害	1 (1.6)	0	---	1 (1.6)	0	---
門脈血栓症	1 (1.6)	0	---	1 (1.6)	0	---

表 2.7.4.2-18 塞栓及び血栓に関連する有害事象及び副作用 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

器官別大分類 基本語	有害事象 0.25～1 mg N=16 n (%)	 1.5～2.5 mg N=39 n (%)	 3 mg N=79 n (%)	 4 mg N=23 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	副作用 0.25～1 mg N=16 n (%)	 1.5～2.5 mg N=39 n (%)	 3 mg N=79 n (%)	 4 mg N=23 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)
全体	0	2 (5.1)	1 (1.3)	2 (8.7)	2 (3.2)	0	0	1 (1.3)	2 (8.7)	0
胃腸障害	0	0	0	1 (4.3)	2 (3.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
腸間膜静脈血栓症	0	0	0	1 (4.3)	2 (3.2)	0	0	0	1 (4.3)	0
肝胆道系障害	0	2 (5.1)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (4.3)	0
門脈血栓症	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (4.3)	0
肝梗塞	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0

表 2.7.4.2-19 塞栓及び血栓に関連する有害事象の一覧 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験)

試験番号/投与群	患者番号	年齢/性別	基本語(記載名)	発現までの日数 (日) [a]	持続時間 (日) [b]	重症度/因果関係/重篤区分	治験薬の処置/治験薬以外の処置/転帰
M0623 2 mg	7DB001	74 女	肝梗塞 (fever caused by hepatic infarction after RFA)	9 術後	9	中等度 関連なし 重篤	非該当 あり 回復
M0626 2 mg	9EH001	63 男	肝梗塞 (Hepatic infarction)	18 術後	17	高度 関連なし 非重篤	非該当 あり 未回復
			門脈血栓症 (Portal vein thrombosis)	18 術後	17	高度 関連なし 非重篤	非該当 あり 未回復
M0626 4 mg	9JA001	81 女	腸間膜静脈血栓症 (Superior mesenteric vein thrombosis)	14 術後	29	高度 関連あるかもしれない 非重篤	非該当 あり 回復
	9JE002	77 女	門脈血栓症 (Portal vein thrombosis)	18 術後	32	中等度 関連あるかもしれない 非重篤	非該当 なし 未回復
M0626 プラセボ	9CG001	70 男	腸間膜静脈血栓症 (Superior Mesenteric vein thrombosis)	19 術後	103	中等度 関連なし 非重篤	非該当 なし 回復
M0631 3 mg	2MB001	71 女	門脈血栓症 (Portal vein thrombosis)	14 術後	72	高度 おそらく関連あり 重篤	非該当 あり 回復
M0631 プラセボ	2CC002	55 男	腸間膜静脈血栓症 (Superior mesenteric vein thrombosis)	20 術後	23	中等度 関連なし 非重篤	非該当 なし 未回復

[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 転帰日 − 発現日 + 1 とする.
MedDRA version 17.0.

表 2.7.4.2-20　門脈系血栓症を発現した患者の侵襲術実施時期及び血小板数

試験番号	用量設定試験 (M0626)				検証試験 (M0631)	
投与群	2 mg	4 mg		プラセボ	3 mg	プラセボ
患者番号	9EH001	9JA001	9JE002	9CG001	2MB001	2CC002
事象名 (基本語)	門脈血栓症	腸間膜静脈血栓症	門脈血栓症	腸間膜静脈血栓症	門脈血栓症	腸間膜静脈血栓症
発現日 [a]	18	14	18	19	14	20
治験薬以外の処置有りの場合，処置の内容 (実施日数)	ダナパロイド (15)	ヘパリン (2), ワルファリン (29)	—	—	アンチトロンビン III (3), ワルファリン (継続)	—
侵襲術 (実施日 [a])	RFA (13)	TACE (8) RFA (11)	RFA 及び PEIT (13)	RFA (9, 16, 23)	TACE (10)	TACE (13)
血小板輸血 (有りの場合，実施日 [a])	有 (13)	無	無	有 (9, 16, 23)	無	有 (12)
発現日までの実測日別血小板数 (万/μL)[a][b][c]						
ベースライン	4.3	4.3	4.7	4.7	4.3	4.6
Day 5	4.4	4.7	4.9	4.3	4.3	4.8
Day 6	4.8	4.8	4.9	3.2	5.2	5.1
Day 7	4.9	4.8	6.7	3.5	5.8	4.7
Day 8	4.1	6.2	10.6	3.7	5.8	4.7
Day 9	4.5	5.8	—	4.1 (輸血前) 4.8 (輸血直後)	—	4.6
Day 10	—	—	—	4.1	—	—
Day 11	—	—	12.7	3.9	7.7	—
Day 12	4.1	7.4	—	2.4	7.4	4.7
Day 13	5.3 (輸血直後)	—	12.7	—	—	5.6 (輸血翌日)
Day 14	5.4	9.1	11	3.1	7.7	4.7
Day 15	5		—	—		—
Day 16	—		—	—		3
Day 17	3.7		—	6.2		—
Day 18			8.5			—
Day 19						—
Day 20						4.6

略語：経皮的エタノール注入療法 (PEIT).
[a] 投与開始日を 1 とする.
[b] 最高血小板数に下線.
[c] 発現日以降の行は網掛け.

2.7.4.2.1.5.4 骨髄に関連する有害事象

トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬は，骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があることが知られている [4, 5].

マウス TPO 受容体の膜貫通部位をヒト型に改変した TPO 受容体遺伝子をノックインしたマウス (TPOR-Ki/Shi マウス) を用いた骨髄毒性に関する予備試験で，高用量の本剤の 10 mg/kg/日及びエルトロンボパグの 40 mg/kg を 1 日 1 回投与後に骨髄のレチクリン線維が観察されたが，本剤 0.3 mg/kg/日では，そのような変化はみられなかった [2.6.6.9.5 項参照]. 海外 ITP 継続投与試験 (M0622) で，本剤を 321 日間投与後に中等度の骨髄レチクリン線維症が 1 例に認められた. しかし，本剤投与開始前に他の TPO 受容体アゴニストであるロミプロスチムも投与 (先行する M0621 試験の割付け 31 日前まで，120 日間必要時に投与) されていたため，本事象が本剤によるものかロミプロスチムによるものかは不明である (2.7.4.2.5 項参照). 慢性肝疾患による血小

板減少患者対象試験では，骨髄に関連する有害事象は報告されていない．

2.7.4.2.1.5.5 血液悪性腫瘍に関連する有害事象

TPO 受容体作動薬には，既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性があることが知られている [4, 5].

本剤の治験で，これまでに血液系の悪性腫瘍は認められていない．なお，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，造血器腫瘍や骨髄異形成症候群等の疾患を有する患者は治験から除外していた．

2.7.4.2.1.5.6 肝胆道系に関連する有害事象

非臨床試験では，ラット 1 ヵ月，イヌ 1 ヵ月及び 3 ヵ月反復投与毒性試験でアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇，イヌ 9 ヵ月反復投与毒性試験でもアラニンアミノトランスフェラーゼのわずかな上昇がみられたが，いずれも肝臓に病理組織学的変化は認められていない [2.6.6.3.1.1 項, 2.6.6.3.2.1 項, 2.6.6.3.2.2 項, 2.6.6.3.2.3 項参照]．また，イヌの 1 ヵ月反復投与毒性試験で胆嚢に粘膜固有層の水腫が，イヌ 9 ヵ月反復投与毒性試験でも胆嚢粘膜上皮内に軽度の空胞化が認められたが，いずれも生理的な適応範囲内の変化であり，毒性学的意義は低いと考えられる [2.6.6.9.1.4 項参照].

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-21 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.2-22 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象の発現頻度は, 比較対照試験併合では 3 mg 群 4.7% (3/64 例) 及びプラセボ群 1.6% (1/63 例) であり, 3 mg 群ではプラセボ群よりも高かった．しかし，認められた事象は，3 mg 群に各 1 例発現したのみであった．用量設定試験 (M0626) では，器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象全体の発現頻度は 2 mg 群 13.3% (2/15 例)，3 mg 群 0% (0/16 例)，4 mg 群 6.7% (1/15 例) であり，本剤の用量増加に伴って発現頻度が高くなる傾向は認められなかった [表 2.7.6.15-8]. 慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，用量設定試験 (M0626) と同様に，本剤の用量増加に伴って発現頻度が高くなる傾向は認められなかった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合で，器官別大分類が「肝胆道系障害」の副作用は，3 mg 群で門脈血栓症 1 例が認められた．他の用量群では，1.5～2.5 mg 群の肝機能異常 1 例，4 mg 群の門脈血栓症 1 例が認められた．なお，1.5～2.5 mg 群の肝機能異常は，肝機能障害に起因すると考えられるむくみが認められたため投与開始 8 日目 (投与終了 3 日目，かつ術前) に報告された事象であるが，当該患者の投与開始 8 日目の肝機能検査値は，ベースライン時よりも低下しており，肝機能検査値が増加したことによる事象ではなかった (表 2.7.4.2-23).

比較対照試験併合の 3 mg 群で 10%以上に発現し, かつプラセボ群よりも発現頻度が高かった事象のうち，臨床検査値異常に関連する事象として，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が 3 mg 群 32.8% (21/64 例) 及びプラセボ群 28.6% (18/63 例)，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 3 mg 群 21.9% (14/64 例) 及びプラセボ群 15.9% (10/63 例), 血中ビリルビン増加が 3 mg 群 12.5% (8/64 例) 及びプラセボ群 4.8% (3/63 例) に認められた (表 2.7.4.2-2)．しか

し，いずれも相対リスクの 95%信頼区間の下限は 1 未満であり，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加のプラセボ群に対する相対リスクは 2 未満と小さかった．これらの有害事象は，すべて，本剤の投与終了後 (後観察期) かつ観血的侵襲術実施後に発現していたこと (表 2.7.4.2-4 及び表 2.7.4.2-5), 比較対照試験 (M0626 及び M0631) でのこれらの検査値の観測時点別の要約統計量は，本剤の各用量群とプラセボ群との間で大きな違いはなかったことから [2.7.6.15.2 項, 2.7.6.16.2 項参照], 本剤投与による肝胆道系機能への影響は小さく，観血的侵襲術の実施による影響のほうが大きいと考えられる．

表 2.7.4.2-21　器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)	副作用 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)
肝胆道系障害	3 (4.7)	1 (1.6)	2.95 (0.32, 27.64)	1 (1.6)	0	---
肝機能異常	1 (1.6)	1 (1.6)	0.98 (0.06, 15.40)	0	0	---
肝障害	1 (1.6)	0	---	0	0	---
門脈血栓症	1 (1.6)	0	---	1 (1.6)	0	---

[出典：表 2.7.4.7-5]

表 2.7.4.2-22　器官別大分類が「肝胆道系障害」の有害事象及び副作用 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

器官別大分類 基本語	有害事象 0.25～ 1 mg N=16 n (%)	 1.5～ 2.5 mg N=39 n (%)	 3 mg N=79 n (%)	 4 mg N=23 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	副作用 0.25～ 1 mg N=16 n (%)	 1.5～ 2.5 mg N=39 n (%)	 3 mg N=79 n (%)	 4 mg N=23 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)
肝胆道系障害	0	3 (7.7)	4 (5.1)	1 (4.3)	1 (1.6)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (4.3)	0
肝機能異常	0	1 (2.6)	1 (1.3)	0	1 (1.6)	0	1 (2.6)	0	0	0
門脈血栓症	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	0	0	1 (1.3)	1 (4.3)	0
肝梗塞	0	2 (5.1)	0	0	0	0	0	0	0	0
胆石症	0	0	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
血性胆汁	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0

[出典：表 2.7.4.7-6]

表 2.7.4.2-23　用量設定試験 (M0626) の 2 mg 群の肝機能異常の肝機能値推移

試験番号/ 投与群	患者番号	年齢/ 性別	発現までの日数 (日) [a]	持続時間 (日) [b]	重症度/ 因果関係/ 重篤区分	治験薬の処置/ 治験薬以外の処置/ 転帰	実測日 [a]	AST (U/L)	ALT (U/L)	LDH (U/L)	GGT (U/L)	ALP (U/L)	T.Bil (mg/dL)
M0626 2 mg	9CE004	80/ 女	8 術前	64	中等度 おそらく関連 あり 非重篤	非該当 あり 軽快	−3 8 19 35	82 H 57 H 86 H 44 H	52 H 35 51 H 24	286 H 274 H 286 H 280 H	12 11 15 12	248 187 180 160	0.8 1.0 1.4 H 1.2 H

略語：高値 (H), アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST), アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT), 乳酸脱水素酵素 (LDH), γ-グルタミルトランスフェラーゼ (GGT), アルカリフォスファターゼ (ALP), 総ビリルビン (T.Bil).

[a] 投与開始日を 1 とする．

[b] 転帰日 − 発現日 + 1 とする．

個々の患者における本剤の肝臓への影響の程度を検討するため，各観測時点のアラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの増加程度をカテゴリー別に表 2.7.4.2-24 (比較対照試験併合) に示す．投与開始後に少なくとも 1 回アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超えた患者は 3 mg 群 18.8% (12/64 例) 及びプラセボ群 25.4% (16/63 例), このうち 5 倍を超えた患者は 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 11.1% (7/63 例)，更に 8 倍を超えた患者は 3 mg 群 0%及びプラセボ群 4.8% (3/63 例) で認められたが，いずれも 3 mg 群ではプラセボ群よりも少なかった．また，投与開始後に少なくとも 1 回アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 3 倍を超え，かつ血中ビリルビン増加を発現した患者は 3 mg 群 3.1% (2/64 例) 及びプラセボ群 1.6% (1/63 例) であり，3 mg 群とプラセボ群で同程度であった．

以上のことから，本剤投与開始後の肝機能検査値の増加が，本剤投与により増幅される傾向は認められなかったと考える．また，アラニンアミノトランスフェラーゼ又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが基準値上限の 8 倍を超えた患者が 3 mg 群で認められなかったことから，重篤な薬剤性の肝機能障害を起こす可能性も低いと考えられる．

表 2.7.4.2-24 各観測時点の肝機能系検査値の増加程度 (比較対照試験併合)

Criteria	Time Point [a]	3 mg N=64	プラセボ N=63
ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超	Baseline	0% (0/64)	1.6% (1/63)
	Day 8	0% (0/52)	0% (0/60)
	Day 14/17	0% (0/64)	4.8% (3/62)
	Day 35	0% (0/63)	0% (0/61)
	Any point	0% (0/64)	4.8% (3/63)
ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超	Baseline	0% (0/64)	1.6% (1/63)
	Day 8	0% (0/52)	0% (0/60)
	Day 14/17	1.6% (1/64)	9.7% (6/62)
	Day 35	0% (0/63)	3.3% (2/61)
	Any point	1.6% (1/64)	11.1% (7/63)
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超，かつ，T.Bil が基準値上限の 2 倍超	Baseline	0% (0/64)	0% (0/63)
	Day 8	0% (0/52)	0% (0/60)
	Day 14/17	3.1% (2/64)	1.6% (1/62)
	Day 35	0% (0/63)	0% (0/61)
	Any point	3.1% (2/64)	1.6% (1/63)
ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超	Baseline	4.7% (3/64)	3.2% (2/63)
	Day 8	3.8% (2/52)	0% (0/60)
	Day 14/17	17.2% (11/64)	24.2% (15/62)
	Day 35	1.6% (1/63)	6.6% (4/61)
	Any point	18.8% (12/64)	25.4% (16/63)

略語：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)，アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT)，総ビリルビン (T.Bil).

[a] 検証試験 (M0631) の観測時点は Baseline, Day 8, 14, 35，用量設定試験 (M0626) の観測時点は Baseline, Day 8, 17, 35 で実施．Any point は，ベースラインを除く投与後時点に対して評価.

2.7.4.2.1.5.7 腎に関連する有害事象

非臨床試験では，ラット 6 ヵ月反復投与毒性試験で腎糸球体の空胞化及び石灰沈着がみられた [2.6.6.3.1.2 項参照].

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での器官別大分類が「腎および尿路障害」の有害事象の全体の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 1.6% (1/64 例) 及びプラセボ群 6.3% (4/63 例)，慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合では 0.25～1 mg 群 6.3% (1/16 例)，1.5～2.5 mg 群 2.6% (1/39 例)，3 mg 群 1.3% (1/79 例)，4 mg 群 0% (0/23 例) 及びプラセボ群 6.3% (4/63 例) であり，本剤の投与群の発現頻度はプラセボ群よりも低かった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体で認められた事象は，プラセボ群では血尿 1 例，腎機能障害 1 例，排尿困難 1 例，及び頻尿 1 例が認められたものの，3 mg 群で認められた事象は尿閉 1 例のみであり，他の用量では，0.25～1 mg 群で血尿 1 例，1.5～2.5 mg 群で腎機能障害 1 例が認められたのみであった (表 2.7.4.7-6).

以上のことから，本剤による腎臓への安全性上の影響はないと考えられる．比較対照試験併合でも慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも，器官別大分類が「腎および尿路障害」の副作用はなかった.

2.7.4.2.1.5.8 中枢神経系に関連する有害事象

一般症状及び行動に関するラット非臨床試験で，軽度かつ一過性な所見ではあったものの，自発運動量の亢進が認められた [2.6.2.6.4 項参照].

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での器官別大分類が「神経系障害」の有害事象及び副作用の発現頻度を表 2.7.4.2-25 (比較対照試験併合) 及び表 2.7.4.2-26 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体) に示す．器官別大分類が「神経系障害」の全体の発現頻度は，比較対照試験併合では 3 mg 群 4.7% (3/64 例) 及びプラセボ群 7.9% (5/63 例) であり，3 mg 群ではプラセボ群よりも低かった．各事象でも，3 mg 群の発現頻度がプラセボ群と比較して大きく異なる傾向はなかった．慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合でも同様の傾向であった.

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体の併合で，器官別大分類が「神経系障害」の副作用は，1.5～2.5 mg 群及び 3 mg 群の各 1 例で認められた頭痛のみであった.

表 2.7.4.2-25 器官別大分類が「神経系障害」の有害事象及び副作用 (比較対照試験併合)

器官別大分類 基本語	有害事象 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)	副作用 3 mg N=64 n (%)	 プラセボ N=63 n (%)	 相対リスク (95%信頼区間)
神経系障害	3 (4.7)	5 (7.9)	0.59 (0.15, 2.37)	1 (1.6)	0	---
頭痛	2 (3.1)	4 (6.3)	0.49 (0.09, 2.59)	1 (1.6)	0	---
体位性めまい	0	1 (1.6)	---	0	0	---
傾眠	1 (1.6)	0	---	0	0	---
失神	1 (1.6)	0	---	0	0	---

[出典：表 2.7.4.7-5]

表 2.7.4.2-26　器官別大分類が「神経系障害」の有害事象及び副作用 (慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験全体)

器官別大分類 基本語	有害事象					副作用				
	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)	0.25～1 mg N=16 n (%)	1.5～2.5 mg N=39 n (%)	3 mg N=79 n (%)	4 mg N=23 n (%)	プラセボ N=63 n (%)
神経系障害	0	8 (20.5)	5 (6.3)	4 (17.4)	5 (7.9)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	0	0
頭痛	0	4 (10.3)	3 (3.8)	2 (8.7)	4 (6.3)	0	1 (2.6)	1 (1.3)	0	0
傾眠	0	1 (2.6)	1 (1.3)	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	0	1 (2.6)	0	1 (4.3)	0	0	0	0	0	0
体位性めまい	0	0	0	1 (4.3)	1 (1.6)	0	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
鎮静	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0
失神	0	0	1 (1.3)	0	0	0	0	0	0	0
睡眠の質低下	0	1 (2.6)	0	0	0	0	0	0	0	0

[出典：表 2.7.4.7-6]

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験での，死亡及びその他の重篤な有害事象に関する詳細な経緯は，用量探索試験 (M0623) に関しては 2.7.6.13 項 [表 2.7.6.13-9，表 2.7.6.13-10]，高用量探索試験 (M0625) に関しては 2.7.6.14 項 [表 2.7.6.14-9，表 2.7.6.14-10]，用量設定試験 (M0626) に関しては 2.7.6.15 項 [表 2.7.6.15-10，表 2.7.6.15-11，表 2.7.6.15-12，表 2.7.6.15-13，表 2.7.6.15-14，表 2.7.6.15-15]，検証試験 (M0631) に関しては 2.7.6.16 項 [表 2.7.6.16-12，表 2.7.6.16-13，表 2.7.6.16-14，表 2.7.6.16-15，表 2.7.6.16-16，表 2.7.6.16-17] に示す．

2.7.4.2.3 有害事象の解析 (健康成人)

国内単回投与試験 (M0611) では，1 mg 群で 16.7% (1/6 例)，2 mg 群で 16.7% (1/6 例)，4 mg 群で 0% (0/6 例)，10 mg 群で 66.7% (4/6 例)，25 mg 群 16.7% (1/6 例)，50 mg 群で 50.0% (3/6 例)，及びプラセボ群で 9.1% (1/11 例) に有害事象が発現した．発現した有害事象は血小板数増加，C-反応性蛋白増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，好酸球百分率増加，及び白血球数増加であり，すべて臨床検査値の異常変動であった．このうち，血中クレアチンホスホキナーゼ増加のみ治験薬との因果関係が否定された．発現した有害事象はすべて軽度であった [2.7.6.4.2 項参照]．

国内反復投与試験 (M0613) では，2 mg 群で 100.0% (6/6 例)，0.5 mg 群で 50.0% (3/6 例)，0.25 mg 群で 16.7% (1/6 例)，及びプラセボ群で 33.3% (2/6 例) に有害事象が発現した．発現した有害事象は，2 mg 群では血小板数増加が 6 例，0.5 mg 群では胃腸炎，血小板数増加及び血中コルチコトロピン増加がそれぞれ 1 例，0.25 mg 群ではアラニンアミノトランスフェラーゼ増加が 1 例，プラセボ群では節足動物刺傷，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加がそれぞれ 1 例であった．節足動物刺傷のみ治験薬との因果関係は否定された．発現した有害事象はすべて軽度であった．本剤の薬理作用による臨床検査値異常変動である血小板数増加は，いずれの試験でも本剤の用量増加に伴って発現頻度が上昇する

傾向がみられたが，その他の有害事象は本剤の用量増加に伴う発現頻度の上昇や異常値の変動幅の増大は認められなかった [2.7.6.5.2 項参照].

いずれの試験でも死亡，重篤な有害事象はみられず，発現した有害事象はすべて軽度であった．[2.7.6.4.2 項及び 2.7.6.5.2 項参照]

2.7.4.2.4 有害事象の解析 (肝機能障害患者)

海外肝機能障害患者薬物動態試験 (M0616) で，肝機能障害患者での安全性を評価した．18 歳以上 70 歳以下の健康成人，軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害患者に対して，本剤 0.75 mg の単回投与により評価した.

健康成人では 25.0% (2/8 例)，軽度肝機能障害患者では 25.0% (2/8 例)，中等度肝機能障害患者では 37.5% (3/8 例) に有害事象が発現した．発現した有害事象は，健康成人では扁桃炎，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中トリグリセリド増加，尿中血陽性，及び発疹が各 1 例，軽度肝機能障害患者では鼻咽頭炎及び胃酸過多が各 1 例，中等度肝機能障害患者では鼻咽頭炎，筋骨格系胸痛，四肢痛，及び頭痛が各 1 例であった．有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった．健康成人での発疹 1 件と中等度肝機能障害患者での頭痛 1 件は，治験薬との因果関係は関連あるかもしれない又はおそらく関連ありと判断されたが，残りの 10 件の有害事象は関連なしと判断された．死亡，重篤な有害事象及び高度な有害事象は認められなかった [2.7.6.9.2 項参照].

2.7.4.2.5 有害事象の解析 (慢性 ITP 患者)

海外 ITP 用量設定試験 (M0621) では，0.5 mg 群で 100.0% (5/5 例)，0.75 mg 群で 100.0% (5/5 例)，1 mg 群で 80.0% (4/5 例)，プラセボ群で 80.0% (4/5 例) に有害事象が発現した．各群の有害事象の発現頻度は投与群間で同程度であった．本剤群のみで 2 例以上に発現した有害事象は，挫傷，上気道感染，ほてり，血小板数減少であった．治験薬との因果関係が関連あるかもしれないと判断された有害事象は，0.5 mg 群で 1 例 (悪心)，1 mg 群で 2 例 (上腹部痛，筋骨格硬直及び四肢痛) 及びプラセボ群で 1 例 (不眠症) であった．その他の有害事象は関連なしと判断された [2.7.6.17.2 項参照].

海外 ITP 継続投与試験 (M0622) では，100.0% (19/19 例) に有害事象が発現した．20%以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎，疲労，咳嗽及び関節痛であった．治験薬との因果関係がおそらく関連ありと判断された有害事象は，骨髄レチクリン線維症 (1 例 1 件)で，関連あるかもしれないと判断された有害事象は 2 例 8 件認められ，心房細動 (1 例 1 件)，疲労 (1 例 2 件)，蕁麻疹 (1 例 1 件)，悪心 (1 例 1 件)，不眠症 (1 例 1 件)，紅斑 (1 例 1 件)，そう痒症 (1 例 1 件) であった．その他の有害事象は，関連なしと判断された [2.7.6.18.2 項参照].

海外 ITP 用量設定試験 (M0621) 及び海外 ITP 継続投与試験 (M0622) での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.2-27 に示す.

いずれの試験でも，死亡例はなかった．死亡以外の重篤な有害事象は，海外 ITP 用量設定試験 (M0621) で腎静脈血栓症が 1 mg 群に 1 例，海外 ITP 継続投与試験 (M0622) で血小板減少症，過量投与 (クロナゼパムの) 及び自殺念慮の 3 件が 1 例に報告された．このうち，腎静脈血栓症

は，未分化型結合組織病及びレイノー病を合併した患者で本剤の最終投与日の 7 日後に発現した (本剤の投与は 7 日間のみ)．発現時の血小板数は 5 万/μL 未満であった．本事象は，発現時の患者背景 (未分化型結合組織病) によるものとして治験薬との因果関係はなしと判断された．血小板減少症，過量投与 (クロナゼパムの) 及び自殺念慮は，いずれも中等度であり，治験薬との因果関係はなしと判断された [2.7.6.17.2 項及び 2.7.6.18.2 項参照].

骨髄に関連する有害事象として，中等度の骨髄レチクリン線維症が海外 ITP 継続投与試験 (M0622) で認められた．本事象は，骨髄生検前に末梢血塗沫標本での異常所見は認められていなかったが，本剤や他の TPO 受容体作動薬 (ロミプロスチム) が長期に投与されていた患者であったために治験責任 (分担) 医師の判断で自主的に本剤の最終投与 10 日前に実施された骨髄生検で認められた．レチクリンの評価は，4 段階評価でグレード 2 と判断された．本事象が診断された時点で，本剤は 321 日間投与 (先行する M0621 試験で 0.5 mg の 1 日 1 回 42 日間投与及び本試験で 0.5～2 mg の 1 日 1 回 279 日間投与) されていた．一方で，先行する M0621 試験の割付け 31 日前まで他の TPO 受容体作動薬が 120 日間必要時に投与されていた．M0621 試験開始前に骨髄生検を実施していなかったため，本事象が本剤によるものかロミプロスチムによるものかは不明である [2.7.6.18.2 項参照].

表 2.7.4.2-27　死亡以外の重篤な有害事象一覧 (慢性 ITP 患者)

試験番号 投与群	患者番号	年齢/ 性別	基本語 (記載名)	発現までの日数 (日) [a]	持続時間 (日) [b]	重症度/ 因果関係/ 重篤区分	治験薬の処置/ 転帰
M0621 1.0 mg	201-001	56 歳/ 女	腎静脈血栓症 (BILATERAL RENAL VEIN THROMBOSIS)	14	4	中等度 関連なし 重篤	非該当 - 回復
M0622 最終投与量 2.0 mg	207-009X	18 歳/ 女	血小板減少症 (WORSENING THROMBOCYTOPENIA)	133	7	中等度 関連なし 重篤	投与量変更せず - 回復
			過量投与 (OVERDOSE OF KLONOPIN)	139	8	中等度 関連なし 重篤	投与量変更せず - 回復
			自殺念慮 (SUICIDAL IDEATION)	204	Ongoing	中等度 関連なし 重篤	投与量変更せず - 軽快

[a] 投与開始日を 1 とする．
[b] 転帰日 − 発現日 + 1 とする．
MedDRA version 12.1.

[出典：添付資料 5.3.5.4-01，添付資料 5.3.5.4-02]

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 血小板数

本剤投与開始後の血小板数の推移は，2.7.3 項で示した [2.7.3.3.2.3 項参照].

本剤の類薬で過去に実施された侵襲術実施予定の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした臨床試験で，血小板数が 20 万/μL を超えることが血栓の発現リスクを高めると考察されていたが [3]，本剤の慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験では，血小板数が 20 万/μL を超

えた患者はいなかった [2.7.3.4.1 項参照]. 血小板数の過剰増加による血栓形成等のリスクを回避させるため，血小板数増加に基づく投与中止基準 [Day 5～7 (M0625 試験のみ Day 3～7) に，当日の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 以上となった場合に投与を中止] を設定しており，本中止基準に合致して投与を中止した患者は，比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群では 11 例であった (4 日間投与が 4 例，5 日間投与が 3 例，6 日間投与が 4 例) [2.7.3.3.1.3 項参照]. これらの患者の血小板数の最大値は 5.9 万～14.0 万/μL であり，血小板数が 20 万/μL を超えるような過剰な増加を示す患者はいなかった [2.7.3.3.3.3 項参照].

投与中止/終了後の一過性の血小板減少を検討するため，投与中止/終了後の最小血小板数を表 2.7.4.3-1 に示す. 投与終了/中止後にベースライン時の血小板数よりも下がった患者は，3 mg 群では 60.9% (39/64 例)，プラセボ群では 87.3% (55/63 例) であり，3 mg 群ではプラセボ群よりも少なかった.

表 2.7.4.3-1 投与中止/終了後の血小板数がベースライン値を下回った患者数 (比較対照試験)

投与群	投与日数	評価例数 [a]	投与終了後の血小板数がベースライン値を下回った患者数 (%) [b]
プラセボ	4	2	0 (0.0)
	7	61	55 (90.2)
2 mg	5	1	1 (100.0)
	6	2	0 (0.0)
	7	12	5 (41.7)
3 mg	4	4	2 (50.0)
	5	4	3 (75.0)
	6	4	0 (0.0)
	7	52	34 (65.4)
4 mg	4	1	0 (0.0)
	6	4	1 (25.0)
	7	10	4 (40.0)

[a] 血小板数増加に基づく投与中止基準に合致した中止例，並びにその他の理由による中止例も含む.
[b] 規定外データを除く.

2.7.4.3.2 血液学的検査 (血小板数以外)

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で測定された検査項目のうち Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) (Version 4.0) で Grade が定義された項目に関して，比較対照試験併合の 3 mg 群及びプラセボ群で Grade 2 以上に分類された患者の割合を表 2.7.4.7-16 に示す.

CTCAE で Grade 2 以上に分類された患者の割合 (比較対照試験併合) には，3 mg 群とプラセボ群とで大きな違いはなかった.

2.7.4.3.3 血液生化学的検査

2.7.4.3.3.1 肝胆道系検査

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で測定された検査項目のうち CTCAE (Version 4.0) で Grade が定義された項目に関して，比較対照試験併合の 3 mg 群及びプラセボ群で Grade 2 以上に分類された患者の割合を表 2.7.4.7-17 に示す.

CTCAE で Grade 2 以上に分類された患者の割合 (比較対照試験併合) には，3 mg 群とプラセ

ボ群とで大きな違いはなかった．本剤の肝機能への影響は 2.7.4.2.1.5.6 項で検討した．

2.7.4.3.3.2 腎機能系検査

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で測定された検査項目のうち CTCAE (Version 4.0) で Grade が定義された項目に関して，比較対照試験併合の 3 mg 群及びプラセボ群で Grade 2 以上に分類された患者の割合を表 2.7.4.7-18 に示す．

CTCAE で Grade 2 以上に分類された患者の割合 (比較対照試験併合) には，3 mg 群とプラセボ群とで大きな違いはなかった．本剤の腎機能への影響は 2.7.4.2.1.5.7 項で検討した．

2.7.4.3.3.3 電解質系検査

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で測定された検査項目のうち CTCAE (Version 4.0) で Grade が定義された項目に関して，比較対照試験併合の 3 mg 群及びプラセボ群で Grade 2 以上 (低ナトリウム血症のみ Grade 3 以上) に分類された患者の割合を表 2.7.4.7-19 に示す．

CTCAE で Grade 2 以上に分類された患者の割合 (比較対照試験併合) には，3 mg 群とプラセボ群とで大きな違いはなかった．

2.7.4.3.4 血液凝固・線溶系検査

ラット 1 ヵ月及び 6 ヵ月反復経口投与毒性試験では，血液凝固に関係する PT 及び APTT の延長が認められたが，認められた用量は，臨床用量 (3 mg/日) の患者での曝露量に対して 19 倍の安全域があった [2.6.6.9.1.2 項参照]．

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験で測定された検査項目のうち CTCAE (Version 4.0) で Grade が定義された項目に関して，比較対照試験 (M0626 及び M0631) の 3 mg 群及びプラセボ群で Grade 2 以上に分類された患者の割合を表 2.7.4.7-20 に示す．

CTCAE で Grade 2 以上に分類された患者の割合 (比較対照試験併合) は，活性化部分トロンボプラスチン時間延長及びフィブリノゲン減少に関しては 3 mg 群とプラセボ群とで大きな違いはなかった．PT-INR 増加に関しては，いずれの観測時点でも 3 mg 群でプラセボ群よりも割合が高かったが，ベースライン時から高かった．

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン (血圧，脈拍)

慢性肝疾患による血小板減少患者対象試験の用量探索試験 (M0623)，高用量探索試験 (M0625)，用量設定試験 (M0626)，検証試験 (M0631)，及び血小板機能試験 (M061B) の 5 試験で，血圧及び脈拍数が測定された．

非盲検試験 (M0623 及び M0625) 及び血小板機能試験 (M061B) では，いずれの群でも投与前からの臨床的に重要な変動は認められず，各投与群間でも明確な違いはなかった [2.7.6.12.2 項，2.7.6.13.2 項及び 2.7.6.14.2 項参照]．用量設定試験 (M0626) 及び検証試験 (M0631) で，3 mg 群とプラセボ群での変動に大きな違いはなかった [2.7.6.15.2 項及び 2.7.6.16.2 項参照]．

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 健康成人

国内 Thorough QT 試験 (M061D) で，健康成人を対象に本剤の 6 mg (臨床用量 3 mg の反復投与時の曝露量に相当) 及び 24 mg (臨床用量を超える用量) を単回投与した時の QT 間隔に対する影響について検討した結果，6 mg 群及び 24 mg 群では，いずれの評価時点でも QT 間隔に影響を与えなかった [2.7.6.11.2 項参照]．このことから，本剤は QT 間隔に影響を与えないと考えられる．

2.7.4.4.2.2 慢性肝疾患による血小板減少患者

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)，高用量探索試験 (M0625)，用量設定試験 (M0626)，検証試験 (M0631)，及び血小板機能試験 (M061B) の 5 試験で，心電図の正異判定が実施された．

いずれの試験でも，すべての群でも投与前と比較して投与後に心電図異常の頻度が高くなる傾向は認められなかった [2.7.6.12.2 項，2.7.6.13.2 項，2.7.6.14.2 項，2.7.6.15.2 項，及び 2.7.6.16.2 項参照]．

2.7.4.4.3 門脈血流方向

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)，高用量探索試験 (M0625)，用量設定試験 (M0626)，検証試験 (M0631)，及び血小板機能試験 (M061B) の 5 試験で，超音波ドプラで門脈血流方向が測定された．

門脈血流方向は，スクリーニングで遠肝性及びうっ滞の患者は除外するよう規定していたため，すべての被験者で求肝性であり，侵襲術実施後も血流方向が変化した被験者はいなかった [2.7.6.12.2 項，2.7.6.13.2 項，2.7.6.14.2 項，2.7.6.15.2 項，及び 2.7.6.16.2 項参照]．

2.7.4.4.4 脾臓の大きさ

検証試験 (M0631) では，画像診断 (CT 又は MRI) でスクリーニング時及び初回観血的侵襲術の 3～10 日後の 2 時点で，脾臓の大きさ (体積及び Spleen Index) が測定された．初回侵襲術前後の脾臓サイズを表 2.7.4.7-21 に示す．

脾臓の体積及び Spleen Index は，スクリーニング時から本剤投与後 (術後) の変化比は，3 mg 群とプラセボ群とで同程度であった．

2.7.4.4.5 血小板機能への影響

2.7.4.4.5.1 国内単回投与試験 (M0611)

国内単回投与試験 (M0611) で，単一のアゴニスト濃度 [アデノシン 2 リン酸 (ADP) 2 μM 及びコラーゲン 1 μg/mL] での簡易的な血小板凝集能検査を実施した．S-888711 の各投与群の血小板の最大凝集率の平均値及び異常判定の発現例数・発現率は，いずれの測定時点でもプラセボ群と同様の推移を示した [2.7.6.4.2 項参照]．

2.7.4.4.5.2 国内反復投与試験 (M0613)

国内反復投与試験 (M0613) で，単一のアゴニスト濃度 (ADP 2 μM 及びコラーゲン 1 μg/mL) での簡易的な血小板凝集能検査を実施した．個々の被験者の凝集曲線から，いずれの被験者にも 1 次凝集及び 2 次凝集が認められることが確認され，正常範囲内の凝集能であった [2.7.6.5.2 項参照].

2.7.4.4.5.3 血小板機能試験 (M061B)

血小板機能試験 (M061B) で，本剤 3 mg の 1 日 1 回最大 7 日間投与後の血小板機能を検討するため，検証試験 (M0631) での観血的侵襲術の実施時期である投与開始 9～14 日目に，血小板凝集能 (血小板凝集惹起物質である ADP 及びコラーゲンの複数濃度添加による最大凝集率及び 2 次凝集の有無), 血小板放出能 (血小板凝集惹起物質である ADP の非存在下又は存在下の血小板活性化の指標である P-セレクチンの発現率), 末梢血塗沫標本 (血小板の形態学的異常の有無) を検討した.

血小板凝集能検査では，ADP (1 μmol/L) 及び ADP (10 μmol/L)，コラーゲン (2 μg/mL) 及びコラーゲン (5 μg/mL) のいずれの惹起物質及びいずれの濃度の場合でも，本剤投与後の血小板に異常は認められず, 最大凝集率は本剤の投与前後で大きく変動する傾向は認められなかった．また，血小板放出能検査では，本剤投与後の血小板の P-セレクチンの発現率が惹起物質により誘発され，その程度は治験薬の投与前後で大きな変化はなかった．血小板の形態学的な正異判定の結果でも，本剤投与後に血小板の形態学的な異常が増える傾向はなかった．血小板数の増加は，投与開始 5～14 日目で増加が認められ，投与開始 14 日目で最高値を示した [2.7.6.12.2 項参照].

以上のことから，本剤投与によって造られた血小板の凝集能や血小板活性化能は投与前と大きな変動は無く，本剤が血小板機能に影響を及ぼすことはないと考えられる．

2.7.4.4.6 内分泌学的検査

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で共通して副腎への影響が認められており，副腎皮質束状帯肥大又は副腎皮質の脂肪滴減少が認められたことから，本剤が副腎の機能，特に内分泌に影響する可能性が考えられた [2.6.6.9.1.3 項参照].

非臨床試験で認められた副腎皮質に対する毒性を検討するために，健康成人を対象とした国内反復投与試験 (M0613) で，内分泌検査 [測定項目：副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)，血漿中アルドステロン，血漿中コルチゾール，尿中コルチゾール，尿中 17-ヒドロキシコルチコステロイド，17-ケトステロイド] を投与開始 1，8，15，21，28 日目に実施した．その結果，いずれの検査項目も平均値の推移は，各投与群間で大きな差はみられなかった．0.5 mg 群で 1 例のみ，投与開始 28 日目 (治験薬最終投与から 14 日後で，29 日間の入院期間最終日) に血中のコルチコトロピンである ACTH 値の上昇が認められ，有害事象 (血中コルチコトロピン増加) と判断された (因果関係は「関連あるかもしれない」) が，当該被験者のその他の内分泌検査項目は，血漿中コルチゾール値の軽度上昇のみであり，内分泌検査項目全体では血中コルチコトロピン増加を示す推移ではなかった [2.7.6.5.2 項参照]．このことから，この投与開始 28 日目の ACTH