有害事象は，0.25 mg 群で 5 例中 5 例 (100%) に 41 件，0.5 mg 群で 6 例中 6 例 (100%) に 41 件，1 mg 群で 5 例中 5 例 (100%) に 25 件，1.5 mg 群で 6 例中 6 例 (100%) に 63 件，2 mg 群で 12 例中 11 例 (91.7%) に 96 件であり，用量依存的に有害事象の重症度が上がる傾向は認められず，多くの有害事象は回復又は軽快した．治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった．

全体で 10%以上発現した有害事象は，発熱 (41.2%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 増加 (41.2%)，フィブリン D ダイマー増加 (35.3%)，穿刺部位疼痛 (32.4%)，アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加 (32.4%)，血圧上昇 (26.5%)，悪心 (23.5%)，酸素飽和度低下 (23.5%)，下痢 (20.6%)，処置による高血圧 (20.6%)，腹痛 (17.6%)，倦怠感 (17.6%)，筋骨格痛 (17.6%)，血中乳酸脱水素酵素増加 (14.7%)，フィブリン分解産物増加 (14.7%)，腹水 (11.8%)，白血球数減少 (11.8%) であった．いずれの事象でも用量の増加により発現率が上昇する傾向は認められなかった．

副作用は，0.25 mg 群で 5 例中 2 例 (40.0%) に 3 件，0.5 mg 群で 6 例中 1 例 (16.7%) に 1 件，1 mg 群で 5 例中 0 例 (0%)，1.5 mg 群で 6 例中 2 例 (33.3%) に 3 件，2 mg 群で 12 例中 0 例 (0%) であり，用量の増加により発現頻度が上昇する傾向は認められなかった．発現した副作用は，倦怠感，ALT 増加，AST 増加，血中フィブリノゲン減少，血中カリウム増加，白血球数減少，及び発疹が各 1 例であり，すべて回復又は軽快した．

表 2.7.6.13-7　有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12	Overall N=34
Patients with any AEs	5 (41) 100.0%	6 (41) 100.0%	5 (25) 100.0%	6 (63) 100.0%	11 (96) 91.7%	33 (266) 97.1%
血液およびリンパ系障害	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 貧血	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
心臓障害	2 (2) 40.0%	1 (1) 16.7%	0	0	0	3 (3) 8.8%
- 頻脈	2 (2) 40.0%	0	0	0	0	2 (2) 5.9%
- 心筋虚血	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
耳および迷路障害	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
- 回転性めまい	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
眼障害	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 結膜出血	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
胃腸障害	4 (6) 80.0%	5 (7) 83.3%	3 (4) 60.0%	4 (12) 66.7%	9 (14) 75.0%	25 (43) 73.5%
- 悪心	2 (2) 40.0%	2 (2) 33.3%	0	2 (3) 33.3%	2 (2) 16.7%	8 (9) 23.5%
- 下痢	2 (2) 40.0%	0	1 (1) 20.0%	2 (2) 33.3%	2 (2) 16.7%	7 (7) 20.6%
- 腹痛	0	2 (3)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	6 (8)

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12	Overall N=34
		33.3%	20.0%	16.7%	16.7%	17.6%
- 腹水	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	1 (2)	4 (5)
		16.7%	20.0%	16.7%	8.3%	11.8%
- 上腹部痛	1 (1)	0	0	2 (2)	0	3 (3)
	20.0%			33.3%		8.8%
- 嘔吐	0	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (3)
		16.7%	20.0%	16.7%		8.8%
- 腹部膨満	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)
					16.7%	5.9%
- 便秘	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)
					16.7%	5.9%
- 変色便	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 歯肉出血	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 痔出血	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	20.0%					2.9%
- 消化管浮腫	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5)	3 (8)	3 (3)	6 (16)	9 (14)	25 (46)
	80.0%	50.0%	60.0%	100.0%	75.0%	73.5%
- 発熱	2 (2)	2 (2)	2 (2)	4 (5)	4 (4)	14 (15)
	40.0%	33.3%	40.0%	66.7%	33.3%	41.2%
- 穿刺部位疼痛	1 (1)	1 (1)	0	4 (5)	5 (6)	11 (13)
	20.0%	16.7%		66.7%	41.7%	32.4%
- 倦怠感	2 (2)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	0	6 (6)
	40.0%	16.7%	20.0%	33.3%		17.6%
- 異常感	0	0	0	1 (1)	1 (1)	2 (2)
				16.7%	8.3%	5.9%
- 注射部位疼痛	0	1 (1)	0	1 (1)	0	2 (2)
		16.7%		16.7%		5.9%
- 穿刺部位出血	0	1 (1)	0	0	1 (1)	2 (2)
		16.7%			8.3%	5.9%
- 悪寒	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 熱感	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 注射部位出血	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
		16.7%				2.9%
- 浮腫	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
		16.7%				2.9%
- 注入部位紅斑	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 注入部位腫脹	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
肝胆道系障害	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 肝梗塞	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
感染症および寄生虫症	1 (1)	0	0	2 (2)	1 (1)	4 (4)
	20.0%			33.3%	8.3%	11.8%
- 胃腸炎	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 帯状疱疹	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 鼻咽頭炎	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 肺炎	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	20.0%					2.9%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12	Overall N=34
傷害、中毒および処置合併症	2 (2) 40.0%	1 (1) 16.7%	1 (2) 20.0%	2 (2) 33.3%	5 (8) 41.7%	11 (15) 32.4%
- 処置による高血圧	2 (2) 40.0%	0	1 (1) 20.0%	2 (2) 33.3%	2 (3) 16.7%	7 (8) 20.6%
- 挫傷	0	0	1 (1) 20.0%	0	2 (2) 16.7%	3 (3) 8.8%
- 処置合併症	0	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- 術後発熱	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
- 切開部位水疱	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
臨床検査	4 (14) 80.0%	5 (18) 83.3%	5 (12) 100.0%	6 (24) 100.0%	10 (40) 83.3%	30 (108) 88.2%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3) 60.0%	2 (2) 33.3%	3 (3) 60.0%	1 (1) 16.7%	5 (5) 41.7%	14 (14) 41.2%
- フィブリンDダイマー増加	2 (2) 40.0%	1 (1) 16.7%	1 (1) 20.0%	3 (3) 50.0%	5 (5) 41.7%	12 (12) 35.3%
- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2) 40.0%	2 (2) 33.3%	1 (1) 20.0%	1 (1) 16.7%	5 (5) 41.7%	11 (11) 32.4%
- 血圧上昇	1 (1) 20.0%	2 (2) 33.3%	1 (3) 20.0%	2 (3) 33.3%	3 (3) 25.0%	9 (12) 26.5%
- 酸素飽和度低下	1 (1) 20.0%	2 (2) 33.3%	0	2 (3) 33.3%	3 (3) 25.0%	8 (9) 23.5%
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1) 20.0%	1 (1) 16.7%	0	0	3 (3) 25.0%	5 (5) 14.7%
- フィブリン分解産物増加	1 (1) 20.0%	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 16.7%	2 (2) 16.7%	5 (5) 14.7%
- 白血球数減少	1 (1) 20.0%	2 (2) 33.3%	1 (1) 20.0%	0	0	4 (4) 11.8%
- 血中アルブミン減少	0	0	1 (1) 20.0%	1 (1) 16.7%	1 (1) 8.3%	3 (3) 8.8%
- 血圧低下	0	0	0	2 (2) 33.3%	1 (1) 8.3%	3 (3) 8.8%
- アンモニア増加	0	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- 血中カルシウム減少	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 20.0%	0	0	2 (2) 5.9%
- 血中フィブリノゲン減少	1 (1) 20.0%	0	0	1 (1) 16.7%	0	2 (2) 5.9%
- 血中カリウム増加	0	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- C一反応性蛋白増加	0	0	0	2 (2) 33.3%	0	2 (2) 5.9%
- ヘモグロビン減少	0	0	0	0	2 (2) 16.7%	2 (2) 5.9%
- 心拍数減少	0	0	1 (1) 20.0%	0	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- アンチトロンビンIII減少	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- 尿中ウロビリノーゲン増加	0	0	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- 抱合ビリルビン増加	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 血中ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
- 血中フィブリノゲン増加	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12	Overall N=34
	20.0%					2.9%
- 血中ブドウ糖減少	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 血中カリウム減少	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 血中ナトリウム減少	0	1 (1)	0	0	0	1 (1)
		16.7%				2.9%
- 尿中ブドウ糖陽性	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 尿中血陽性	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- プロテインC減少	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 総蛋白減少	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 尿中蛋白陽性	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
代謝および栄養障害	2 (2)	0	0	0	1 (1)	3 (3)
	40.0%				8.3%	8.8%
- 食欲減退	2 (2)	0	0	0	1 (1)	3 (3)
	40.0%				8.3%	8.8%
筋骨格系および結合組織障害	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (3)	3 (3)	8 (9)
	20.0%	16.7%	20.0%	33.3%	25.0%	23.5%
- 筋骨格痛	1 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (2)	1 (1)	6 (6)
	20.0%	16.7%	20.0%	33.3%	8.3%	17.6%
- 背部痛	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 側腹部痛	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 筋痙縮	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
神経系障害	0	0	0	2 (2)	3 (3)	5 (5)
				33.3%	25.0%	14.7%
- 頭痛	0	0	0	0	2 (2)	2 (2)
					16.7%	5.9%
- 鎮静	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
- 傾眠	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
					8.3%	2.9%
- 睡眠の質低下	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
精神障害	0	0	0	0	2 (3)	2 (3)
					16.7%	5.9%
- 不眠症	0	0	0	0	2 (3)	2 (3)
					16.7%	5.9%
腎および尿路障害	1 (1)	0	0	1 (1)	0	2 (2)
	20.0%			16.7%		5.9%
- 血尿	1 (1)	0	0	0	0	1 (1)
	20.0%					2.9%
- 腎機能障害	0	0	0	1 (1)	0	1 (1)
				16.7%		2.9%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3)	2 (2)	1 (1)	0	4 (6)	10 (12)
	60.0%	33.3%	20.0%		33.3%	29.4%
- 鼻出血	1 (1)	0	1 (1)	0	1 (1)	3 (3)
	20.0%		20.0%		8.3%	8.8%
- 胸水	0	0	0	0	3 (3)	3 (3)
					25.0%	8.8%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12	Overall N=34
- 無気肺	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 呼吸困難	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 胸腔内出血	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 呼吸抑制	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
- 胸水症	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 口腔咽頭痛	0	0	0	0	1 (1) 8.3%	1 (1) 2.9%
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 20.0%	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 8.3%	4 (4) 11.8%
- 発疹	1 (1) 20.0%	0	0	0	1 (1) 8.3%	2 (2) 5.9%
- そう痒症	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 全身性皮疹	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 2.9%
血管障害	2 (2) 40.0%	1 (1) 16.7%	2 (2) 40.0%	0	0	5 (5) 14.7%
- 高血圧	1 (1) 20.0%	0	1 (1) 20.0%	0	0	2 (2) 5.9%
- 腹腔内出血	0	1 (1) 16.7%	1 (1) 20.0%	0	0	2 (2) 5.9%
- 低血圧	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 14.3-1]

表 2.7.6.13-8　副作用の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 0.25 mg N=5	S-888711 0.5 mg N=6	S-888711 1 mg N=5	S-888711 1.5 mg N=6	S-888711 2 mg N=12	Overall N=34
Patients with any ADRs	2 (3) 40.0%	1 (1) 16.7%	0	2 (3) 33.3%	0	5 (7) 14.7%
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 倦怠感	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
臨床検査	1 (1) 20.0%	1 (1) 16.7%	0	2 (3) 33.3%	0	4 (5) 11.8%
- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 2.9%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 2.9%
- 血中フィブリノゲン減少	0	0	0	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 2.9%
- 血中カリウム増加	0	1 (1) 16.7%	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 白血球数減少	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%
- 発疹	1 (1) 20.0%	0	0	0	0	1 (1) 2.9%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 14.3-2]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 0.5 mg 及び 2 mg 群に各 1 例認められ，このうちの 0.5 mg 群の 1 例は死亡例であった．死亡例の詳細を表 2.7.6.13-9 に，その他の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.13-10 に示す．

0.5 mg 群で認められた重篤な有害事象は処置合併症及び胸腔内出血 (患者 ID：7ED001)，2 mg 群で発現した重篤な有害事象は肝梗塞及び術後発熱 (患者 ID：7DB001) であり，いずれも経皮的肝癌焼灼術手技によるものとして，治験担当医師によって治験薬との因果関係はなしと判断された．また，治験依頼者も同様に治験薬との因果関係はなしと判断した．

表 2.7.6.13-9　死亡例の詳細

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 0.5 mg	7ED001	78 Male	白血球数減少 (WBC Count decreased)	5	7	Severe Not related Non serious	Dose not changed No Recovered/resolved
			結膜出血 (Conjunctival hemorrhage)	8	28	Mild Not related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			処置合併症 (Pleural hemorrhage due to injury to intercostal artery)	11	25	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Fatal
			胸腔内出血 (Pleural hemorrhage due to injury to intercostal artery)	11	25	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Fatal
			心筋虚血 (myocardial ischemia)	12	3	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
[病歴] 低アルブミン血症，肝硬変，下肢浮腫，肝細胞癌，2 型糖尿病，胃潰瘍，高血圧，足白癬，爪白癬，慢性副鼻腔炎，花粉症，C 型慢性肝炎，腹水，陳旧性肺結核，変形性腰椎症，前立腺肥大症，ピリン系アレルギー，汎血球減少症							
[併用薬・併用療法]* ラシックス，アルダクトン A，ウルソ，リーバクト，フリバス OD，ルリコン液，ニゾラールクリーム，ミノフィット，アタラックス-P，アトロピン，ラセナゾリン，フェンタニル，アルブミナー5%，リドカイン，ソルアセト F，ソナゾイド							
[治験薬投与期間] 7 日間							
[経過] 投与開始日 (1 日目)　S-888711 投与開始. 4 日目　治験実施計画書に従い入院. 7 日目　S-888711 投与終了．血小板 $3.1\times10^4/\mu L$ 9 日目　左結膜出血にて眼科受診．血小板低値による出血で自然経過により消失すると判断. 11 日目　血小板 $2.6\times10^4/\mu L$ のため，血小板輸血 15 単位実施　$4.9\times10^4/\mu L$ にて経皮的ラジオ波焼灼術施行. 施行後，エコーにて血性胸水貯留確認. CT にて第 8 肋間，第 9 肋間レベルに動脈損傷による血管外漏出を認める. 呼吸状態悪化し挿管にて気道確保．緊急肝動脈塞栓術 (TAE) を実施. 右胸腔内ドレーン挿入．赤血球濃厚液 (RCC) 22 単位，新鮮凍結血漿 (FFP) 6 単位，濃厚血小板 (PC) 10 単位，アドナ注，トランサミン注. 被験者の状態から以降の治験継続は困難との判断により，以降の観察・検査中止. 12 日目　Hb 低下傾向にて RCC4 単位輸血. RCC12 単位，FFP4 単位，PC15 単位輸血. 再度血管造影，側副血行路からの出血否定できず第 7，9 肋間動脈に対して TAE 実施. 以降は貧血の進行を認めないが，ショック肝を疑う. 気管支吸引にて血性痰認める. 16 日目　T-bil 低下傾向，肝機能改善傾向. 17 日目　経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO_2) 安定せず．吸気中酸素濃度 (FiO_2)：40%～50% 18 日目　胸部 X 線撮影 (Xp) にて気胸，うっ血像あり．右胸腔ドレナージ+利尿薬投与継続. 21 日目　37℃前後の sub fever up 23 日目　胸部 Xp にて気胸消失も呼吸不全継続. 発作性心房細動と正常洞調律，心房性期外収縮を繰り返し発現，循環動態不良. 肝機能再び悪化傾向. 25 日目　胸部 Xp にて右上～中肺野に浸潤影 [晩期人工呼吸器関連肺炎 (VAP), 起炎菌不明]. FiO_2：						

	70%
26 日目	18 時ごろ　後鼻孔出血発現，MAP 加赤血球濃厚液 (MAP)，アドナ注，メロセルにて止血処置.
27 日目	気道内出血継続　播種性血管内凝固症候群 (DIC) による出血を疑う．MAP
29 日目	後鼻孔出血の止血確認. 肝機能悪化継続しており，肝不全は進行.
30 日目	吸引にて血性痰中等量回収. FFP，PC，ノイアート継続中.
35 日目	18 時 7 分　死亡確認.
[コメント] 穿刺時肋間動脈損傷による出血であり，治験薬との因果関係はないと判断する.	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 12.3-5]

表 2.7.6.13-10　その他の重篤な有害事象発現例の詳細

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
2 mg	7DB001	74 Female	腹痛 (abdominal pain)	1	1	Mild Not related Non serious	Dose not changed No Recovered/resolved
			口腔咽頭痛 (sore throat)	6	3	Mild Not related Non serious	Dose not changed No Recovered/resolved
			回転性めまい (vertigo)	9	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			腹痛 (abdominal pain)	9	9	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
			悪心 (nausea)	9	1	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			肝梗塞 (fever caused by hepatic infarction after RFA)	9	9	Moderate Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			術後発熱 (fever caused by hepatic infarction after RFA)	9	9	Moderate Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			処置による高血圧 (transient blood pressure elevation during the procedure)	9	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			筋骨格痛 [Shoulder pain (left)]	9	9	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
			胸水 [pleural effusion (right)]	10	19	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

	下痢 (diarrhoea)	14	14	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (elevated value of ALT)	14	15	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (elevated value of AST)	14	15	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	フィブリン D ダイマー増加 (elevated value of serum D-dimer)	14	15	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	フィブリン分解産物増加 (elevated value of serum FDP)	14	15	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
食道静脈瘤，肝細胞癌，高血圧，C 型肝硬変，膵嚢胞，低カリウム血症，足部白癬

[併用薬・併用療法]*
スローK 錠，強力ネオミノファーゲン C，フェンタニル注射剤，ウルソ，ソルデム 3A，ブドウ糖，ビタシミン注射剤，タイペラシリン注射用，硫酸アトロピン，キシロカイン，ブテナロック V 液，冷却，酸素吸入

[治験薬投与期間]
7 日間

[経過]

投与開始日 (1 日目)	治験薬投与開始 (Day 1)
7 日目	治験薬投与終了
9 日目	経皮的ラジオ波焼灼術施行
10 日目	クラビット錠 500 mg 内服開始.
	38.2℃の発熱を認めたため，インテバン坐剤 25 mg 1 個挿肛.
11 日目	クラビット錠 500 mg 投与終了．ソルデム 3A 輸液 500 mL 点滴開始.
12 日目	バクフォーゼ静注用 1 g　1 日 2 回　朝・夕より点滴開始.
13 日目	バクフォーゼ静注用 1 g　朝のみ点滴施行．夕よりメロペネム点滴静注用 0.5 g 開始.
14 日目	メロペネム点滴静注用 0.5 g 1 日 2 回　朝・夕点滴施行.
	ビオフェルミン配合散　3 g 1 日 3 回毎食後内服開始.
18 日目	退院

[コメント]
腹部 MRI にて経皮的ラジオ波焼灼術後の肝梗塞を確認しているため，ラジオ波凝固によるグリソン凝固の結果，発熱が生じたものと考えられる．治験薬との因果関係はない．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-01，表 12.3-6]

(C) 血栓及び出血に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式により血栓に関連する有害事象として，2 mg 群の肝梗塞 1 例が抽出されたが，本事象は，重篤な有害事象として報告された経皮的肝癌焼灼術による肝梗塞であり，血液凝固に起因する血栓として評価すべき事象ではなかった.

出血に関連する有害事象は，全体で 13 例 (38.2%) に 17 件発現した．内訳は，0.25 mg 群で 1 例 (20%)，0.5 mg 群で 4 例 (66.7%)，1 mg 群で 3 例 (60.0%)，1.5 mg 群で 2 例 (33.3%)，2 mg 群で 3 例 (25.0%) であり，全用量群で発現がみられたが，用量依存的な発現率の上昇は認められなかった.

(D)　臨床検査

臨床検査は，経皮的肝癌焼灼術の影響による変動以外に臨床的に重要な所見は認められなかった．

(E)　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン (血圧，脈拍) 及び心電図には臨床的に重要な所見は認められなかった．

(F)　門脈血栓及び門脈血流

本治験では，経皮的肝癌焼灼術施行後 3 日以内に画像診断で門脈血栓の有無を確認した．その結果，いずれの用量群でも，門脈血栓の発現は認められなかった．

経皮的肝癌焼灼術施行後の門脈血流は，すべての被験者で求肝性であり，血流方向が変化した被験者はいなかった．経皮的肝癌焼灼術施行後の門脈血流速も，ベースラインと比べて大きな変化は認められなかった．

2.7.6.13.3 結論

- 慢性肝疾患による血小板減少患者への経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を 0.25～2 mg の用量範囲で 1 日 1 回 7 日間投与した時，用量増加に伴い必要な血小板数増加を示すレスポンダーの割合は高くなる傾向が認められた．
- 0.25～2 mg の用量範囲で，S-888711 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大し，$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は用量に依存せずほぼ一定であった．
- 有害事象及び副作用の発現率や高度の有害事象の発現率が用量依存的に上昇する傾向は認められず，慢性肝疾患による血小板減少患者での 2 mg までの安全性に大きな問題はないことが確認された．

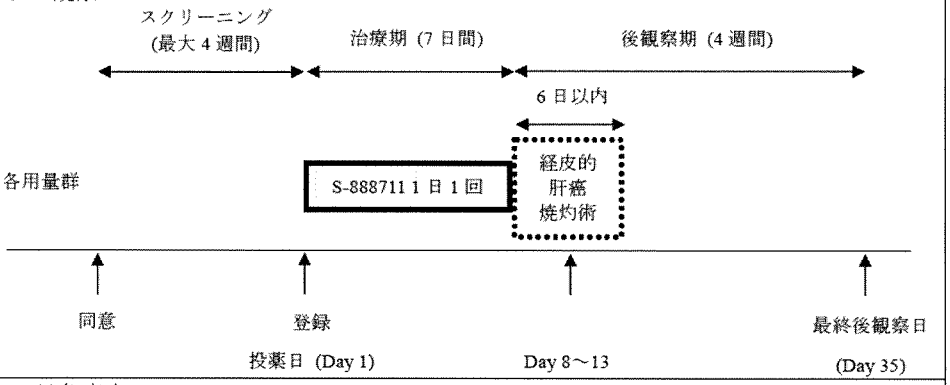
2.7.6.14 国内第 2 相高用量探索試験 (M0625)

[添付資料 5.3.5.1-02]

2.7.6.14.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.14-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.14-2 に示す.

表 2.7.6.14-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0625
目的	慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の安全性，薬物動態，及び有効性を確認する. 1. 主要目的 S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の安全性及び薬物動態を確認する. 2. 副次目的 1) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の血小板数の推移を検討する. 2) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の血小板輸血の有無を検討する.
治験デザイン	多施設共同，非盲検試験 2.5 mg 群 (Step 1) から開始し, Step 1 及び 3 mg 群 (Step 2) を検討した上で, Step 3 (3.5 mg) 又は Step 4 (4 mg) のどちらかへの移行を判断することとした. 最大 4 週間のスクリーニング期，7 日間の治療期，4 週間の後観察期で構成した. S-888711 を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し，投与開始 8 日目 (Day 8) の観察終了後，投与開始 13 日目 (Day 13) までの間に経皮的肝癌焼灼術を実施し，投与開始 35 日目 (Day 35) まで観察した. 
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 2. 選択基準 1) 同意取得時に 20 歳以上の男性又は女性患者 2) B 型又は C 型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者 3) 原発性肝癌に対し，経皮的肝癌焼灼術を予定している患者 4) スクリーニング時の血小板数が，5 万/μL 未満の患者 5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0～1 の患者 6) 投与開始 5 日目から 14 日目までの間，入院が可能な患者 3. 除外基準 1) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が，Child-Pugh 分類の C 4) 血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
症例数	目標例数：各用量群 6 例 (最大症例数は計 24 例) 登録/投与例数：21 例 (2.5 mg 群 6 例，3 mg 群 7 例，4 mg 群 8 例)
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠及び 2 mg 錠

投与方法	それぞれ以下の用量を 1 日 1 回経口投与した. 2.5 mg 群 (Step 1)　: S-888711 の 2 mg 錠 1 錠+0.25 mg 錠 2 錠 3 mg 群 (Step 2)　: S-888711 の 2 mg 錠 1 錠+0.25 mg 錠 4 錠 3.5 mg 群 (Step 3)　: S-888711 の 2 mg 錠 1 錠+0.25 mg 錠 6 錠 (投与せず) 4 mg 群 (Step 4)　: S-888711 の 2 mg 錠 2 錠
投与期間	7 日間 投与開始 3～7 日目 (Day 3～7) は，当日測定した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 以上となる場合は治験薬の投与を中止した.
血小板輸血の基準	血小板製剤は，登録以降，治験薬投与開始 8 日目 (Day 8) の観察時までは使用禁止とするが，Day 8 の観察終了後は，以下の基準に従い使用した．なお，使用の要否は Day 8 の観察時以降の血小板数で判断した. 1)　経皮的肝癌焼灼術前, かつ血小板数が 3 万/μL 未満の場合, 血小板製剤を使用する. 2)　経皮的肝癌焼灼術前，かつ血小板数が 3 万/μL 以上 5 万/μL 未満の場合，血小板製剤を使用してもよいこととする. 3)　血小板数が 5 万/μL 以上の場合，血小板製剤を使用禁止とする. 4)　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，いずれの時点でも血小板製剤を使用してもよいこととする.
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 1)　投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合 2)　血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (単位) 3)　治験期間中の血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合 4)　血小板数 2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ 3. 安全性の評価 有害事象及び副作用，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)，バイタルサイン (血圧及び脈拍)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．更に，門脈血栓の有無，門脈血流も確認した．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，因果関係は，明らかに関連有り，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.
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団 (FAS)」とした. 1)　投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が，投与開始前より 2 万/μL 以上増加，かつ 5 万/μL 以上となる患者について，用量群ごとに例数を計数し，解析対象例数に占める割合を算出. 2)　血小板輸血した患者の例数, 割合, その回数及び用量 (単位) を用量群ごとに要約. 3)　治験期間中の血小板数 (血小板輸血後の値を除く) 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を算出. 4)　各観測時点での血小板数と投与開始前の血小板からの変化量及び変化率，血小板数の推移図，最大血小板数及び最大値を示した観測時点，血小板数の最大増加量及び最大増加量を示した観測時点について要約. 2. 薬物動態 7 日間の反復投与を完了した被験者における血漿中薬物濃度データについて，用量群ごと，観測時点ごとに算術平均，標準偏差，変動係数 (CV%)，幾何平均，幾何平均の変動係数 (GeoCV%)，最小値，中央値及び最大値を算出した．また，モデルに依存しない方法により最高血漿中薬物濃度 (C_{max})，最高血漿中薬物濃度到達時間 (T_{max})，投与間隔時間 (24 時間) あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 ($AUC_{0\text{-}\tau}$)，終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$)，みかけの全身クリアランス (CL/F) を算出した. 3. 安全性の評価 安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (Ver.14.1) の用語に読み替え, 器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した.

	有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした．治験薬との因果関係が関連なしと判断された有害事象以外を，副作用として集計した．血栓に関連する有害事象の集計には，MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries, SMQ) を用いた．「動脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「静脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)」の階層に属す有害事象を，血栓に関連する有害事象として集計した．出血に関連する有害事象の集計にも，SMQ を用いた．「出血用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ)」の階層に属す有害事象を，出血に関連する有害事象として集計した．
実施地域及び施設数	日本 (22 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.14-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング	治療期									後観察期 (Day 8～13：経皮的肝癌焼灼術実施可能期間)											中止時
		入院																				
Day	-28～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	17	21	28	35	
同意取得	●																				
被験者背景	●																				
ECOG の Performance Status	●																				
肝機能障害の程度 (Child-Pugh)	●																				
脾腫の有無・腹水の程度 [a)]	●																				
胃食道静脈瘤 [b)]	●																				
WHO Bleeding scale	●																				
門脈血栓の有無 [c)]	●												●[d)]								
門脈血流 (流速，方向) [e)]	●												●[d)]								
妊娠検査	●																				
登録		●																			
S-888711 服薬			●	●	●[f)]	●[f)]	●[f)]	●[f)]	●[f)]												
有害事象			←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	←	→	→	→	→	●
血圧，脈拍	●	○[g)]			●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
経皮的肝癌焼灼術										←	←	●[h)]	→	→	→						
血液学的検査 (血小板数)	●	○[g)]			●[i)]	●[i)]	●[i)]	●[i)]	●[i)]	●	○[k)]		●[d)]			○[l)]	●	●	●	●	●
血液学的検査 (血小板数以外)	●	○[g)]								●[j)]						●				●	●
血液生化学的検査	●	○[g)]								●[j)]						●				●	●
血液凝固・線溶系検査	●	○[g)]								●[j)]						●				●	●
血小板抗体検査等	●																				
心電図	●	○[g)]								●[j)]						●				●	●
血漿中薬物濃度測定用検体採取							●[m)]	●[n)]	●[n)]	●											

●：必ず実施するもの (中止時は除く)　　○：前検査が許容幅にある場合，実施しなくてよいもの.
a) 超音波，CT 又は MRI にて確認.
b) 上部消化管内視鏡検査にて確認．なお，登録前 6 ヵ月以内に実施している場合には，その結果を採用.
c) CT 又は MRI にて確認．ただし，胃食道静脈瘤の治療をした場合は，治療後に確認．なお，登録前 28 日以内に実施している場合には，その結果を採用.
d) 経皮的肝癌焼灼術後 3 日以内に実施.　　e) 超音波ドプラにて計測.　　f) 血小板数を確認した上で投薬.
g) 登録前の検査を投与開始前 7 日以内に実施している場合は，その検査を投与開始前検査として用いることができる.
h) Day 8 の観察終了後，Day 13 までの間に実施.　　i) 治験薬の投薬前に採血.
j) 投与中止時検査を実施している場合は，Day 8 の血小板数以外の臨床検査及び心電図の測定は不要.
k) 経皮的肝癌焼灼術実施前 2 日以内に採血．なお，Day 8 の検査を経皮的肝癌焼灼術実施前 2 日以内に実施している場合は，その検査結果を用いることができる.
l) 経皮的肝癌焼灼術後 3 日以内の検査を，Day 14～16 に実施した場合は，その検査を Day 14 のデータとして用いることができる.
m) 投与の直前，投与後 2，4，6，8 時間後に採血する．ただし，投与を中止した場合は，最終投与の 24 時間後に採血.
n) 投与を継続している場合は，投与前に採血.

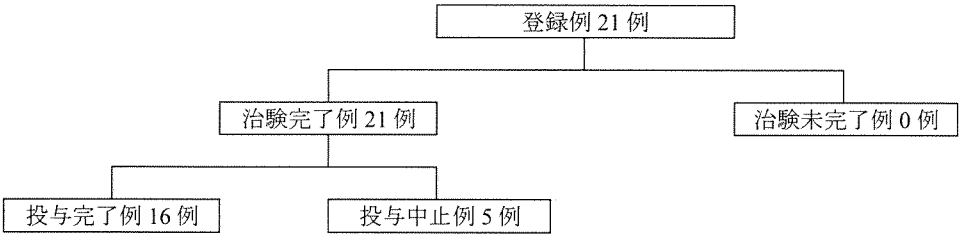
2.7.6.14.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験の完了・未完了 (中止) 例の構成を図 2.7.6.14-1 に示す．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，全例に治験薬が投与された．後観察期までに治験を中止した患者はいなかった．後観察期まで治験を完了した 21 例のうち，2.5 mg 群の 3 例と 4 mg 群の 2 例が血小板数増加による投与中止基準に合致したことにより投与中止となったため，7 日間投与されたのは 16 例であった.

有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団は，登録例と同じ 21 例であった．薬物動態解析対象例数は，S-888711 が投与され，1 点以上の血漿中濃度が測定された 21 例 (2.5 mg 群 6 例，3 mg 群 7 例，4 mg 群 8 例) であった．ただし，4 mg 群の 2 例は，5 日未満で投与を中止したため薬物濃度の要約統計量及び薬物動態パラメータの算出からは除外した．また，$t_{1/2,z}$ については適切に推定できた症例が 1 例のみであったため，要約統計量は算出しなかった.

図 2.7.6.14-1　完了・未完了 (中止・脱落) 例の構成



[出典：添付資料 5.3.5.1-02，図 10.1-1]

(2) 被験者特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.6.14-3 に示す.

試験全体で，性別は男性 57.1%及び女性 42.9%，年齢 [平均 (最小～最大)] は 68.0 (50～82) 歳，体重は 61.02 (44.3～96.7) kg，血小板数は 4.19 (2.7～5.4) 万/μL であった．Child-Pugh は，grade A

が 57.1%及び grade B が 42.9%であった.

表 2.7.6.14-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布

		S-888711 2.5 mg N=6 n (%)	S-888711 3 mg N=7 n (%)	S-888711 4 mg N=8 n (%)	Overall N=21 n (%)
Sex	Male	2 (33.3)	5 (71.4)	5 (62.5)	12 (57.1)
	Female	4 (66.7)	2 (28.6)	3 (37.5)	9 (42.9)
Age (years)	n	6	7	8	21
	Mean	71.7	69.7	63.8	68.0
	SD	7.2	7.8	8.3	8.2
	Min	63	58	50	50
	Median	72.5	69.0	65.0	68.0
	Max	82	82	75	82
Weight (kg)	n	6	7	8	21
	Mean	54.45	65.50	62.04	61.02
	SD	9.59	15.10	10.55	12.28
	Min	44.3	51.6	48.8	44.3
	Median	53.00	64.00	62.35	61.20
	Max	69.8	96.7	77.0	96.7
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0
	Asian	6 (100.0)	7 (100.0)	8 (100.0)	21 (100.0)
	Black or African American	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0
	White	0	0	0	0
Medical history of chronic hepatitis B	Yes	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (19.0)
	No	5 (83.3)	6 (85.7)	6 (75.0)	17 (81.0)
Medical history of chronic hepatitis C	Yes	5 (83.3)	6 (85.7)	6 (75.0)	17 (81.0)
	No	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (25.0)	4 (19.0)
History of platelet transfusion	Yes	5 (83.3)	4 (57.1)	4 (50.0)	13 (61.9)
	No	1 (16.7)	3 (42.9)	4 (50.0)	8 (38.1)
Child-Pugh grade	A	3 (50.0)	2 (28.6)	7 (87.5)	12 (57.1)
	B	3 (50.0)	5 (71.4)	1 (12.5)	9 (42.9)
Baseline platelet count (*10^4/uL)	< 2	0	0	0	0
	2 - < 3	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
	3 - < 4	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (37.5)	6 (28.6)
	4 - < 5	4 (66.7)	4 (57.1)	5 (62.5)	13 (61.9)
	> - 5	0	1 (14.3)	0	1 (4.8)
	n	6	7	8	21
	Mean	4.18	4.23	4.15	4.19
	SD	0.47	0.85	0.47	0.59
	Min	3.7	2.7	3.3	2.7
	Median	4.05	4.20	4.20	4.10
	Max	4.9	5.4	4.7	5.4

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, 表 11.2-1]

(3)　有効性

投与開始 8 日目 (Day 8) の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 (レスポンダー) の割合を表 2.7.6.14-4 に, 治験期間を通して血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量を表 2.7.6.14-5 に, 血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合の血小板数 (中央値) の推移図を図 2.7.6.14-2 に示す.

Day 8 のレスポンダーの割合は, 2.5 mg 群では 66.7% (4/6 例), 3 mg 群では 42.9% (3/7 例), 4 mg

群では 50.0% (4/8 例) であった．また，肝機能障害の程度別及びベースラインの血小板数別では，用量群間でレスポンダーの割合に明確な差は認められなかった．治験期間中のいずれかの時点で，少なくとも 1 回はレスポンダーの基準に合致した患者の割合は，血小板輸血後の観測値を除いた場合で，2.5 mg 群 66.7% (4/6 例)，3 mg 群 85.7% (6/7 例)，4 mg 群 87.5% (7/8 例) であり，用量増加に伴いレスポンダーの割合が高くなった．

血小板輸血した患者の割合は，2.5 mg 群 16.7% (1/6 例)，3 mg 群 14.3% (1/7 例)，4 mg 群 12.5% (1/8 例) であり，いずれの用量でも血小板輸血した患者は 1 例と少なく，用量群間で差は認められなかった．3 例とも輸血実施の理由は，術前の血小板数低値 (3 万/μL 以上 5 万/μL 未満) であった．

血小板数の経時的な増加は，すべての用量群で Day 4 から認められた．血小板数の最大値 (平均) は，血小板輸血後の値を除いた場合，2.5 mg 群で 8.57×10^4/μL，3 mg 群で 8.06×10^4/μL，4 mg 群で 8.23×10^4/μL で，血小板数の最大増加量 (平均) は，2.5 mg 群で 4.38×10^4/μL，3 mg 群で 3.83×10^4/μL，4 mg 群で 4.08×10^4/μL であり，各用量群で同程度であった．また，最大値又は最大増加量を示した観測時点 (平均) は，2.5 mg 群で 10.0 日目，3 mg 群で 13.1 日目，4 mg 群で 13.3 日目であり，用量増加に伴い，最大値を示した時点がわずかに延長する傾向が認められた．

血小板数増加により治験薬投与中止基準 (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) を満たした患者は，2.5 mg 群に 3 例，4.0 mg 群に 2 例みられ，このうち 4 mg 群では 2 日間投与が 1 例，4 日間投与が 1 例，2.5 mg 群では 5 日間投与が 1 例，6 日間投与が 2 例であった．投与を中止した 5 例とも，Day 8 でもレスポンダーの基準に合致しており，その血小板数の最大値は，当該投与群で 7 日間投与された患者の血小板数と同程度又はそれ以下であった．

表 2.7.6.14-4　投与開始 8 日目のレスポンダーの割合 (FAS)

	S-888711 2.5 mg N=6	S-888711 3 mg N=7	S-888711 4 mg N=8
Proportion of responders	66.7% (4/6)	42.9% (3/7)	50.0% (4/8)
By Child-Pugh grade			
- A	33.3% (1/3)	50.0% (1/2)	57.1% (4/7)
- B	100.0% (3/3)	40.0% (2/5)	0.0% (0/1)
By Baseline platelet count (*10^4/uL)			
- < 2	0	0	0
- 2 - < 3	0	0.0% (0/1)	0
- 3 - < 4	100.0% (2/2)	0.0% (0/1)	33.3% (1/3)
- 4 - < 5	50.0% (2/4)	75.0% (3/4)	60.0% (3/5)
- > - 5	0	0.0% (0/1)	0

The responder is defined as the patient whose platelet count at Day 8 achieved ≥50,000/uL and increased ≥20,000/uL from Baseline.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，表 11.4-1]

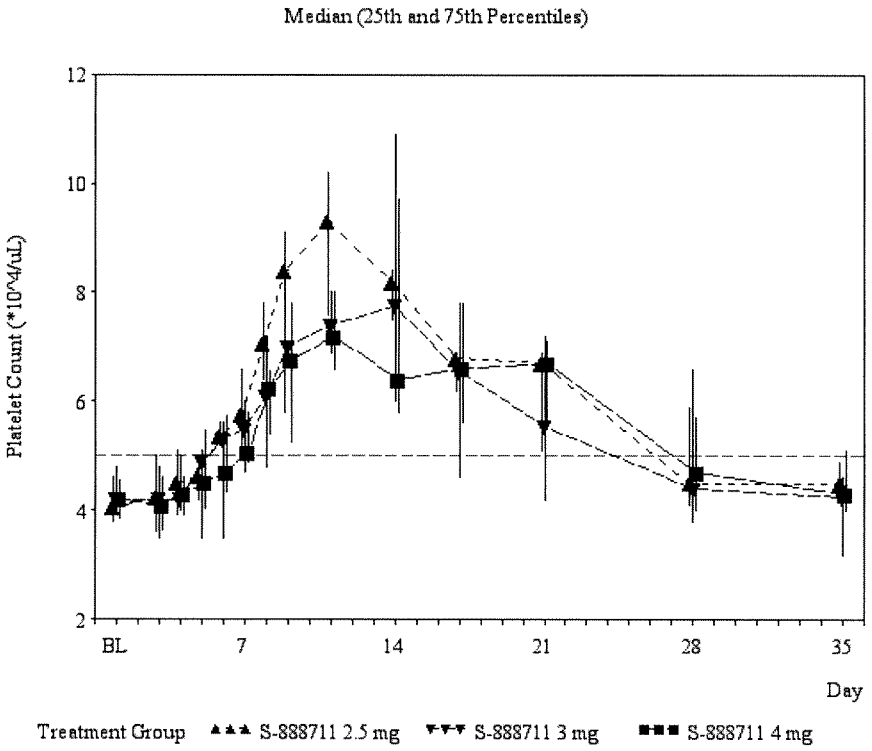
表 2.7.6.14-5　血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (FAS)

	S-888711 2.5 mg N=6 n (%)	S-888711 3 mg N=7 n (%)	S-888711 4 mg N=8 n (%)
Patients with platelet transfusion	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (12.5)
Reason for use			
- Before RFA and platelet count < 30,000/uL	0	0	0
- Before RFA and platelet count > = 30,000/uL, < 50,000/uL	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (12.5)
- Adverse events related to bleeding	0	0	0
- Other	0	0	0
Frequency of platelet transfusion			
- 1	1 (16.7)	1 (14.3)	1 (12.5)
- 2	0	0	0
- 3	0	0	0
Total dose (unit)			
- n	1	1	1
- Mean	10.0	10.0	10.0
- SD	---	---	---
- Min	10	10	10
- Median	10.0	10.0	10.0
- Max	10	10	10

RFA: radiofrequency ablation.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，表 11.4-2]

図 2.7.6.14-2　各群の血小板数の推移 [中央値 (四分位範囲)](FAS，血小板輸血後の値を除く)



[出典：添付資料 5.3.5.1-02，図 11.4-2]

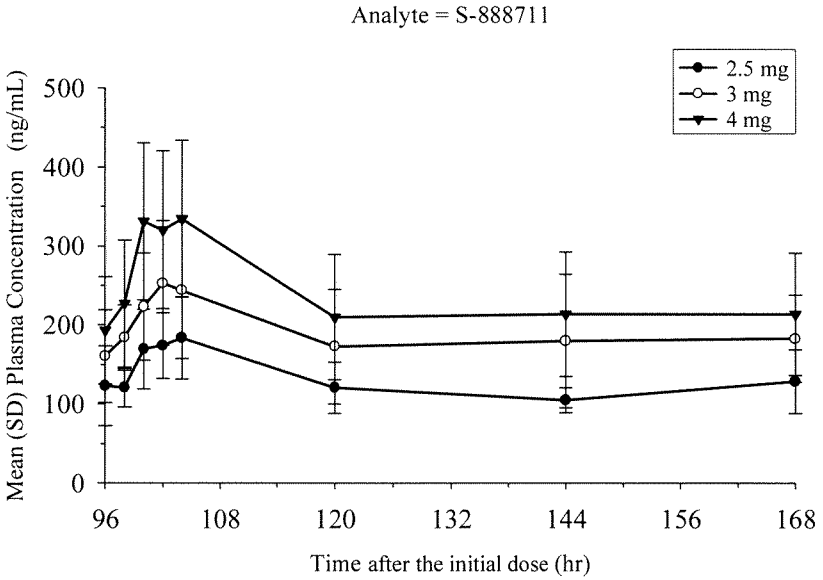
(4)　薬物動態

S-888711 の 2.5，3，4 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の投与 5 日目以降 (5 日目の投与直

前と投与後 2, 4, 6, 8 時間, 6 日目以降の投与前の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.14-3 に, 投与 5 日目の薬物動態パラメータを表 2.7.6.14-6 に示す.

S-888711 の 2.5, 3, 4 mg の用量で, C_{max} の幾何平均値 (%変動係数) は, それぞれ 182 ng/mL (25.0%), 250 ng/mL (32.0%), 342 ng/mL (27.1%), $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値 (%変動係数) は, それぞれ 3540 ng·hr/mL (24.5%), 4799 ng·hr/mL (32.9%), 6264 ng·hr/mL (34.7%) であった. C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の用量比例性を検討した結果, S-888711 の各用量に対する C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の傾き (95%信頼区間) は, それぞれ 1.31 (0.612～2.01), 1.19 (0.421～1.95) であった. いずれも傾きは 1 に比べて大きいものの, 95%信頼区間は 1 を含み, C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量にほぼ比例して増大することが確認された. 一方, CL/F の用量依存性を検討した結果, 2.5～4 mg の用量範囲で用量に依存せず, ほぼ一定であった.

図 2.7.6.14-3　S-888711 の反復投与後の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



4 mg 群の 2 日間投与及び 4 日間投与のデータは除く.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, 図 11.4-3]

表 2.7.6.14-6　S-888711 の 5 日間反復投与後の薬物動態パラメータ

投与群	2.5 mg	3 mg	4 mg
例数	6	7	6
C_{max} (ng/mL)	182 (25.0)	250 (32.0)	342 (27.1)
T_{max}[a)] (hr)	7.0 (4.0, 8.0)	6.0 (2.0, 8.0)	6.0 (4.0, 8.0)
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	3540 (24.5)	4799 (32.9)	6264 (34.7)
CL/F (L/hr)	0.706 (24.5)	0.625 (32.9)	0.639 (34.7)

幾何平均値 (%変動係数). a) 中央値 (最小値, 最大値).

[出典：添付資料 5.3.5.1-02, 表 11.4-9]

(5)　安全性

(A)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.14-7 に, 副作用発現率を表 2.7.6.14-8 に示す.

安全性解析対象集団 21 例中 21 例 (100.0%) に 187 件の有害事象が発現した．各投与群での有害事象は，2.5 mg 群で 6 例中 6 例 (100.0%) に 56 件，3 mg 群で 7 例中 7 例 (100.0%) に 58 件，4 mg 群で 8 例中 8 例 (100.0%) に 73 件であった．ほとんどの有害事象は回復又は軽快した．治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった．

全体で 10%以上の被験者に発現した有害事象は，発熱 (57.1%)，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (57.1%)，フィブリン D ダイマー増加 (57.1%)，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (47.6%)，処置による高血圧 (42.9%)，酸素飽和度低下 (42.9%)，穿刺部位疼痛 (42.9%)，悪心 (33.3%)，血中乳酸脱水素酵素増加 (23.8%)，フィブリン分解産物増加 (23.8%)，血中ビリルビン増加 (19.0%)，血圧上昇 (19.0%)，アンチトロンビン III 減少 (19.0%)，便秘 (14.3%)，倦怠感 (14.3%)，プロトロンビン量減少 (14.3%)，及び筋骨格痛 (14.3%) であった．このうち，発熱及びフィブリン D ダイマー増加のみ，用量増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められたが，すべて回復又は軽快し，3 mg 群の発熱以外は治験薬との因果関係は関連なしと判断された．ほとんどの発熱及びフィブリン D ダイマー増加が経皮的肝癌焼灼術の後に発現した．また，フィブリン D ダイマーの平均値や異常変動と判断された値には，用量依存的に上昇する傾向は認められなかったことから，いずれも経皮的肝癌焼灼術による可能性が高いと考えられた．

副作用は，21 例中 1 例 (4.8%) に 1 件のみであり，3 mg 群に発現した発熱であった．軽度であり，発現日の翌日に無処置のまま回復した．

表 2.7.6.14-7　有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2.5 mg N=6	S-888711 3 mg N=7	S-888711 4 mg N=8	Overall N=21
Patients with any AEs	6 (56) 100.0%	7 (58) 100.0%	8 (73) 100.0%	21 (187) 100.0%
血液およびリンパ系障害	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 凝固低下状態	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
心臓障害	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- チアノーゼ	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
胃腸障害	6 (15) 100.0%	1 (2) 14.3%	3 (6) 37.5%	10 (23) 47.6%
- 悪心	5 (7) 83.3%	0	2 (2) 25.0%	7 (9) 33.3%
- 便秘	1 (1) 16.7%	0	2 (2) 25.0%	3 (3) 14.3%
- 上腹部痛	1 (1) 16.7%	1 (1) 14.3%	0	2 (2) 9.5%
- 歯肉出血	1 (1) 16.7%	1 (1) 14.3%	0	2 (2) 9.5%
- 腹部圧痛	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 下痢	1 (2) 16.7%	0	0	1 (2) 4.8%
- 胃炎	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 血便排泄	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 歯痛	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 嘔吐	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (9) 83.3%	5 (11) 71.4%	8 (12) 100.0%	18 (32) 85.7%
- 発熱	2 (3) 33.3%	4 (5) 57.1%	6 (6) 75.0%	12 (14) 57.1%
- 穿刺部位疼痛	3 (3) 50.0%	2 (2) 28.6%	4 (4) 50.0%	9 (9) 42.9%
- 倦怠感	0	2 (2) 28.6%	1 (1) 12.5%	3 (3) 14.3%
- 末梢性浮腫	0	2 (2) 28.6%	0	2 (2) 9.5%
- 胸部不快感	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 不快感	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 穿刺部位出血	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2.5 mg N=6	S-888711 3 mg N=7	S-888711 4 mg N=8	Overall N=21
- 注射部位腫脹	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
肝胆道系障害	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 血性胆汁	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
傷害、中毒および処置合併症	3 (5) 50.0%	3 (7) 42.9%	4 (5) 50.0%	10 (17) 47.6%
- 処置による高血圧	3 (5) 50.0%	3 (4) 42.9%	3 (3) 37.5%	9 (12) 42.9%
- 麻酔からの覚醒遅延	0	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 処置後血腫	0	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 挫傷	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
臨床検査	6 (20) 100.0%	7 (29) 100.0%	7 (36) 87.5%	20 (85) 95.2%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4 (4) 66.7%	2 (2) 28.6%	6 (6) 75.0%	12 (12) 57.1%
- フィブリン D ダイマー増加	2 (2) 33.3%	3 (3) 42.9%	7 (7) 87.5%	12 (12) 57.1%
- アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3) 50.0%	2 (2) 28.6%	5 (5) 62.5%	10 (10) 47.6%
- 酸素飽和度低下	2 (3) 33.3%	5 (6) 71.4%	2 (2) 25.0%	9 (11) 42.9%
- 血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1) 16.7%	1 (1) 14.3%	3 (3) 37.5%	5 (5) 23.8%
- フィブリン分解産物増加	2 (2) 33.3%	1 (1) 14.3%	2 (2) 25.0%	5 (5) 23.8%
- 血中ビリルビン増加	3 (3) 50.0%	0	1 (1) 12.5%	4 (4) 19.0%
- 血圧上昇	0	3 (3) 42.9%	1 (1) 12.5%	4 (4) 19.0%
- アンチトロンビン III 減少	0	2 (2) 28.6%	2 (2) 25.0%	4 (4) 19.0%
- プロトロンビン量減少	0	3 (3) 42.9%	0	3 (3) 14.3%
- プロテイン C 減少	0	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 抱合ビリルビン増加	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 血中アルブミン減少	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 血中非抱合ビリルビン増加	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 血中フィブリノゲン減少	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 血中カリウム減少	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 血圧低下	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 血中尿酸増加	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- C-反応性蛋白増加	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 心拍数減少	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 心拍数増加	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 総蛋白減少	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- プロテイン S 減少	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
代謝および栄養障害	1 (1) 16.7%	0	2 (2) 25.0%	3 (3) 14.3%
- 食欲減退	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 低血糖症	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
筋骨格系および結合組織障害	1 (1) 16.7%	1 (1) 14.3%	5 (5) 62.5%	7 (7) 33.3%
- 筋骨格痛	1 (1) 16.7%	0	2 (2) 25.0%	3 (3) 14.3%
- 背部痛	0	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 頚部痛	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 四肢痛	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
神経系障害	1 (1) 16.7%	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	3 (3) 14.3%
- 頭痛	1 (1) 16.7%	0	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 感覚鈍麻	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2) 33.3%	2 (2) 28.6%	2 (4) 25.0%	6 (8) 28.6%
- 無気肺	0	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 鼻出血	0	1 (1) 14.3%	1 (1) 12.5%	2 (2) 9.5%
- 誤嚥	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 血胸	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 胸水	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
- 気胸	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%
皮膚および皮下組織障害	2 (2) 33.3%	3 (3) 42.9%	1 (1) 12.5%	6 (6) 28.6%
- 接触性皮膚炎	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 紅斑	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 皮下出血	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2.5 mg N=6	S-888711 3 mg N=7	S-888711 4 mg N=8	Overall N=21
- 紫斑	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 発疹	1 (1) 16.7%	0	0	1 (1) 4.8%
- 蕁麻疹	0	0	1 (1) 12.5%	1 (1) 4.8%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，表 14.3-1]

表 2.7.6.14-8　副作用の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2.5 mg N=6	S-888711 3 mg N=7	S-888711 4 mg N=8	Overall N=21
Patients with any ADRs	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%
- 発熱	0	1 (1) 14.3%	0	1 (1) 4.8%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，表 14.3-2]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．重篤な有害事象は 2.5 mg 群及び 4 mg 群に各 1 例認められた．詳細な経緯は表 2.7.6.14-9 及び表 2.7.6.14-10 に示す．

2.5 mg 群で発現した誤嚥 (患者 ID：6EB001) は被験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，4 mg 群で発現した発熱 (患者 ID：6DB001) は経皮的肝癌焼灼術によるものとして，治験担当医師によって治験薬との因果関係はなしと判断された．また，治験依頼者も同様に治験薬との因果関係はなしと判断した．

表 2.7.6.14-9　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (6EB001)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 2.5 mg	6EB001	76 Male	便秘 (constipation)	8	34	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			悪心 (nausea)	12	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による高血圧 (blood pressure raised caused by transcatheter arterial chemoembolization)	12	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			悪心 (nausea)	13	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による高血圧 (blood pressure raised caused by radiofrequency ablation)	13	2	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

	フィブリンDダイマー増加 (D-dimer increased)	14	22	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
	フィブリン分解産物増加 (FDP increased)	14	22	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
	酸素飽和度低下 (oxygen saturation decreased)	15	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	下痢 (diarrhea)	16	3	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	胸部不快感 (chest discomfort)	16	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	酸素飽和度低下 (oxygen saturation decreased)	20	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	誤嚥 (aspiration)	27	15	Moderate Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	注射部位腫脹 [injection site swelling (right arm)]	30	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	下痢 (diarrhea)	31	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴]
C型慢性肝炎，肝硬変，胃静脈瘤，食道静脈瘤，肝細胞癌，慢性胃炎，胃潰瘍，2型糖尿病，腰部脊椎管狭窄症，パーキンソン病，気管支喘息，白内障，不眠症，腎嚢胞，腎結石

[併用薬・併用療法]*
ウルソ，ムコソルバン，スピロペント，オメプラール，アモバン，ヒューマリンR，ヨーデルS，メネシット，ビカーボン，セファメジンα，ナゼア，レペタン，パルクス，イマジニール，ファルモルビシン，マイトマイシン，リピオドール，キシロカイン，ペンタジン，ソナゾイド，ブドウ糖注射液，イオパミロン，ドルミカム，セスデン，パンスポリン，オルダミン，イオメロン，アネキセート，トロンビン，ヴィーンD，酸素吸入，ジェルパート，肝動脈化学塞栓術 (TACE)，内視鏡的硬化療法

[治験薬投与期間]
6日間

[経過] (下線は発現日)

7日前	同意取得し，スクリーニング検査開始.
投与開始日 (1日目)	入院，登録，治験薬投与開始.
6日目	治験薬最終投与 (7日目の血小板数が投与中止基準に該当したため).
12日目	TACE.
13日目	S2，S7の肝細胞癌に対して経皮的肝癌焼灼術.
15日目	食道静脈瘤4個に対して内視鏡的硬化療法.
20日目	食道静脈瘤3個に対して内視鏡的硬化療法.
27日目	退院予定だったが，朝から誤嚥し吸入処置後，ユナシンS投与となり，入院延長となる.
29日目	ユナシンS投与終了.
41日目	退院.

[コメント]
被験者が76歳と高齢であること及び投与の約1年前にも同様の事象の発現経験があることから，元々素因を有していたと考える．よって，治験薬との因果関係なしと判断する.

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.　　[出典：添付資料 5.3.5.1-02，表 12.3-4]

表 2.7.6.14-10　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (6DB001)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 4 mg	6DB001	72 Male	穿刺部位疼痛 (Puncture site pain)	12	19	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			蕁麻疹 (Urticaria)	12	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			発熱 (Fever)	13	12	Moderate Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 (ALT increased)	14	7	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST increased)	14	7	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			血中乳酸脱水素酵素増加 (LDH increased)	14	7	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			フィブリン D ダイマー増加 (D-dimer increased)	14	24	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			便秘 (constipation aggravated)	16	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			胃炎 (chronic gastritis aggravated)	30	8	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovering/resolving

[病歴]
肝細胞癌，C 型肝硬変，2 型糖尿病，胆石，慢性胃炎，高血圧，不眠症，感冒，便秘，肩痛

[併用薬・併用療法]*
ブロプレス，ノルバスク，ウルサミック，強力ネオミノファーゲンシー，マイスリー，PL 顆粒，クラビット，フェンタニル，タイペラシリン，硫酸アトロピン，クロール・トリメトン，ノボリン N，ヨーヤクール，酸素吸入

[治験薬投与期間]
7 日間

[経過] (下線は発現日)

16 日前	同意取得し，スクリーニング検査開始.
1 日前	入院，登録.
投与開始日 (1 日目)	治験薬投与開始.
7 日目	治験薬最終投与.
12 日目	前日の血小板数が 4.5 万/μL であり，血小板輸血 (10 単位) 実施の後，S6 の肝細胞癌に対して経皮的肝癌焼灼術実施.
13 日目	18 : 00 に発熱 (38.2°C) あり. カピステン 1A 投与及びクーリング実施. 20 : 00 には 37.4°C まで低下.
14 日目	発熱継続のためカピステンを継続使用. 17:30 に 39.1°C の発熱のため, タイペラシリン (感染予防) の点滴を開始.
17 日目	発熱継続しており，担当医師判断で抗生剤をメロペンに変更.
19 日目	退院予定日であったが，前日も 38.0°C の発熱があり，医師判断により入院期間の延長が決定.
23 日目	メロペンは本日で投与終了. クーリングは継続し経過観察.
24 日目	転帰回復を確認. 退院.

[コメント] 広範囲な凝固を行ったことによる発熱が長期間続いたもので，RFA 治療後にはよくみられる事象であるため，治験薬との因果関係はないと判断する．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-02，表 12.3-5]

(C) 血栓及び出血に関連する有害事象

血栓に関連する有害事象は認められなかった．

出血に関連する有害事象は，全体で 7 例 (33.3%) に 13 件発現した．内訳は，2.5 mg 群で 6 例中 2 例 (33.3%)，3 mg 群で 7 例中 3 例 (42.9%)，4 mg 群で 8 例中 2 例 (25.0%) であり，用量増加に伴う発現率の上昇は認められなかった．また，ほとんどの事象が軽度であり，中等度の事象は，血性胆汁 (3 mg 群に 1 例)，挫傷 (3 mg 群に 1 例)，及び血胸 (2.5 mg 群に 1 例) であった．これらの事象は，すべて治験薬との因果関係はなしと判断された．

(D) 臨床検査

臨床検査は，経皮的肝癌焼灼術の影響による変動以外に臨床的に重要な所見は認められなかった．

(E) バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン (血圧，脈拍) 及び心電図には臨床的に重要な所見は認められなかった．

(F) 門脈血栓及び門脈血流

本治験では，経皮的肝癌焼灼術施行後 3 日以内に画像診断で門脈血栓の有無を確認した．その結果，いずれの用量群でも，門脈血栓は認められなかった．

経皮的肝癌焼灼術施行後の門脈血流は，すべての被験者で求肝性であり，血流方向が変化した被験者はいなかった．経皮的肝癌焼灼術施行後の門脈血流速も，ベースラインと比べて大きな変化は認められなかった．

2.7.6.14.3 結論

- 慢性肝疾患による血小板減少患者への経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を 2.5～4 mg の用量範囲で 1 日 1 回 7 日間投与した時，いずれの用量でも有効性が認められた．
- S-888711 の 2.5～4 mg の用量範囲で，C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量にほぼ比例して増大し，CL/F は用量に依存せずほぼ一定であった．
- 有害事象のうち，発熱及びフィブリン D ダイマー増加のみ用量増加に伴い発現率が高くなる傾向が認められたが，いずれも経皮的肝癌焼灼術による可能性が高いと考えられた．また，副作用の発現率が用量依存的に上昇する傾向は認められず，慢性肝疾患による血小板減少患者での 4 mg までの安全性に大きな問題はないことが確認された．

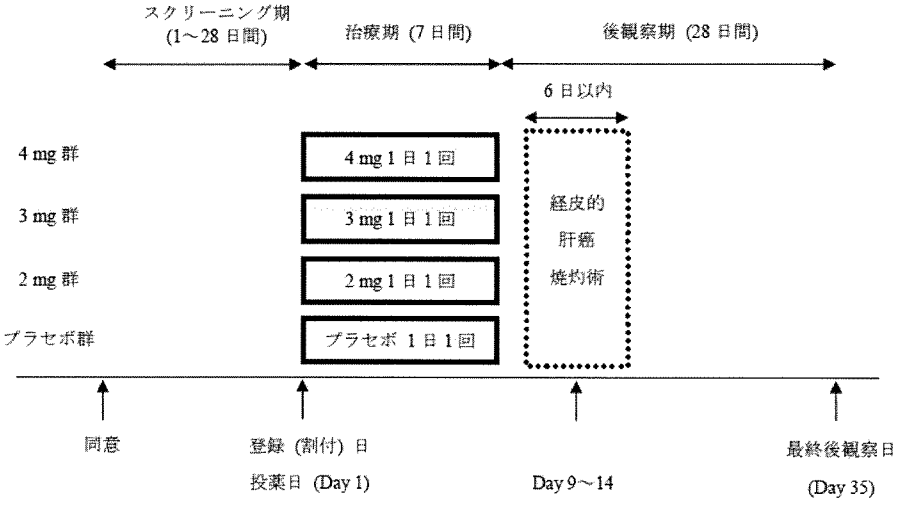
2.7.6.15 国内第 2 相用量設定試験 (M0626)

[添付資料 5.3.5.1-03]

2.7.6.15.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.15-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.15-2 に示す.

表 2.7.6.15-1 試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0626
目的	1. 主目的 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を投与した時の至適用量を，経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率を指標として検討する. 2. 副次目的 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を投与した時の有効性，安全性，及び薬物動態を以下の項目に基づきプラセボと比較検討する. ・ 治験期間中の血小板輸血回避率 ・ 血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合 ・ 血小板数増加の維持期間 ・ 血小板数の推移 ・ 有害事象及び副作用 ・ 出血に関連する有害事象 ・ 血栓に関連する有害事象 ・ 門脈血栓の有無，門脈血流 ・ 臨床検査，バイタルサイン，心電図 ・ 血漿中 S-888711 濃度
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験 1～28 日間のスクリーニング期，7 日間の治療期，及び 28 日間の後観察期で構成された. 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，本治験に登録され，プラセボ群，S-888711 の 2 mg 群，3 mg 群，又は 4 mg 群のいずれかの投与群に，確率的最小化法により 1：1：1：1 の比率で割付けられた (登録日). 割付け結果に基づいて，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 35 まで定められた診察及び検査を実施した (後観察期). 経皮的肝癌焼灼術は Day 9～14 の間に実施することとし，血小板輸血の必要性判断は，Day 8 の観察終了後かつ経皮的肝癌焼灼術の実施直前に行った. 

対象疾患及び 主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 2. 選択基準 1) 同意取得時に 20 歳以上の男性又は女性患者 2) 慢性肝疾患による血小板減少患者 3) スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の患者 4) 原発性肝癌に対し，経皮的肝癌焼灼術を予定している患者 5) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0 又は 1 の患者 6) 投与開始 5 日目から 14 日目までの間，入院が可能な患者 3. 除外基準 1) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が，Child-Pugh 分類の C 4) 血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
症例数	目標例数：60 例 (各群 15 例) 割付/投与例数：61 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 16 例，4 mg 群 15 例，プラセボ群 15 例)
症例数の設定根拠	主要評価項目に対するプラセボ群と S-888711 の各用量群の対比較に基づき，症例数を算出した．S-888711 群とプラセボ群の血小板輸血回避率は，本剤の国内試験の結果と類薬の情報に基づいて以下のように想定した．このとき，0.05 の両側有意水準で少なくとも 80%の検出力を確保するためには 60 例の症例数 (1 群あたり 15 例) が必要とされた．なお，本治験では多重性を調整しないものとした． ・ S-888711 群の経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率：70% ・ プラセボ群の経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率：15% この試算結果に基づき，本治験の目標症例数は，解析対象例として 60 例 (1 群あたり 15 例) とした．
使用薬剤	S-888711 1 mg 錠 S-888711 のプラセボ錠
投与方法	以下の用量を 1 日 1 回経口投与した 2 mg 群：S-888711 の 1 mg 錠 2 錠+プラセボ錠 2 錠 3 mg 群：S-888711 の 1 mg 錠 3 錠+プラセボ錠 1 錠 4 mg 群：S-888711 の 1 mg 錠 4 錠 プラセボ群：S-888711 のプラセボ錠 4 錠
投与期間	7 日間 投与開始 5～7 日目 (Day 5～7) は，当日測定した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 以上となる場合は治験薬の投与を中止した．
血小板輸血の基準	経皮的肝癌焼灼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． 血小板輸血の必要性の判断は，Day 8 の観察終了後かつ経皮的肝癌焼灼術の実施直前 (経皮的肝癌焼灼術実施日の 2 日前～実施日) に行った．血小板輸血の必要性を判断した日の血小板数が 5 万/μL 未満の場合，血小板輸血を実施した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 有効性の主要評価項目 経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率 有効性の副次評価項目 ・ 治験期間中の血小板輸血回避率，実施回数及び用量 ・ 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) の割合 ・ 血小板数がそれぞれ 5 万/μL 以上，レスポンダー基準，及び 7 万/μL 以上を維持した期間 ・ 血小板数の推移 2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度及び薬物動態パラメータ 3. 安全性の評価

	有害事象及び副作用，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)，バイタルサイン (血圧及び脈拍)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．更に，門脈血栓の有無，門脈血流も確認した．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，因果関係は，明らかに関連有り，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．
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団 (FAS)」とし，主要評価項目の感度分析に「治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)」を用いた． 主要評価項目の解析 1) 経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率 投与群ごとに，初回の経皮的肝癌焼灼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，割付け因子である Child-Pugh 分類及びスクリーニング期の血小板数を調整因子とする Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，S-888711 の各投与群とプラセボ群とを比較した．また．S-888711 の各投与群間の差異を副次的に検討するため，S-888711 の各投与群間で血小板輸血回避率の対比較を行った． 副次評価項目の解析 1) 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，割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，S-888711 の各用量群とプラセボ群とを比較した．治験期間中に血小板輸血を実施した患者を対象に，実施回数及び用量 (単位) の要約統計量を算出した． 2) 血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった患者をレスポンダーと定義した．血小板輸血後のデータを除き，治験期間中に少なくとも 1 回はレスポンダーの基準を満たした患者数と，その割合を求めた．また，割付け因子を調整因子とする Cochran-Mantel-Haenszel 検定により S-888711 の各用量群とプラセボ群とを比較した．血小板輸血後のデータを除き，観測時点ごとに，レスポンダーの例数と，その割合を求めた． 3) 血小板輸血実施の有無別に，各投与群の血小板数がそれぞれ 5 万/μL 以上，レスポンダー基準，及び 7 万/μL 以上を維持した期間 (血小板数増加の維持期間) について要約統計量を算出した．また，共分散分析を用いて，適宜，血小板数増加の維持期間 (調整平均値) を比較した．このとき，Child-Pugh 分類，ベースライン血小板数，血小板数の観察期間は共変量としてモデルに含めた． 4) 観測時点ごとに，血小板数とベースラインの血小板数からの変化量の要約統計量を算出した．また，各被験者の最大血小板数及び最大増加量についても，要約統計量を算出した．血小板輸血不実施例のみを対象に，患者ごとに血小板数が最大値を示した観測時点 (最大値観測時点) を求め，その要約統計量を算出した． 2. 薬物動態 血漿中薬物濃度データについて，用量群ごと，観測時点ごとに算術平均，標準偏差，変動係数 (CV%)，幾何平均，幾何平均の変動係数 (GeoCV%)，最小値，中央値及び最大値を算出した．また，モデルに依存しない方法により終末相消失半減期 ($t_{1/2,z}$) を算出した． 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (Ver.15.1) の用語に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred term) 別に集計した．安全性の解析では，治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を用いた． 有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． 治験薬との因果関係が，関連なしと判断された有害事象以外を，副作用として集計した．血栓に関連する有害事象の集計には，MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries，SMQ) を用いた．「動脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「静脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)」の階層に属す有害事象を，血栓に関連する有害事象として集計した．出血に関連する有害事象の集計にも，SMQ を用いた．「出血用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ)」の階層に属す有害事象を，出血に関連する有害事象として集計した．
実施地域及び施設数	日本 (63 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.15-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング	治療期									後観察期 (Day 9～14：経皮的肝癌焼灼術実施可能期間)											中止時 a)
							入院															
Day	-28～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	17	21	28	35	
同意取得	●																					
被験者背景	●																					
ECOG の Performance Status	●																					
肝機能障害の程度 (Child-Pugh)	●																					
WHO Bleeding scale	●																					
胃食道静脈瘤 b)	●																					
脾腫の有無・腹水の程度 c)	●																					
門脈血栓の有無 d)	●													←—		●e)	—→					
門脈血流方向 f)	●													←—		●e)	—→					
血圧，脈拍数	●	○g)					●	●	●	●		●		●		●		●	●	●	●	●
心電図	●	○g)								●h)								●			●	●
血液学的検査 (血小板数，幼若血小板比率*，網血小板比率*)	●	○g)					●i)	●i)	●i)	●		●		●		●		●	●	●	●	●
血液学的検査 [血小板輸血を実施した場合 j)] (血小板数)											輸血実施直後 (1 日目) 輸血実施 2 日目 輸血実施 3 日目										
血液学的検査 (血小板数以外)	●	○g)								●h)								●			●	●
血液生化学的検査	●	○g)								●h)								●			●	●
血液凝固・線溶系検査 k)	●	○g)								●h)								●			●	●
免疫学的検査，トロンボポエチン	●																					
妊娠検査	●																					
有害事象	←—	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	——	●
登録		●																				
S-888711 服薬			●	●	●	●	●l)	●l)	●l)													
経皮的肝癌焼灼術											←—	——	●m)	——	——	——	—→					
血漿中薬物濃度測定用検体採取 n)				←—	——	——	●o)	——	——	——	——	——	——	——	——	——	—→					

●：実施するもの (中止時は除く)　　○：前検査が許容幅にある場合，実施しなくてよいもの．　　* 測定可能な施設のみ．

a) 投与中止時及び観察・検査中止時．

b) 上部消化管内視鏡検査にて確認．なお，登録前 6 ヵ月以内に実施している場合には，その結果を採用すること

ができる.
c) 超音波，CT 又は MRI にて確認．なお，脾腫の有無については，登録前 28 日以内に検査を実施している場合には，その結果を採用することができる.
d) CT 又は MRI にて確認．なお，登録前 28 日以内に実施している場合には，その結果を採用できるが，胃食道静脈瘤の治療をした場合は，治療後に確認することとした.
e) 実施時期に係わらず，経皮的肝癌焼灼術日の 3～10 日後の間に実施．なお，追加で経皮的肝癌焼灼術を実施する場合は，初回の経皮的肝癌焼灼術後の確認は追加の術前に行い，追加の経皮的肝癌焼灼術後にも再度確認することとした.
f) 超音波ドプラにて計測.
g) 登録前の検査を投与開始前 7 日以内に実施している場合は，その検査を投与開始前検査として採用することができる.
h) 投与中止時検査を実施している場合は，Day 8 の血小板数以外の臨床検査及び心電図の測定は不要.
i) 治験薬の投薬前に採血.
j) 初回輸血時のみ測定．ただし，レスキュー治療による血小板輸血時は測定不要.
k) プロテイン C 活性，プロテイン S 遊離型抗原，von Willebrand 因子活性は，スクリーニング期のみ.
l) 血小板数を確認した上で投薬.
m) Day 9～14 までの間に実施．Day 14 に実施した場合は，Day 15 まで入院.
n) 治験薬投与期間が 1～3 日間の場合は，最終投与の 24 時間後のみ，4～7 日間の場合は，最終投与の 24，48，72，120，168 時間後に採血.
o) Day 5 に投与する (治験薬の投与期間が 5～7 日間) 場合は，投与の直前，投与後 6～8 時間後に採血.

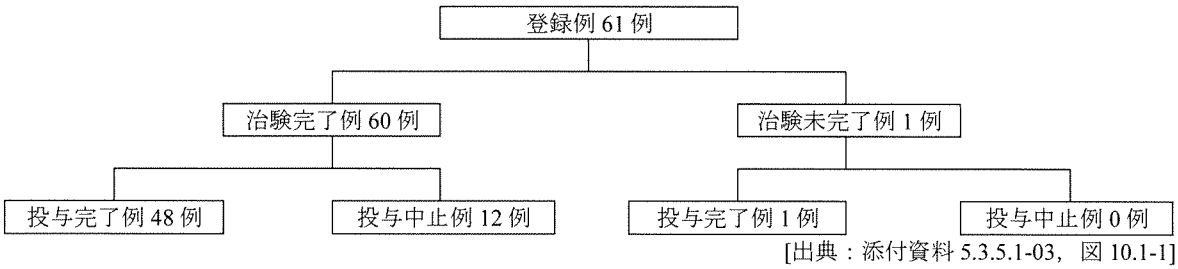
2.7.6.15.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験の完了・未完了 (中止) 例の構成を図 2.7.6.15-1 に示す．61 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 16 例，4 mg 群 15 例，プラセボ群 15 例) が割付され，全例に治験薬が投与された．2 mg 群の 1 例が治験薬投与完了後の後観察期に，有害事象による死亡で治験を中止した．後観察期まで治験を完了した 60 例のうち，11 例 (2 mg 群の 3 例，3 mg 群の 3 例，4 mg 群の 5 例) が，血小板数の十分な増加によるレスポンダーとしての条件を満たした場合の投与中止基準に合致したことにより投与を中止し，3 mg 群の 1 例が被験者の申し出により投与を中止したため，7 日間投与されたのは 48 例であった.

FAS は 61 例であった．PPS は，FAS から不適格例 2 例 (3 mg 群 2 例)，処置違反例 7 例 (3 mg 群 2 例，4 mg 群 2 例，プラセボ群 3 例) を除外した 52 例 (2 mg 群 15 例，3 mg 群 12 例，4 mg 群 13 例，プラセボ群 12 例) であった．薬物動態解析対象例数は，S-888711 が投与され，1 点以上の血漿中薬物濃度が測定された 46 例 (2 mg 群 15 例, 3 mg 群 16 例, 4 mg 群 15 例) であった．ただし，2 例 (3 mg 群及び 4 mg 群の各 1 例) は 4 日間投与であったため，薬物濃度の要約統計量の算出からは除外した．安全性解析対象集団も FAS と同じ 61 例であった.

図 2.7.6.15-1　完了・未完了 (中止・脱落) 例の構成



[出典：添付資料 5.3.5.1-03，図 10.1-1]

(2)　被験者特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.6.15-3 に示す.

試験全体で, 性別は男性 57.4%及び女性 42.6%, 年齢 [平均 (最小～最大)] は 67.2 (49～85) 歳, 体重 [平均 (最小～最大)] は 59.88 (40.6～82.7) kg, 合併又は既往の肝炎は, B 型肝炎が 16.4%, C 型肝炎が 73.8%, アルコール性肝炎が 11.5%, 非アルコール性肝炎が 1.6%であった. これらの項目では投与群間で大きな偏りはなかった.

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 分類は, 投与群間で偏りはなかったが, ベースラインの血小板数 [平均 (最小～最大)] は 4.10 (1.7～6.7) 万/μL であり, 5 万/μL を大きく超える最大値 6.7 万/μL が 3 mg 群で認められた.

表 2.7.6.15-3　人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布

		S-888711 2 mg N=15 n (%)	S-888711 3 mg N=16 n (%)	S-888711 4 mg N=15 n (%)	Placebo N=15 n (%)	Overall N=61 n (%)
Sex	Male	7 (46.7)	9 (56.3)	11 (73.3)	8 (53.3)	35 (57.4)
	Female	8 (53.3)	7 (43.8)	4 (26.7)	7 (46.7)	26 (42.6)
Age (years)	n	15	16	15	15	61
	Mean	66.0	66.8	65.1	70.9	67.2
	SD	7.8	8.1	10.2	8.6	8.8
	Min	54	53	49	51	49
	Median	64.0	68.5	69.0	72.0	69.0
	Max	80	80	81	85	85
Weight (kg)	n	15	16	15	15	61
	Mean	57.19	60.38	60.65	61.25	59.88
	SD	9.79	10.76	9.68	12.64	10.63
	Min	43.0	40.6	45.0	42.0	40.6
	Median	60.10	60.70	60.00	61.00	60.40
	Max	73.0	82.7	76.0	81.0	82.7
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0	0	0
	Asian	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	61 (100.0)
	Black or African American	0	0	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0
	White	0	0	0	0	0
Medical history of chronic hepatitis B	Yes	4 (26.7)	3 (18.8)	2 (13.3)	1 (6.7)	10 (16.4)
	No	11 (73.3)	13 (81.3)	13 (86.7)	14 (93.3)	51 (83.6)
Medical history of chronic hepatitis C	Yes	10 (66.7)	11 (68.8)	12 (80.0)	12 (80.0)	45 (73.8)
	No	5 (33.3)	5 (31.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	16 (26.2)
Medical history of alcoholic hepatitis	Yes	3 (20.0)	2 (12.5)	1 (6.7)	1 (6.7)	7 (11.5)
	No	12 (80.0)	14 (87.5)	14 (93.3)	14 (93.3)	54 (88.5)
Medical history of non-alcoholic hepatitis	Yes	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.6)
	No	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	14 (93.3)	60 (98.4)
Medical history of autoimmune hepatitis	Yes	0	0	0	0	0
	No	15 (100.0)	16 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	61 (100.0)
History of platelet transfusion	Yes	7 (46.7)	9 (56.3)	8 (53.3)	7 (46.7)	31 (50.8)
	No	8 (53.3)	7 (43.8)	7 (46.7)	8 (53.3)	30 (49.2)
Child-Pugh grade	A	9 (60.0)	9 (56.3)	9 (60.0)	9 (60.0)	36 (59.0)
	B	6 (40.0)	7 (43.8)	6 (40.0)	6 (40.0)	25 (41.0)
Platelet count (*10^4/uL) at screening	< 3.5	4 (26.7)	3 (18.8)	4 (26.7)	4 (26.7)	15 (24.6)
	3.5 - < 4.5	5 (33.3)	6 (37.5)	5 (33.3)	4 (26.7)	20 (32.8)
	4.5 - <	6 (40.0)	7 (43.8)	6 (40.0)	7 (46.7)	26 (42.6)
Baseline platelet count (*10^4/uL)	< 3.5	3 (20.0)	3 (18.8)	3 (20.0)	4 (26.7)	13 (21.3)
	3.5 - < 4.5	8 (53.3)	6 (37.5)	7 (46.7)	4 (26.7)	25 (41.0)
	4.5 - <	4 (26.7)	7 (43.8)	5 (33.3)	7 (46.7)	23 (37.7)
	n	15	16	15	15	61
	Mean	4.02	4.18	4.00	4.18	4.10
	SD	0.64	1.32	0.78	0.61	0.88
	Min	2.5	1.7	2.4	3.4	1.7
	Median	4.10	4.15	4.20	4.40	4.20
	Max	4.9	6.7	4.9	4.9	6.7

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.1.3.1]

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

FAS を対象とした初回の経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率 (以下，術前の血小板輸血回避率) を表 2.7.6.15-4 に示す.

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, いずれの用量群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). S-888711 の用量群間では, S-888711 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, 有意な差は認められなかった (2 mg 群 vs 3 mg 群 P=0.6419, 3 mg 群 vs 4 mg 群 P=0.0896, 2 mg 群 vs 4 mg 群 P=0.3701). 肝機能障害の程度別及びベースラインの血小板数別では, S-888711 の用量群間で明確な違いは認められなかった.

PPS での, 術前の血小板輸血回避率は, 2 mg 群 80.0% (12/15 例), 3 mg 群 83.3% (10/12 例), 4 mg 群 92.3% (12/13 例), 及びプラセボ群 25.0% (3/12 例) であり, FAS と同様の傾向が認められた.

表 2.7.6.15-4　経皮的肝癌焼灼術実施前の血小板輸血回避率 (FAS)

	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15
Proportion of patients who required no platelet transfusion	80.0% (12/15)	81.3% (13/16)	93.3% (14/15)	20.0% (3/15)
vs. Placebo				
- P value from CMH test	0.0006	0.0014	0.0002	
- Relative risk (95% confidence interval)	4.62 (1.55, 13.79)	4.08 (1.25, 13.34)	4.14 (1.59, 10.75)	
vs. S-888711 2 mg				
- P value from CMH test		0.6419	0.3701	
- Relative risk (95% confidence interval)		0.94 (0.71, 1.23)	1.12 (0.89, 1.40)	
vs. S-888711 3 mg				
- P value from CMH test			0.0896	
- Relative risk (95% confidence interval)			1.20 (0.93, 1.54)	
Subgroup analysis				
By Child-Pugh grade				
- A	66.7% (6/9)	77.8% (7/9)	88.9% (8/9)	22.2% (2/9)
- B	100.0% (6/6)	85.7% (6/7)	100.0% (6/6)	16.7% (1/6)
By platelet count (*10^4/uL) at screening				
- < 3.5	50.0% (2/4)	0.0% (0/3)	75.0% (3/4)	25.0% (1/4)
- 3.5 - < 4.5	80.0% (4/5)	100.0% (6/6)	100.0% (5/5)	0.0% (0/4)
- 4.5 - <	100.0% (6/6)	100.0% (7/7)	100.0% (6/6)	28.6% (2/7)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.2.1.1]

(B)　副次評価項目

FAS を対象とした治験期間中の血小板輸血回避率を表 2.7.6.15-5 に, 治験期間を通して血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量を表 2.7.6.15-6 に, 治験期間中又は各観測時点でのレスポンダーの割合を表 2.7.6.15-7 に, 血小板輸血不実施例の血小板数 (中央値) の推移図を図 2.7.6.15-2 に示す. 治験期間中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 73.3% (11/15 例), 及びプラセボ群 20.0% (3/15 例) であり, いずれの用量群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=0.0064). 血小板輸血を実施した 4 mg 群の 4 例中 3 例は, 主要評価としていた「初回の

経皮的肝癌焼灼術前」は輸血不要と判断されたが，その後に行われた侵襲術前 (2 例は経皮的肝癌焼灼術の再実施前, 1 例は経皮的エタノール注入療法の実施前) に輸血が必要と判断され，輸血されたものであった (Day 18～21).

治験期間中に血小板輸血した患者は 22 例 (2 mg 群 3 例，3 mg 群 3 例，4 mg 群 4 例，プラセボ群 12 例) であり，輸血理由は「経皮的肝癌焼灼術前の血小板数が 5 万/μL 未満」が 20 例 (2 mg 群 2 例，3 mg 群 3 例，4 mg 群 3 例，プラセボ群 12 例) と最も多かった.

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，4 mg 群でやや高く，プラセボ群で低かった．レスポンダーの割合が 50%を超える観測時点は，2 mg 群では Day 12 及び 14，3 mg 群では Day 10～21，4 mg 群では Day 8～21 であり，用量増加に伴ってレスポンダーの割合が 50%を超える期間が長くなる傾向が認められた．プラセボ群では，レスポンダーの割合が 50%を超える観測時点はなかった．レスポンダーの割合が最も高かった観測時点は，S-888711 各用量群では Day 14 (2 mg 群及び 4 mg 群) 又は Day 17 (3 mg 群) であった.

血小板数 5 万/μL 以上を維持した日数 (調整平均値) は，血小板輸血をしなかった S-888711 の各群で 21.22～24.23 日であり，血小板輸血をしたプラセボ群の 4.33 日と比較して有意に長かった (P<0.0001). 7 万/μL 以上を維持した日数は，血小板輸血をしなかった S-888711 の 2 mg 群で 4.28 日，3 mg 群で 7.74 日，4 mg 群で 11.45 日であり，2 mg 群以外は，血小板輸血をしたプラセボ群の 0.69 日と比較して有意に長かった (3 mg 群及び 4 mg 群それぞれ P=0.0043, P<0.0001). レスポンダー基準を維持した日数は，血小板輸血をしなかった 2 mg 群で 8.36 日，3 mg 群で 11.59 日，4 mg 群で 13.88 日であり，血小板輸血をしたプラセボ群の 0.63 日と比較して有意に長かった (それぞれ P=0.0031，P=0.0001，P<0.0001).

血小板輸血不実施例での最大血小板数 (平均) は，2 mg 群 7.38 万/μL，3 mg 群 9.48 万/μL，4 mg 群 10.38 万/μL，プラセボ群 5.90 万/μL であり，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．プラセボ群の血小板輸血実施例での最大血小板数 (平均) は，5.64 万/μL であった．また，最大値観測時点の平均 (最短-最長) は，S-888711 の各用量群で大きな違いは無く，投与開始後 13.2～13.5 日 (8-21 日) であった.

各投与群での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，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 となる.

本治験の投与中止例のうち，被験者の申し出により投与を中止した 3 mg 群の 1 例以外の 11 例 (2 mg 群の 3 例，3 mg 群の 3 例，4 mg 群の 5 例) が，血小板数増加による投与中止基準 (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) に合致したことにより投与を中止した．これらの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 であり，血小板数の過剰な増加はなかったと考えられた.

表 2.7.6.15-5　治験期間中の血小板輸血回避率 (FAS)

	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15
Proportion of patients who required no platelet transfusion	80.0% (12/15)	81.3% (13/16)	73.3% (11/15)	20.0% (3/15)
vs. Placebo				
- P value from CMH test	0.0006	0.0014	0.0064	
- Relative risk (95% confidence interval)	4.62 (1.55, 13.79)	4.08 (1.25, 13.34)	3.38 (1.26, 9.03)	
Subgroup analysis				
By Child-Pugh grade				
- A	66.7% (6/9)	77.8% (7/9)	77.8% (7/9)	22.2% (2/9)
- B	100.0% (6/6)	85.7% (6/7)	66.7% (4/6)	16.7% (1/6)
By platelet count (*10^4/uL) at screening				
- < 3.5	50.0% (2/4)	0.0% (0/3)	50.0% (2/4)	25.0% (1/4)
- 3.5 - < 4.5	80.0% (4/5)	100.0% (6/6)	60.0% (3/5)	0.0% (0/4)
- 4.5 - <	100.0% (6/6)	100.0% (7/7)	100.0% (6/6)	28.6% (2/7)

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.2.2.1]

表 2.7.6.15-6　血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (FAS)

	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15
Patients with platelet transfusion	3 (20.0)	3 (18.8)	4 (26.7)	12 (80.0)
Reason for use				
- Before RFA and platelet count < 50,000/uL	2 (13.3)	3 (18.8)	3 (20.0)	12 (80.0)
- Adverse events related to bleeding	0	1 (6.3)	0	0
- Other	1 (6.7)	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (6.7)
Frequency of platelet transfusion				
- 1	2 (13.3)	2 (12.5)	4 (26.7)	8 (53.3)
- 2	1 (6.7)	0	0	3 (20.0)
- 3	0	1 (6.3)	0	1 (6.7)
Total dose (unit)				
- n	3	3	4	12
- Mean	13.3	33.3	12.5	17.1
- SD	5.8	32.1	5.0	9.6
- Min	10	10	10	10
- Median	10.0	20.0	10.0	10.0
- Max	20	70	20	30

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.2.2.2]

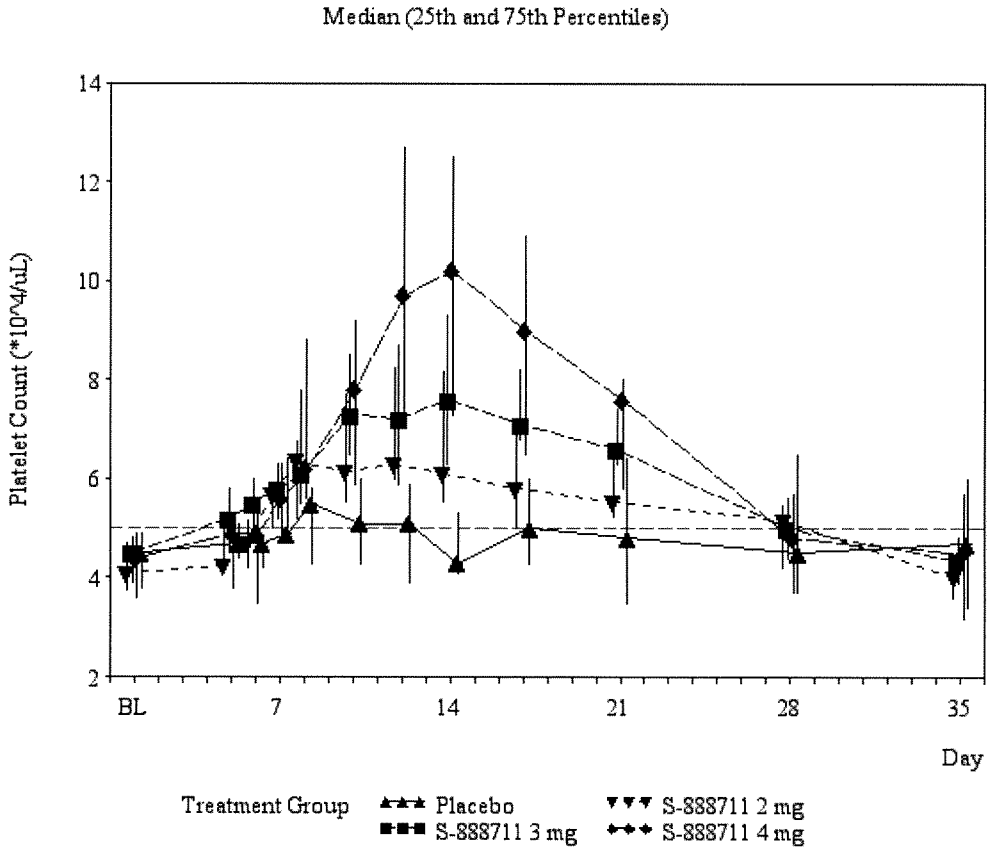
表 2.7.6.15-7　治験期間中又は各観測時点のレスポンダーの割合 (FAS, 血小板輸血後の値を除く)

	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15
Time Point				
Day 5	0.0% (0/15)	6.3% (1/16)	6.7% (1/15)	0.0% (0/15)
Day 6	6.7% (1/15)	18.8% (3/16)	0.0% (0/15)	0.0% (0/15)
Day 7	20.0% (3/15)	12.5% (2/16)	28.6% (4/14)	0.0% (0/15)
Day 8	40.0% (6/15)	33.3% (5/15)	53.3% (8/15)	0.0% (0/15)
Day 10	33.3% (5/15)	71.4% (10/14)	60.0% (9/15)	0.0% (0/10)
Day 12	53.3% (8/15)	57.1% (8/14)	78.6% (11/14)	0.0% (0/6)
Day 14	61.5% (8/13)	57.1% (8/14)	85.7% (12/14)	0.0% (0/3)
Day 17	45.5% (5/11)	76.9% (10/13)	57.1% (8/14)	0.0% (0/3)
Day 21	33.3% (4/12)	53.8% (7/13)	58.3% (7/12)	0.0% (0/3)
Day 28	8.3% (1/12)	15.4% (2/13)	9.1% (1/11)	33.3% (1/3)
Day 35	0.0% (0/11)	0.0% (0/12)	0.0% (0/11)	0.0% (0/3)
Proportion of responders	66.7% (10/15)	68.8% (11/16)	80.0% (12/15)	6.7% (1/15)
vs. Placebo				
- P value from CMH test	0.0024	0.0008	0.0001	
- Relative risk (95% confidence interval)	12.07 (1.16, 125.27)	10.61 (1.28, 88.19)	13.18 (1.85, 93.70)	
Subgroup analysis				
By Child-Pugh grade				
- A	44.4% (4/9)	66.7% (6/9)	77.8% (7/9)	11.1% (1/9)
- B	100.0% (6/6)	71.4% (5/7)	83.3% (5/6)	0.0% (0/6)
By platelet count (*10^4/uL) at screening				
- < 3.5	50.0% (2/4)	0.0% (0/3)	50.0% (2/4)	0.0% (0/4)
- 3.5 - < 4.5	80.0% (4/5)	100.0% (6/6)	80.0% (4/5)	0.0% (0/4)
- 4.5 - <	66.7% (4/6)	71.4% (5/7)	100.0% (6/6)	14.3% (1/7)

The responder is defined as the patient whose platelet count achieved >=50,000/uL and increased >=20,000/uL from baseline.
The data of platelet counts observed after the first platelet transfusion are excluded from the analysis.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.2.3.1, Table 14.2.3.2]

図 2.7.6.15-2　各群の血小板数の推移 [中央値 (四分位範囲)](FAS，血小板輸血不実施例)



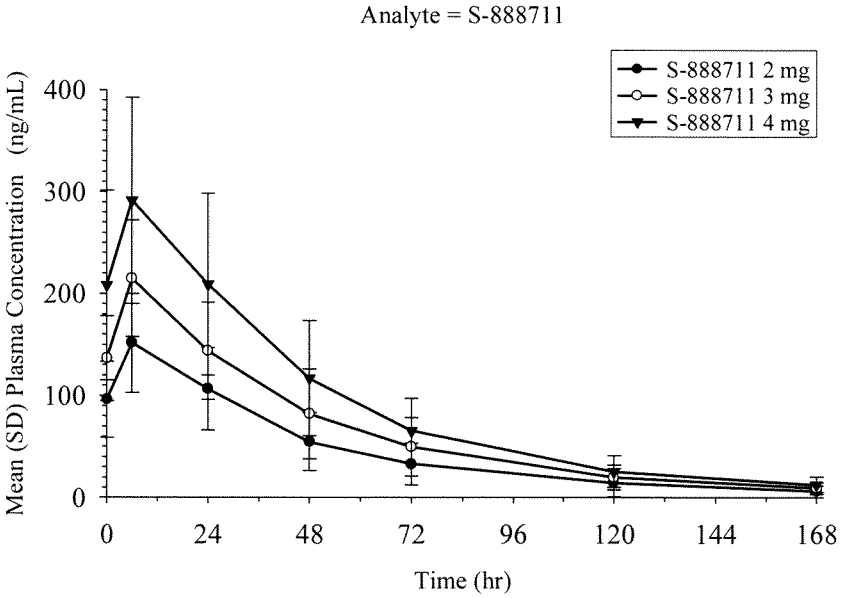
[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Figure 14.1.1]

(4)　薬物動態

S-888711 の 2，3，4 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の投与 5 日目以降 (5 日目の投与直前と投与後 6～8 時間，最終投与後 24，48，72，120，168 時間) の平均血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.15-3 に示す.

血漿中 S-888711 濃度は用量に依存して増大した．$t_{1/2,z}$ の幾何平均値 (%変動係数) は，2 mg 群 35.5 時間 (17.6%)，3 mg 群 38.3 時間 (18.7%)，4 mg 群 36.5 時間 (20.8%) であり，用量に依存せずほぼ一定であった.

図 2.7.6.15-3　S-888711 の反復投与後の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



5 日目の投与直前と投与後 6～8 時間，最終投与後 24，48，72，120，168 時間の血漿中濃度データを要約し，プロットした．
2 mg 群：N = 15．3 mg 群：N = 14～15．4 mg 群：N = 13～14．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，図 11.4-1]

(5)　安全性

(A)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.15-8 に，副作用発現率を表 2.7.6.15-9 に示す．

安全性解析対象集団 61 例中 60 例 (98.4%) に 469 件の有害事象が発現した．各投与群での有害事象は，2 mg 群で 15 例中 15 例 (100.0%) に 122 件，3 mg 群で 16 例中 16 例 (100.0%) に 115 件，4 mg 群で 15 例中 14 例 (93.3%) に 105 件，プラセボ群で 15 例中 15 例 (100.0%) に 127 件であった．ほとんどの有害事象は回復又は軽快した．用量増加に伴い中等度及び高度の有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった．治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった．

S-888711 のいずれかの投与群でプラセボ群よりも 20%以上発現率が高かった有害事象は，術後発熱，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，血中ビリルビン増加であったが，S-888711 の用量増加に伴って発現率が高くなる傾向は認められなかった．

副作用は，61 例中 11 例 (18.0%) に 16 件発現した．各投与群での副作用は，2 mg 群で 15 例中 5 例 (33.3%) に 10 件，3 mg 群で 16 例中 3 例 (18.8%) に 3 件，4 mg 群で 15 例中 3 例 (20.0%) に 3 件，プラセボ群では認められなかった．いずれの事象も各群で 1 件であった．

表 2.7.6.15-8　有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15	Overall N=61
Patients with any TEAEs	15 (122) 100.0%	16 (115) 100.0%	14 (105) 93.3%	15 (127) 100.0%	60 (469) 98.4%
血液およびリンパ系障害	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	3 (3) 4.9%
- 貧血	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 鉄欠乏性貧血	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 脾臓障害	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
心臓障害	1 (2) 6.7%	1 (2) 6.3%	3 (4) 20.0%	2 (2) 13.3%	7 (10) 11.5%
- 心房細動	0	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 頻脈	1 (2) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	0	2 (3) 3.3%
- 徐脈	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 洞不全症候群	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 洞性徐脈	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 上室性期外収縮	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 心室性期外収縮	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
耳および迷路障害	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 頭位性回転性めまい	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
胃腸障害	6 (10) 40.0%	3 (4) 18.8%	6 (8) 40.0%	9 (18) 60.0%	24 (40) 39.3%
- 便秘	3 (3) 20.0%	2 (2) 12.5%	1 (1) 6.7%	3 (3) 20.0%	9 (9) 14.8%
- 下痢	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	4 (4) 26.7%	7 (7) 11.5%
- 腹水	2 (2) 13.3%	0	2 (2) 13.3%	2 (2) 13.3%	6 (6) 9.8%
- 腹部膨満	0	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	1 (2) 6.7%	3 (4) 4.9%
- 血便排泄	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	3 (3) 4.9%
- 歯肉出血	0	0	0	2 (2) 13.3%	2 (2) 3.3%
- 腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 悪心	1 (1) 6.7%	0	0	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 嘔吐	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 舌血腫	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 上部消化管出血	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 出血性びらん性胃炎	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (5) 26.7%	6 (7) 37.5%	1 (3) 6.7%	3 (4) 20.0%	14 (19) 23.0%
- 倦怠感	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	4 (4) 6.6%
- 発熱	1 (1) 6.7%	2 (2) 12.5%	0	0	3 (3) 4.9%
- 胸痛	0	1 (1) 6.3%	0	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 注射部位腫脹	1 (1) 6.7%	0	0	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 胸部不快感	0	0	1 (2) 6.7%	0	1 (2) 1.6%
- 注射部位紅斑	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 注射部位反応	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 腫瘤	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 末梢性浮腫	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 注入部位静脈炎	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 穿刺部位腫脹	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
肝胆道系障害	2 (3) 13.3%	0	1 (2) 6.7%	0	3 (5) 4.9%
- 門脈血栓症	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 胆石症	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 肝機能異常	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 肝梗塞	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
感染症および寄生虫症	2 (2) 13.3%	1 (1) 6.3%	0	2 (3) 13.3%	5 (6) 8.2%
- 鼻咽頭炎	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	0	2 (2) 13.3%	4 (4) 6.6%
- 気管支炎	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 上気道感染	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
傷害、中毒および処置合併症	14 (38) 93.3%	14 (38) 87.5%	14 (36) 93.3%	13 (38) 86.7%	55 (150) 90.2%
- 術後発熱	10 (10) 66.7%	9 (9) 56.3%	7 (7) 46.7%	6 (7) 40.0%	32 (33) 52.5%
- 処置による高血圧	10 (13) 66.7%	8 (9) 50.0%	6 (7) 40.0%	8 (9) 53.3%	32 (38) 52.5%
- 処置による疼痛	8 (8) 53.3%	8 (10) 50.0%	9 (10) 60.0%	7 (8) 46.7%	32 (36) 52.5%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15	Overall N=61
- 処置後出血	2 (2) 13.3%	0	3 (3) 20.0%	1 (1) 6.7%	6 (6) 9.8%
- 処置による悪心	1 (1) 6.7%	0	3 (3) 20.0%	2 (2) 13.3%	6 (6) 9.8%
- 処置による低血圧	0	0	2 (2) 13.3%	2 (2) 13.3%	4 (4) 6.6%
- 処置による嘔吐	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	0	1 (1) 6.7%	3 (3) 4.9%
- 処置による出血	0	2 (3) 12.5%	0	1 (1) 6.7%	3 (4) 4.9%
- 擦過傷	0	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 切開部位出血	0	1 (2) 6.3%	0	1 (1) 6.7%	2 (3) 3.3%
- 処置後不快感	1 (1) 6.7%	0	0	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 処置後血腫	1 (1) 6.7%	0	0	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 処置後浮腫	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 大腿骨骨折	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 膝蓋骨骨折	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 創し開	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 挫傷	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 切開部位痛	0	1 (2) 6.3%	0	0	1 (2) 1.6%
- 処置後腫脹	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 処置による頭痛	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 眼瞼損傷	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
臨床検査	13 (44) 86.7%	14 (44) 87.5%	12 (31) 80.0%	11 (34) 73.3%	50 (153) 82.0%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10 (12) 66.7%	10 (10) 62.5%	9 (9) 60.0%	3 (3) 20.0%	32 (34) 52.5%
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (8) 53.3%	6 (6) 37.5%	5 (5) 33.3%	0	19 (19) 31.1%
- 酸素飽和度低下	4 (5) 26.7%	6 (7) 37.5%	5 (6) 33.3%	4 (4) 26.7%	19 (22) 31.1%
- フィブリンDダイマー増加	3 (3) 20.0%	5 (5) 31.3%	3 (3) 20.0%	5 (5) 33.3%	16 (16) 26.2%
- フィブリン分解産物増加	2 (2) 13.3%	5 (5) 31.3%	1 (1) 6.7%	4 (4) 26.7%	12 (12) 19.7%
- 血中ビリルビン増加	4 (4) 26.7%	4 (4) 25.0%	0	0	8 (8) 13.1%
- 血中乳酸脱水素酵素増加	2 (2) 13.3%	1 (1) 6.3%	3 (4) 20.0%	2 (2) 13.3%	8 (9) 13.1%
- 血圧上昇	2 (3) 13.3%	1 (1) 6.3%	2 (2) 13.3%	3 (4) 20.0%	8 (10) 13.1%
- C一反応性蛋白増加	1 (1) 6.7%	3 (3) 18.8%	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	6 (6) 9.8%
- 白血球数減少	0	1 (1) 6.3%	0	2 (2) 13.3%	3 (3) 4.9%
- 抱合ビリルビン増加	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 血中カルシウム減少	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 血中フィブリノゲン減少	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 血中フィブリノゲン増加	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (2) 6.7%	1 (2) 1.6%
- 血中カリウム減少	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 糸球体濾過率減少	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- ヘマトクリット減少	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- ヘモグロビン減少	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 心拍数増加	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 好中球数減少	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 赤血球数減少	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 呼吸数減少	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
代謝および栄養障害	2 (2) 13.3%	1 (1) 6.3%	0	2 (2) 13.3%	5 (5) 8.2%
- 食欲減退	0	1 (1) 6.3%	0	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 糖尿病	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 高カリウム血症	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 低アルブミン血症	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
筋骨格系および結合組織障害	3 (3) 20.0%	2 (3) 12.5%	1 (1) 6.7%	2 (2) 13.3%	8 (9) 13.1%
- 背部痛	2 (2) 13.3%	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	5 (5) 8.2%
- 関節痛	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 筋骨格痛	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 頚部痛	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 四肢痛	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15	Overall N=61
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）	2 (2) 13.3%	0	0	0	2 (2) 3.3%
- 肝の悪性新生物	2 (2) 13.3%	0	0	0	2 (2) 3.3%
神経系障害	2 (2) 13.3%	2 (3) 12.5%	3 (4) 20.0%	2 (2) 13.3%	9 (11) 14.8%
- 頭痛	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	4 (4) 6.6%
- 浮動性めまい	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 体位性めまい	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	2 (2) 3.3%
- 傾眠	0	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 失神	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
精神障害	2 (2) 13.3%	2 (2) 12.5%	5 (6) 33.3%	3 (3) 20.0%	12 (13) 19.7%
- 不眠症	2 (2) 13.3%	2 (2) 12.5%	3 (3) 20.0%	3 (3) 20.0%	10 (10) 16.4%
- 譫妄	0	0	2 (2) 13.3%	0	2 (2) 3.3%
- 感情不安定	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
腎および尿路障害	0	0	0	2 (2) 13.3%	2 (2) 3.3%
- 排尿困難	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 血尿	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 陰嚢腫脹	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4) 20.0%	1 (1) 6.3%	2 (2) 13.3%	6 (8) 40.0%	12 (15) 19.7%
- 胸水	2 (2) 13.3%	0	1 (1) 6.7%	3 (3) 20.0%	6 (6) 9.8%
- 鼻出血	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	0	3 (4) 20.0%	5 (6) 8.2%
- 無呼吸	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
- 咳嗽	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 上気道の炎症	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
皮膚および皮下組織障害	2 (2) 13.3%	7 (8) 43.8%	5 (6) 33.3%	5 (7) 33.3%	19 (23) 31.1%
- 紅斑	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	4 (4) 6.6%
- 皮下出血	0	2 (2) 12.5%	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.7%	4 (4) 6.6%
- そう痒症	0	2 (3) 12.5%	0	1 (1) 6.7%	3 (4) 4.9%
- 発疹	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	1 (2) 6.7%	0	3 (4) 4.9%
- 水疱	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 褥瘡性潰瘍	0	0	0	1 (3) 6.7%	1 (3) 1.6%
- 接触性皮膚炎	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 紫斑	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 蕁麻疹	0	0	0	1 (1) 6.7%	1 (1) 1.6%
血管障害	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 起立性低血圧	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.3.1.2.1j]

表 2.7.6.15-9　副作用の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 2 mg N=15	S-888711 3 mg N=16	S-888711 4 mg N=15	Placebo N=15	Overall N=61
Patients with any ADRs	5 (10) 33.3%	3 (3) 18.8%	3 (3) 20.0%	0	11 (16) 18.0%
耳および迷路障害	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 頭位性回転性めまい	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
胃腸障害	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
- 腸間膜静脈血栓症	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	0	0	2 (2) 3.3%
- 倦怠感	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
- 発熱	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
肝胆道系障害	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 6.7%	0	2 (2) 3.3%
- 肝機能異常	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 門脈血栓症	0	0	1 (1) 6.7%	0	1 (1) 1.6%
臨床検査	2 (5) 13.3%	1 (1) 6.3%	0	0	3 (6) 4.9%
- 血中ビリルビン増加	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 血中フィブリノゲン減少	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 血圧上昇	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- フィブリン D ダイマー増加	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- フィブリン分解産物増加	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 白血球数減少	0	1 (1) 6.3%	0	0	1 (1) 1.6%
筋骨格系および結合組織障害	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 関節痛	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
神経系障害	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
- 頭痛	1 (1) 6.7%	0	0	0	1 (1) 1.6%
皮膚および皮下組織障害	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	0	0	2 (2) 3.3%
- 発疹	1 (1) 6.7%	1 (1) 6.3%	0	0	2 (2) 3.3%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03, Table 14.3.2.2.1j]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は 2 mg 群に 3 例 4 件, 3 mg 群に 1 例, 及びプラセボ群に 1 例認められた. 死亡例の詳細を表 2.7.6.15-10 に, その他の重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.15-11～表 2.7.6.15-15 に示す.

2 mg 群の 1 例 (患者 ID : 9CE002) が上部消化管出血により死亡した. 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. 治験担当医師は, 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下がっていたこと, 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した.

死亡以外の重篤な有害事象は, 2 mg 群で肝の悪性新生物が 2 例 (患者 ID:9CE002, 9FU003), 出血性びらん性胃炎が 1 例 (患者 ID : 9CE004), 3 mg 群では洞不全症候群及び切開部位出血が 1 例 (患者 ID : 9LC001), プラセボ群では膝蓋骨骨折が 1 例 (患者 ID : 9FE002) に報告された. いずれも, 以下の理由により, 治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判断した.

- 肝の悪性新生物の 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
- 膝蓋骨骨折 (9FE002) : 自転車での偶発的な転倒によるもの (めまいやふらつきなどの自他覚症状はなかった)

上記のいずれの事象も，治験依頼者も同様に治験薬との因果関係はなしと判断した．
治験薬投与前の重篤な有害事象の発現はなかった．

表 2.7.6.15-10　死亡例の詳細 (9CE002)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 2 mg	9CE002	61 Female	血中ビリルビン増加 (total bilirubin elevated)	8	28	Moderate Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			フィブリンDダイマー増加 (D-dimer increased)	8	28	Mild Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			フィブリン分解産物増加 (FDP-increased)	8	28	Mild Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			便秘 (astriction)	10	24	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			処置後出血 [post procedual hemorrhage (puncture site)]	11	23	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による高血圧 (blood pressure increased caused by RFA)	11	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による疼痛 [post-operation pain (puncture site)]	11	7	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST elevated)	11	8	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			酸素飽和度低下 (Oxygen saturation decreased caused by RFA)	11	2	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			術後発熱 (pyrexia caused by RFA)	12	22	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved

	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT elevated)	12	7	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	血便排泄 (hemotochezia)	13	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	肝の悪性新生物 (hepatocellular carcinoma)	14	20	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
	処置による高血圧 (blood pressure increased caused by RFA)	21	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	酸素飽和度低下 (Oxygen saturation decreased caused by RFA)	21	2	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST elevated)	22	11	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	胸水 (pleural effusim caused by RFA)	22	11	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
	血中フィブリノゲン減少 (Fibirinogen decreased)	32	4	Moderate Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
	上部消化管出血 (upper gastrointestinal hemorrhage)	35	1	Severe Not related Serious	Not applicable No Fatal

[病歴 (基本語)]
慢性C型肝炎，肝硬変，肝細胞癌，片麻痺 (左)，てんかん，肋間神経痛

[併用薬・併用療法]*
リーバクト，ヒダントール F，フェノバール，ウルソ，アルダクトン A，ラシックス，ラクツロース，モーラスパップ，5%グルコース，カロナール，ラクテック，ガスター注，ソルデム 3A，キシロカイン，ユナシン S，アタラックス P，ペンタジン，アトロピン硫酸塩，献血アルブミン，イオパミロン，センノシド，ニューレシカルボン，プルゼニド，酸化マグネシウム，冷却，酸素吸入

[治験薬投与期間]
7 日間

[経過] (下線は発現日)

約 2 年前	肝細胞癌，C 型肝硬変，食道静脈瘤にて患者希望により当院紹介受診．胃食道静脈瘤は，F2，RC(−)で定期的にフォローすることとする．
約 1 年前	胃食道静脈瘤：LsF3Cb，RC(−)
約 4 ヵ月前	他院にて上部消化管内視鏡検査実施．胃食道静脈瘤：LsF3Cw，RC(−)，Lg(+)
10 日前	S8 ドーム下，S6 に classical HCC 再発を認め RFA の方針．
投与開始日 (1 日目)	PLT4.6 万と低値にて，S-888711 治験に登録．治験薬投与開始．
7 日目	治験薬投与終了．PLT：5.8 万
11 日目	人工胸水 300mL 作成し，RFA 施行 (S8, S6)
14 日目	CT にて焼灼部には問題がないことを確認したが，S4 の病変に対し，治療が必要と判断．21 日目に RFA 予定． CT，超音波ドプラにて門脈血栓はみられず，血流は求肝性であることを確認．
20 日目	PLT：7.4 万 (ピーク値)
21 日目	RFA 施行 (S4)
22 日目	造影 CT にて焼灼十分と確認．CT 及び胸部レントゲンで右胸腔内に前回 RFA 時の人工胸水と追加焼灼によるものと考えられる胸水の貯留を認め，献血アルブミン注 25% 50mL (2V/day) 投与開始 (〜24 日目)．
26 日目	胸水貯留に対し，利尿剤増量 (ラシックス　40 mg/day→60 mg/day，アルダクトン A50 mg/day→75 mg/day)．

32 日目	28 日目及び 32 日目の胸部レントゲンにて胸水の減少を認め，胸部圧迫感は改善．労作時の軽度呼吸苦はあるが，全身状態は安定しており，外来経過観察可能と判断．PLT：5.2 万
33 日目	独歩にて退院．
35 日目	深夜 0 時 55 分，家族 (娘) 宅にて就寝中に吐血，救急搬送される． 午前 1 時 20 分に心肺停止状態で病院に到着． 1 時 45 分　心肺再開．収縮期血圧 40 mmHg 台，脈拍 78 回/分． 午前 3 時 43 分　死亡確認．上部消化管出血によるものとのこと．
[コメント] 投与開始約 4 ヵ月前の上部内視鏡検査にて，RC−ではあったが F3 の胃食道静脈瘤がみられ，また，血小板減少により破裂した場合のリスクは高かったと考えられる．治験薬投与終了から 27 日後の発現であり，事象発現 2 日前には血小板数も 5.2 万とほぼ投与前の変動範囲内の値まで下がっている．門脈血栓もみられず，門脈血流も求肝性に保たれており，治験薬投与に起因するとは考えにくい．他院からの情報では死因の確定は出来なかったものの被験者の病態による可能性が高いと思われる．これ以上の情報入手は困難であり，以上をもって報告を終了とする．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 14.3.8.1]

表 2.7.6.15-11　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (9CE002)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 2 mg	9CE002	61 Female	血中ビリルビン増加 (total bilirubin elevated)	8	28	Moderate Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			フィブリンDダイマー増加 (D-dimer increased)	8	28	Mild Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			フィブリン分解産物増加 (FDP-increased)	8	28	Mild Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
			便秘 (astriction)	10	24	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			処置後出血 [post procedual hemorrhage (puncture site)]	11	23	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による高血圧 (blood pressure increased caused by RFA)	11	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による疼痛 [post-operation pain (puncture site)]	11	7	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST elevated)	11	8	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

	酸素飽和度低下 (Oxygen saturation decreased caused by RFA)	11	2	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	術後発熱 (pyrexia caused by RFA)	12	22	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT elevated)	12	7	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	血便排泄 (hemotochezia)	13	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	肝の悪性新生物 (hepatocellular carcinoma)	14	20	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
	処置による高血圧 (blood pressure increased caused by RFA)	21	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	酸素飽和度低下 (Oxygen saturation decreased caused by RFA)	21	2	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST elevated)	22	11	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	胸水 (pleural effusim caused by RFA)	22	11	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
	血中フィブリノゲン減少 (Fibirinogen decreased)	32	4	Moderate Possibly related Non serious	Not applicable No Not recovered/not resolved
	上部消化管出血 (upper gastrointestinal hemorrhage)	35	1	Severe Not related Serious	Not applicable No Fatal
[病歴 (基本語)] 慢性 C 型肝炎，肝硬変，肝細胞癌，片麻痺 (左)，てんかん，肋間神経痛					
[併用薬・併用療法]* リーバクト，ヒダントール F，フェノバール，ウルソ，アルダクトン A，ラシックス，ラクツロース，モーラスパップ，5%グルコース，カロナール，ラクテック，ガスター注，ソルデム 3A，キシロカイン，ユナシン S，アタラックス P，ペンタジン，アトロピン硫酸塩，献血アルブミン，イオパミロン，センノシド，ニューレシカルボン，酸素吸入					
[治験薬投与期間] 7 日間					

[経過] (下線は発現日)	
10 日前	S8 ドーム下，S6 に classical HCC 再発を認め RFA の方針.
投与開始日 (1 日目)	PLT4.6 万と低値にて，S-888711 治験に登録．治験薬投与開始.
7 日目	治験薬投与終了．PLT：5.8 万
11 日目	人工胸水 300 mL 作成し，RFA 施行 (S8, S6)
14 日目	CT にて焼灼部には問題がないことを確認したが，S4 の病変に対し，治療が必要と判断. 21 日目に RFA 予定.
21 日目	RFA 施行 (S4)
22 日目	造影 CT にて焼灼十分と確認．CT 及び胸部レントゲンで右胸腔内に前回 RFA 時の人工胸水と追加焼灼によるものと考えられる胸水の貯留を認め，献血アルブミン注 25% 50 mL (2V/day) 投与開始 (～24 日目).
26 日目	胸水貯留に対し，利尿剤増量 (ラシックス　40 mg/day→60 mg/day，アルダクトン A 50 mg/day→75 mg/day).
32 日目	28 日目及び 32 日目の胸部レントゲンにて胸水の減少を認め，胸部圧迫感は改善．労作時の軽度呼吸苦はあるが，全身状態は安定しており，外来経過観察可能と判断.
33 日目	独歩にて退院.
[コメント] 投与開始 14 日目の CT で指摘された病変については，投与開始 10 日前の CT でも認められるものであり，治験薬との因果関係はないと考える．被験者が遠方に住んでいるため入院期間を延長して治療を行うことが最善と判断し，重篤な有害事象として報告する.	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 14.3.8.2]

表 2.7.6.15-12　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (9FU003)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 2 mg	9FU003	68 Female	鼻出血 (Epistaxis)	-2	1	Mild Non serious	No Recovered/resolved
			発疹 (Rash on face)	1	35	Mild Possibly related Non serious	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			処置による高血圧 (Blood pressure increased caused by RFA)	9	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			酸素飽和度低下 (Oxygen saturation decreased caused by RFA)	9	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			処置による高血圧 (Blood pressure increased caused by RFA)	16	1	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			倦怠感 (Malaise caused by RFA)	18	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			腹水 (Ascites aggravated caused by RFA)	19	8	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			肝の悪性新生物 (Hepatocellular carcinoma)	22	7	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovering/resolving

	注射部位腫脹 (Injection site swelling)	24	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	術後発熱 (Fever caused by RFA)	24	3	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴 (基本語)] 肝細胞癌，肝硬変，C 型慢性肝炎，突発難聴，舌炎，慢性胃炎，高血圧，高尿酸血症，便秘，花粉症，洞不全症候群，ヨウ素アレルギー，食物アレルギー					
[併用薬・併用療法]* アルダクトン，ラシックス，ウルソ，アムロジン，ザイロリック，タケプロン，ガスモチン，プルゼニド，大黄甘草湯，マグミット，クラリチン，アルメタ，リーバクト，献血アルブミン，ソルダクトン，スローケー，イオメロン，ドルミカム，ソセゴン，アタラックス P，アネキセート，ソナゾイド，フィジオ，キシロカイン，ペントシリン，酸素吸入					
[治験薬投与期間] 6 日間					
[経過] (下線は発現日) 24 日前　造影エコー検査より S6 に肝細胞癌の再発を認め，RFA を予定される． 投与開始日 (1 日目)　血小板低値のため，S-888711 治験に登録．治験薬の投与が開始される． 7 日目　血小板数が 6.5 万/μL まで上昇したため，投与中止基準を遵守し治験薬の投与を中止． 9 日目　RFA 実施 (S6) 12 日目　CT にてマージン不十分と判断され，同部位の追加焼灼が決定する． 16 日目　RFA 実施 (S6) 19 日目　CT にて焼灼は十分であることが確認されたが，別部位に早期濃染像を認める． 22 日目　エコー検査にて，CT にて指摘された部位への RFA 治療が必要と判断される (S5/6). 23 日目　RFA 実施 (S6) 26 日目　CT にて焼灼十分であることが確認され，治療終了． 28 日目　独歩にて退院．					
[コメント] 投与開始 19 日目の CT 及び投与開始 22 日目のエコーにて指摘された病変については，投与開始 2 日前の CT でも認められるものであり，治験薬との因果関係はないと判断する．入院期間を延長して追加 RFA を実施することが最善であると考え，重篤な有害事象として報告する．					

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 14.3.8.4]

表 2.7.6.15-13　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (9CE004)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 2 mg	9CE004	80 Female	肝機能異常 (Liver dysfunction)	8	64	Moderate Probably related Non serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
			処置による高血圧 (blood pressure increased caused by RFA)	11	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置後出血 [post procedural hemorrhage (puncture site)]	12	5	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST increased)	12	24	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	上気道感染 (upper airway infection)	26	18	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	出血性びらん性胃炎 (acute hemorrhagic gastric erosion)	29	15	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	穿刺部位腫脹 (puncture site swelling)	33	3	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

[病歴 (基本語)]
慢性 C 型肝炎，肝硬変，肝細胞癌，白内障，認知症，骨粗鬆症，完全右脚ブロック，慢性気管支炎，下肢痙攣，心窩部痛，腰痛

[併用薬・併用療法]*
アリセプト D，ウルソ，リーバクト，アクトネル，芍薬甘草湯，カタリン K，アスベリン，ラクテック，ソルデム 3A，ペンタジン，アタラックス P，アトロピン硫酸塩，キシロカイン，ユナシン S，献血アルブミン，マイスリー，イオパーク，フランドルテープ，アネトン咳止め Z，ガスター，ヴィーン F，オメプラール，酸素吸入

[治験薬投与期間]
6 日目

[経過] (下線は発現日)

10 日前	エコー及び CT (21 日前) にて S7 に再発認め，RFA の方針となる．血症板低値であり，S-888711 治験に参加．食道静脈瘤 Ls, F1, Cb, RC−, Lg−
4 日前	PLT：3.4 万/μL
投与開始日 (1 日目)	治験薬投与開始
7 日目	PLT：5.7 万/μL．血小板値が治験薬投与中止基準まで上昇し，6 日間で投与終了とする．
10 日目	PLT：8.8 万/μL
11 日目	RFA 施行 (S7)
14 日目	CT にて焼灼十分を確認．門脈血栓 (−)．門脈血流：求肝性
16 日目	経過良好にて退院．
19 日目	Day 17 規定来院．特に問題なし．PLT：6.7 万/μL
21 日目	Day 21 規定来院．著変なし．PLT：5.6 万/μL
26 日目	発熱はないが咳嗽あり．症状がひどく入眠困難．
27 日目	市販の咳止め (アネトン咳止め Z 錠) を服薬．咳嗽は軽減． 黒色下痢便出現．以降，翌日まで 5-6 回あり．
28 日目	15 時頃，吐血を伴う嘔吐あり．
29 日目	外来受診．直腸診で黒色の付着あり．BP:112/62　PR: 95　体温：36.4　Hb:8.7 g/L 上部消化管出血を疑い，精査のため緊急入院とする．入院後の上部内視鏡検査にて穹窿部後壁側に線状の裂創あり．他に出血源となる病変はなく，同部位からの出血が疑われる． 補液を開始し，絶食とする． オメプラール注 20 (2V/day)，アスベリン錠 (60 mg/day) を開始．
30 日目	Hb：7.4 g /dL MAP2 単位投与．補液継続．黒色便 2 回あり．
31 日目	Hb：9.1 g /dL．茶色便．
32 日目	食事再開のため，輸液中止．軽快傾向． 下痢便が継続しているため，ラックビー錠 (3 錠/day) 追加．
33 日目	オメプラール 1V 終了に伴い，パリエット内服開始．20 時頃，38 度まで発熱したが，採血・尿検査・X 線検査で感染を疑う所見なし． カロナール錠 300　1 錠内服．
34 日目	36 度台で推移．症状や炎症反応の憎悪なし．
35 日目	経過良好のため退院．
43 日目	外来受診．下痢は改善傾向だが，食欲不振は継続．足のむくみに対しアルダクトン (25 mg/day) 追加．Hb は消化管出血前の変動範囲内まで回復．

[コメント]
急性上気道炎による強い咳嗽で出血性びらんが生じたと考えられる．治験薬投与終了から約20日後の発現であることも踏まえ，因果関係はないものと判断する．
下痢や食欲不振，足のむくみは，本事象 (急性出血性びらん) との関連性が無く，Hb が入院前の値まで回復していることから，本事象が回復していると判断することが妥当と考える．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 14.3.8.3]

表 2.7.6.15-14　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (9LC001)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 3 mg	9LC001	72 Male	胸痛 (precordial pain)	8	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			擦過傷 (scrape on right head)	8	5	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			眼瞼損傷 (cut on right palpebra)	8	5	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			失神 (faint)	8	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			心房細動 (Atial fibrillation)	9	3	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			洞不全症候群 (Sick sinus syndrome)	9	8	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			切開部位痛 (pain at the pacemaker implantation site)	12	3	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			そう痒症 (itching)	13	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			切開部位出血 (postoperative bleeding at the pacemaker implantation site)	16	7	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			四肢痛 (pain at left arm)	16	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			切開部位痛 (pain at the pacemaker implantation site)	17	9	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			切開部位出血 (postoperative bleeding at the pacemaker implantation site)	26	10	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			頭痛 (headache)	31	3	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			そう痒症 (itching)	31	4	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			腫瘤 (right lumbar mass)	33	38	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
[病歴 (基本語)] 慢性 C 型肝炎，肝硬変，肝細胞癌，白内障，胆嚢結石症，完全右脚ブロック，網膜静脈分枝閉塞，黄斑浮腫，便秘							
[併用薬・併用療法]* ユビデカレノン，ラクテック，セファゾリン，コスパノン，マグミット，オイパロミン，ソナゾイド，キシロカイン，一時ペースメーカー留置，永久ペースメーカー留置							

[治験薬投与期間] 5 日間	
[経過] (下線は発現日)	
50 日前	CT 検査結果にて，HCC 再発を認めた．
22 日前	本治験の説明を行い，本人による文書同意を取得した．スクリーニング検査として実施した心電図検査にて完全右脚ブロックが確認された．PLT：1.8 万/μL
7 日前	外来受診時に心電図検査を実施し完全右脚ブロックが確認された．PLT：1.9 万/μL
投与開始日 (1 日目)	治験薬服薬開始 (Day 1)
5 日目	治験スケジュールに従い入院．PLT：1.3 万/μL
6 日目	PLT：1.1 万/μL　血小板数の増加が認められず被験者の希望により服薬を中止した．
7 日目	PLT：1.8 万/μL　9 日目に予定の RFA の前処置として，血小板輸血 (30 単位) を実施．
8 日目	PLT：5.3 万/μL　歩行時，失神後転倒．
9 日目	心電図にて心房細動を認めた．心臓超音波検査では弁膜症や血栓は確認されなかった．
10 日目	PLT：4.1 万/μL　モニター心電図を観察した結果，循環器内科医師より洞不全症候群と診断を受けた．
11 日目	PLT：3.7 万/μL　一時ペースメーカー留置
12 日目	PLT：3.4 万/μL
15 日目	永久ペースメーカー留置の前処置として血小板輸血実施 (20 単位)
16 日目	PLT：5.1 万/μL　永久ペースメーカー留置
21 日目	PLT：2.6 万/μL
25 日目	循環器内科担当医師の受診後，被験者の状態に問題ないと判断され退院
26 日目	自宅でペースメーカー創部からの出血が確認され，救急外来受診．循環器内科にて緊急入院となった．血小板 20 単位の輸血を実施．
27 日目	PLT：2.9 万/μL
28 日目	PLT：3.1 万/μL　ペースメーカー創部左縁に離開あり，oozing bleeding あり．形成外科 Dr. にコンサルトした結果圧迫止血で観察することでよいとのこと．
30 日目	PLT：2.2 万/μL　創部左縁より oozing bleeding あり．
35 日目	止血が認められ，回復と判断された．
[コメント] (洞不全症候群) 被験者によると過去に何度もふらつきや失神の自覚症状があったとのこと．また，臨床検査値からも原因が貧血によるものとは否定的であった．失神後の精査の結果，当被験者は洞不全症候群と診断され，失神の原因は心疾患によるものと考えられた．循環器内科との共観の結果，ペースメーカー留置術を必要としたため，投与開始 11 日目にて重篤有害事象に該当すると判断した． また，治験実施前と比較して血小板数，FDP，D ダイマーの増加は認められず，心臓超音波検査からも血栓は認められなかった． 以上より本事象 (洞不全症候群) は，本被験者にもともと心疾患の素因があったことで生じたものであり，治験薬との因果関係は否定できると判断した． (ペースメーカー埋め込み創部からの出血) 投与開始 11 日目に一時ペースメーカー留置術，投与開始 16 日目に永久ペースメーカー留置術を実施し，経過観察後，投与開始 25 日目に退院となった．その後，投与開始 26 日目にペースメーカー埋め込み創部からの出血を認めたが，これは治験開始前から血小板数が低値であることが原因であると考える．そのため，治験薬との因果関係は否定できる．同日，当事象の治療目的及び出血原因の精査目的で緊急入院が必要とされたため，重篤有害事象に該当すると判断した．	

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 14.3.8.5]

表 2.7.6.15-15　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (9FE002)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
Placebo	9FE002	73 Male	膝蓋骨骨折 (Left patella fracture)	3	133	Severe Not related Serious	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			褥瘡性潰瘍 (Pressure sore of left knee)	5	11	Mild Not related Non serious	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			腹部膨満 (Abdominal distension)	6	2	Moderate Not related Non serious	Dose not changed No Recovered/resolved
			ヘマトクリット減少 (Haematocrit decreased)	6	11	Moderate Not related Non serious	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			ヘモグロビン減少 (Hemoglobin decreased)	6	11	Severe Not related Non serious	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			赤血球数減少 (Red blood cell count decreased)	6	11	Moderate Not related Non serious	Dose not changed Yes Recovered/resolved
			フィブリンDダイマー増加 (D-dimer increased)	8	28	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
			フィブリン分解産物増加 (FDP increased)	8	28	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
			処置による悪心 (Nausea caused by RFA)	13	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST increased)	14	6	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			血中乳酸脱水素酵素増加 (LDH increased)	14	22	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による低血圧 (Blood pressure decreased caused by open reduction of left patella fracture)	20	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			褥瘡性潰瘍 (Pressure sore of buttocks)	20	24	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			便秘 (Constipation)	21	2	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			下痢 (Diarrhoea)	22	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			血尿 (Haematuria)	22	2	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved

	褥瘡性潰瘍 [Pressure sore (left knee, left ankle)]	22	22	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	歯肉出血 (Gingival bleeding)	26	3	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	陰嚢腫脹 (Scrotal swelling)	26	7	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	腹部膨満 (Abdominal distension)	30	2	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
	切開部位出血 (Incision site haemorrhage of left knee)	34	2	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
	背部痛 (Low back pain)	35	71	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
[病歴 (基本語)] 慢性 C 型肝炎，肝硬変，肝細胞癌，高血圧，慢性胃炎，前立腺腫大，肝部分切除，胸水					
[併用薬・併用療法]* アミノレバン EN，ウルソ，ビタメジン，シナール，グラケー，リーバクト，ガスターD，ハルナール D，アムロジン OD，ラシックス，アルダクトン A，タウリン					
[治験薬投与期間] 7 日間					
[経過] (下線は発現日) 投与開始日 (1 日目)　治験薬投与開始 3 日目　自転車にて転倒し，左膝蓋骨骨折．近医にて入院となる．ニーブレスにより膝を固定． 5 日目　治験実施施設へ転院 7 日目　治験薬投与終了 9 日目　肝癌に対し肝動脈化学塞栓療法 (TACE) 施行 13 日目　血小板輸血 10 単位実施後に肝癌に対し経皮的ラジオ波焼灼術施行 19 日目　血小板輸血 20 単位施行 20 日目　膝蓋骨骨折に対し観血的骨整復術施行 29 日目　車いす移乗可能 34 日目　松葉杖練習開始 43 日目　リハビリ入院加療のため転院 135 日目　外来にて受診．可動域 0～120 度．杖なしで歩行可能となる．					
[コメント] 自転車で転倒したのは偶発的であり，治験薬との因果関係は否定できる．治験薬服薬後，めまいやふらつき等の自覚症状はなかった． 投与開始 135 日目には可動域が 0～120 度となり，杖なしでの歩行が可能であることからこの日にて軽快とする．					

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1
[c] 治験薬の処置
* 重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-03，Table 14.3.8.6]

(C) 血栓及び出血に関連する有害事象

血栓に関連する有害事象は，2 mg 群で 6.7% (1/15 例)，3 mg 群で 0% (0/16 例)，4 mg 群で 13.3% (2/15 例)，プラセボ群で 6.7% (1/15 例) であり，用量増加に伴う発現率の上昇は認められなかった．いずれの事象も，門脈血栓の有無を評価するため，肝癌焼灼術実施後 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．これらの事象は

中等度又は高度であったが，いずれも非重篤であり，4 mg 群の門脈血栓症及び腸間膜静脈血栓症のみ治験薬との因果関係がありと判断された．これらの患者の最大血小板数は 5.7 万/μL～12.7 万/μL，事象の発現直近の血小板数は 3.7 万/μL～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．

出血に関連する有害事象は，2 mg 群で 20.0% (3/15 例)，3 mg 群で 31.3% (5/16 例)，4 mg 群で 26.7% (4/15 例)，プラセボ群で 53.3% (8/15 例) であり，用量増加に伴う発現率の変化は認められなかった．

(D)　臨床検査

各群の臨床検査値は，いずれの項目も，用量依存的に変動する傾向は認められなかった．

臨床検査に関連する有害事象として，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，血中ビリルビン増加が S-888711 群に高頻度で認められた．S-888711 各投与群のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加又はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加の多くは基準値上限の 3 倍以下の変動であり，基準値上限の 3 倍を超える変動が認められた患者でも血中ビリルビンの増加は伴っていなかった．

(E)　バイタルサイン及び心電図

バイタルサイン (血圧，脈拍) 及び心電図には臨床的に重要な所見は認められなかった．

(F)　門脈血栓及び門脈血流

門脈血栓については，血栓に関連する有害事象の項に記載した．

経皮的肝癌焼灼術施行後の門脈血流は，すべての被験者で求肝性であり，血流方向が変化した被験者はいなかった．

2.7.6.15.3 結論

- 慢性肝疾患による血小板減少患者への経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 の 2, 3, 4 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与した時，いずれの用量でもプラセボよりも高い血小板輸血回避率が得られ，最大血小板数 (平均値) 及び血小板数の維持期間は用量増加に伴い多く，かつ長くなる傾向が認められた．
- 有害事象及び副作用の発現率が用量依存的に上昇する傾向は認められず，慢性肝疾患による血小板減少患者での S-888711 4 mg までの投与は，プラセボと比較して安全性に大きな問題はないことが確認された．
- 慢性肝疾患による血小板減少患者への経皮的肝癌焼灼術の前処置である血小板輸血の代替療法として十分な血小板補充効果があり，かつ患者の安全性を担保できる用量として，S-888711 の 3 mg が適切であると考えられた．

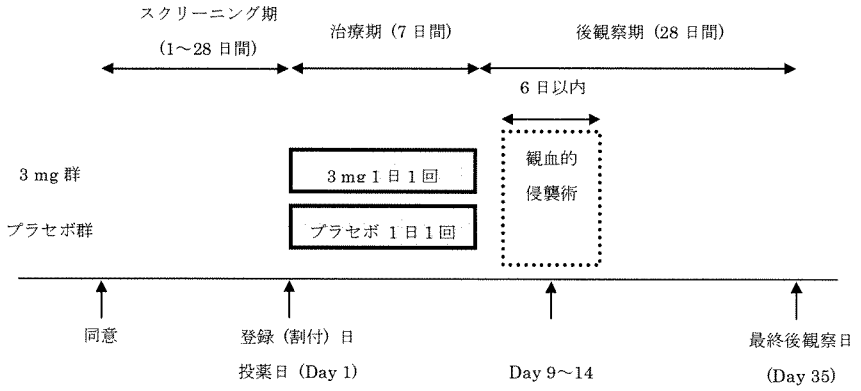
2.7.6.16 国内第 3 相検証試験 (M0631/L-PLUS 1)

[添付資料 5.3.5.1-04]

2.7.6.16.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.16-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.16-2 に示す.

表 2.7.6.16-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0631/L-PLUS 1
目的	1. 主目的 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，観血的侵襲術の前処置として S-888711 3 mg を投与した時のプラセボに対する優越性を，観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率を指標として検証する. 2. 副次目的 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，観血的侵襲術の前処置として S-888711 3 mg を投与した時の有効性，安全性，及び薬物動態を以下の項目に基づきプラセボと比較検討する. ・ 治験期間中の血小板輸血回避率 ・ 血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合 ・ 血小板数増加の維持期間 ・ 血小板数の推移 ・ 有害事象及び副作用 ・ 出血に関連する有害事象 ・ 血栓に関連する有害事象 ・ 門脈血栓の有無，門脈血流 ・ 臨床検査，バイタルサイン，心電図 ・ 血漿中 S-888711 濃度
治験デザイン	多施設共同，無作為化，プラセボ対照，二重盲検，並行群間比較試験 1～28 日間のスクリーニング期，7 日間の治療期，及び 28 日間の後観察期で構成された. 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，本治験に登録され，プラセボ群又は S-888711 の 3 mg 群のいずれかの投与群に，確率的最小化法により 1 : 1 の比率で割付けられた (登録日). 割付け結果に基づいて，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 35 まで定められた診察及び検査を実施した (後観察期). 観血的侵襲術は，Day 9～14 の間に実施することとし，血小板輸血の必要性判断は，Day 8 の以降かつ観血的侵襲術の実施直前に行った. 
対象疾患及び主要な組み入れ基準	1. 対象疾患 観血的侵襲術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者 2. 選択基準 1)　同意取得時に 20 歳以上の男性又は女性患者

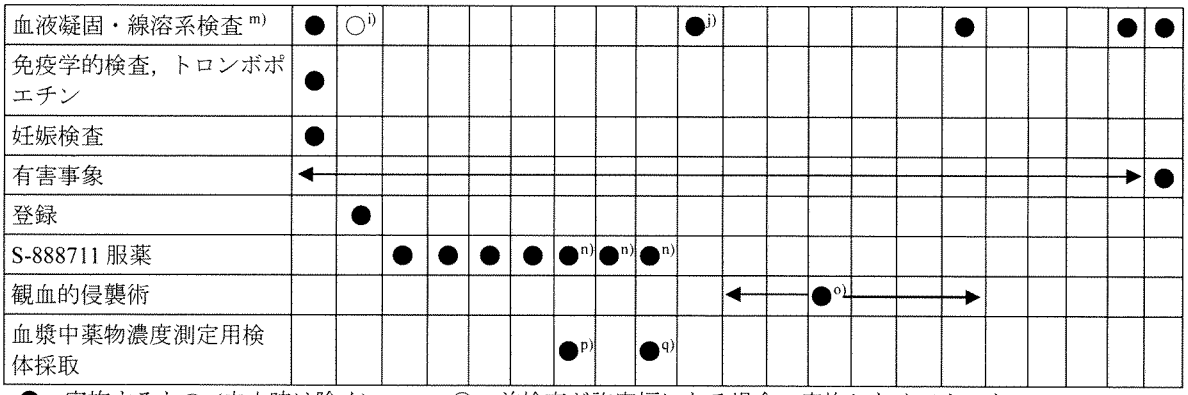
	2) 慢性肝疾患による血小板減少患者 3) スクリーニング時の血小板数が 5 万/μL 未満の患者 4) 下記条件を満たす観血的侵襲術を予定している患者 ・ 投与開始 9 日目から 14 日目の間に完了する術式であること ・ 下記のいずれにも該当しない術式であること - 開腹，開胸，開頭，又は開心を伴う手術 - 臓器切除又は部分切除を伴う手術 (ただし，組織の切除に準ずる術式は除く) 5) ECOG の Performance Status が Grade 0 又は 1 の患者 6) 侵襲術前日から投与開始 14 日目までの間，入院が可能な患者 3. 除外基準 1) 本治験の治療対象部位以外に悪性腫瘍を合併している患者 2) 脾臓摘出術を受けた患者 3) 肝機能障害の程度が，Child-Pugh 分類の C 4) 門脈腫瘍栓を有する患者及び血栓症の合併又は既往がある患者 5) 門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者
症例数	目標症例数：90 例 (1 群 45 例) 登録・割付症例数：97 例 解析対象例数：96 例 (3 mg 群 48 例，プラセボ群 48 例) 有効性解析対象例数：FAS 96 例 (3 mg 群 48 例，プラセボ群 48 例) PPS 90 例 (3 mg 群 46 例，プラセボ群 44 例) 安全性解析対象例数：96 例 (3 mg 群 48 例，プラセボ群 48 例)
症例数の設定根拠	本治験の目標症例数は，次の 2 点を考慮して 1 群 45 例，合計 90 例と設定した． ・ 本剤の有効性の評価において，少なくとも 90%の検出力を確保できること： 用量設定試験において，術前の血小板輸血回避率は，プラセボ群で 20.0%，S-888711 3 mg 群で 81.3%であったことから，本治験でも同様の試験成績が得られると想定した．ただし，本剤の血小板輸血回避率については，臨床的に最低限必要と考えられる 70%とすることとした．このとき，0.05 の両側有意水準のもとで少なくとも 90%の検出力を確保するためには 1 群あたり 24 例が必要である．なお，1 群あたりの症例数を 45 例とした時の検出力は 99%以上である． ・ 本剤の安全性の評価において，血栓に関する有害事象を見落とすリスクを最小限にすること： 用量設定試験で認められた血栓に関する有害事象の発現率は，S-888711 群全体で 6.5% (3/46 例) であった．この結果に基づき，発現率 6.5%の事象が 1 例も検出できない確率を 5%未満に抑えるためには，少なくとも 45 例の集積が必要である．
使用薬剤	S-888711 3 mg 錠，S-888711 のプラセボ錠
投与方法	以下の用量を 1 日 1 回経口投与した 3 mg 群：S-888711 の 3 mg 錠 1 錠 プラセボ群：S-888711 のプラセボ錠 1 錠
投与期間	7 日間 Day 5～7 は，当日測定した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 以上となる場合は治験薬の投与を中止した．
血小板輸血の基準	観血的侵襲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． 初回の観血的侵襲術実施前の血小板輸血の必要性は，Day 8 以降かつ観血的侵襲術の実施直前 (観血的侵襲術実施日の 2 日前～実施日) に測定された血小板数の結果により判断した．血小板数が 5 万/μL 未満の場合，血小板輸血を実施した．
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 有効性の主要評価項目 観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率 有効性の副次評価項目 ・ 治験期間中の血小板輸血回避率，実施回数及び用量 ・ 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) の割合 ・ 血小板数がそれぞれ 5 万/μL 以上，レスポンダー基準，及び 7 万/μL 以上を維持した期間 ・ 血小板数の推移

	2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度 3. 安全性の評価 有害事象及び副作用，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)，バイタルサイン (血圧及び脈拍)，心電図を測定し，それらの値の異常変動の有無を評価した．更に，門脈血栓の有無，門脈血流も確認した．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，因果関係は，明らかに関連有り，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．
統計解析方法	1. 有効性の評価 有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団 (FAS)」とし，主要評価項目の感度分析に「治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)」を用いた． 主要評価項目の解析 1) 観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率 主解析として，投与群ごとに，初回の観血的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，割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，S-888711 の 3 mg 群とプラセボ群とを比較した．主要解析の感度分析として，PPS を対象に同様の解析を行った． また，副次解析として，割付け因子である観血的侵襲術の分類及びスクリーニング期の血小板数のそれぞれについて，各カテゴリーの血小板輸血回避率を投与群ごとに求めた． 実際に行った観血的侵襲術の分類・種類，ベースラインの血小板数，肝機能障害の程度のそれぞれについて，投与群ごとに，各カテゴリーでの血小板輸血回避率を求め，プラセボ群に対する S-888711 の 3 mg 群の相対リスクとその 95%信頼区間を算出した．また，Breslow-Day 検定を用いて各項目と投与群の交互作用を検定した． 副次評価項目の解析 1) 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，割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて，3 mg 群とプラセボ群とを比較した．治験期間中に血小板輸血を実施した患者を対象に，実施回数及び用量 (単位) の要約統計量を算出した． 2) 血小板輸血後のデータを除き，治験期間中に少なくとも 1 回はレスポンダーの基準を満たした患者数と，その FAS から血小板輸血実施患者を除いた不実施患者数に対する割合を求めた．また，割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により 3 mg 群とプラセボ群とを比較した．更に，観測時点ごとに，レスポンダーの例数と，その割合を求めた．血小板輸血後のデータを除かずに (初回の血小板輸血後は，血小板数がレスポンダーの基準を満たしていたとしてもノンレスポンダーのものとして扱った)，観測時点ごとに，レスポンダーの例数と，その割合を求めた．また，各観測時点において割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel- Haenszel 検定を用いて，3 mg 群とプラセボ群とを比較した． 3) 血小板輸血実施の有無別に，各投与群の血小板数がそれぞれ 5 万/μL 以上，レスポンダー基準，及び 7 万/μL 以上を維持した期間 (血小板数増加の維持期間) について要約統計量を算出した．また，共分散分析を用いて，適宜，血小板数増加の維持期間 (調整平均値) を比較した．このとき，観血的侵襲術の分類，ベースライン血小板数，血小板数の観察期間は共変量としてモデルに含めた． 4) 観測時点ごとに，血小板数とベースラインからの変化量について，要約統計量を算出した．血小板輸血実施例のみを対象に，初回輸血直前の血小板数をベースラインとして，初回輸血後 3 日間の血小板数について，ベースラインからの変化量の要約統計量を求めた．各被験者の最大血小板数及び最大増加量について，要約統計量を算出した．血小板輸血不実施例のみを対象に，患者ごとに血小板数が最大値を示した観測時点 (最大値観測時点) を求め，その要約統計量を算出した． 2. 薬物動態 血漿中薬物濃度データについて，観測時点ごとに算術平均，標準偏差，変動係数 (CV%)，幾何平均，幾何平均の変動係数 (GeoCV%)，最小値，中央値及び最大値を算出した． 3. 安全性の評価 安全性の解析は，安全性解析対象集団を対象とし，報告された有害事象は，MedDRA (Ver.17.0) の用語に読み替え，器官別大分類 (system organ class) 及び基本語 (preferred

	term) 別に集計した．安全性の解析では，治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を用いた． 有害事象発現率を解析対象例数に対する発現例数の割合とした． 治験薬との因果関係がなしと判断された有害事象以外を，副作用として集計した． 血栓に関連する有害事象の集計には，MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries，SMQ) を用いた．「動脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「静脈の塞栓および血栓 (SMQ)」，「血管タイプ不明あるいは混合型の塞栓および血栓 (SMQ)」の階層に属す有害事象を，血栓に関連する有害事象として集計した． 出血に関連する有害事象の集計にも，SMQ を用いた．「出血用語 (臨床検査用語を除く) (SMQ)」の階層に属す有害事象を，出血に関連する有害事象として集計した． 観血的侵襲術施行例を対象として，初回の施術前に発現した有害事象と施術後に発現した有害事象をそれぞれ集計した．
実施地域及び施設数	日本 (81 施設)
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.16-2　観察・検査項目及び実施時期

	スクリーニング	治療期								後観察期 (Day 9～14：観血的侵襲術実施可能期間)											中止時 a)
										入院 (観血的侵襲術前日～Day 14)											
Day	−28～	1 投与前	1 投与後	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	17	21	28	35	
同意取得	●																				
被験者背景	●																				
ECOG の Performance Status	●																				
肝機能障害の程度 (Child-Pugh)	●																				
WHO Bleeding scale	●																				
胃食道静脈瘤 b)	●																				
脾腫の有無・腹水の程度 c)	●																				
門脈血栓の有無 d)	●									● e)				←―		● f)	―→				
門脈血流方向 g)	●									● e)				←―		● f)	―→				
脾臓の大きさ h)	●													←―		● f)	―→				
血圧，脈拍数	●	○ i)					●	●	●	●		●		●		●	●	●	●	●	●
心電図	●	○ i)								● j)						●				●	●
血液学的検査 (血小板数，幼若血小板比率*，網血小板比率*)	●	○ i)					● k)	● k)	● k)	●		●		●		●	●	●	●	●	●
血液学的検査 [血小板輸血を実施した場合 l)] (血小板数)											輸血実施直後 (1 日目) 輸血実施 2 日目 輸血実施 3 日目										
血液学的検査 (血小板数以外)	●	○ i)								● j)						●				●	●
血液生化学的検査	●	○ i)								● j)						●				●	●



●：実施するもの (中止時は除く).　　○：前検査が許容幅にある場合，実施しなくてよいもの.

* 測定可能な施設のみ.

a) 投与中止時及び観察・検査中止時.

b) 上部消化管内視鏡検査にて確認．なお，登録前 180 日以内に実施している場合には，その結果を採用できることとした.

c) 超音波，CT 又は MRI にて確認．なお，脾腫の有無については，登録前 28 日以内に検査を実施している場合には，その結果を採用できることとした.

d) スクリーニング期及び観血的侵襲術後は CT 又は MRI にて確認. 投与開始 8 日目は超音波検査にて確認. なお，登録前 28 日以内に実施している場合には，その結果を採用できるが，胃食道静脈瘤の治療をした場合は，治療後に確認することとした.

e) 門脈血栓の有無及び門脈血流方向のための超音波検査は，投与開始 8 日目～観血的侵襲術直前までの間に実施することとした.

f) 観血的侵襲術日の 3～10 日後の間に実施．なお，門脈血栓の有無及び門脈血流方向については，追加で観血的侵襲術を実施する場合は，初回の観血的侵襲術後の確認は追加の術前に行い，追加の観血的侵襲術後にも再度確認することとした.

g) 超音波ドプラにて測定.

h) 脾臓の大きさ (体積及び spleen index) 計測のため，画像診断 (CT 又は MRI) を実施．なお，登録前 28 日以内に画像診断を実施している場合には，その結果を採用できることとした.

i) 登録前の検査を投与開始前 7 日以内に実施している場合は，その検査を投与開始前検査として採用できることとした.

j) 投与中止時検査を実施している場合は，Day 8 の血小板数以外の臨床検査及び心電図の測定は不要とした.

k) 治験薬の投薬前に採血.

l) 初回輸血時のみ測定．ただし，レスキュー治療による血小板輸血時は測定不要とした.

m) プロテイン C 活性，プロテイン S 遊離型抗原，von Willebrand 因子活性は，スクリーニング期のみ.

n) 血小板数を確認した上で投薬.

o) Day 9～14 までの間に実施．Day 14 に実施した場合は，Day 15 まで入院することとした.

p) 治験薬投与期間が 4 日間の場合は，最終投与の 24 時間後に採血．Day 5 に投与する (治験薬の投与期間が 5～7 日間) 場合は，投与の直前に採血.

q) 治験薬投与期間が 4，5，及び 6 日間の場合は，それぞれ最終投与の 72，48，及び 24 時間後に採血．治験薬の投与期間が 7 日間の場合は，最終投与の 6～8 時間後に採血.

2.7.6.16.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

本治験の完了・未完了 (中止) 例の構成を図 2.7.6.16-1 に示す.

登録・割付けされた患者は，97 例 (3 mg 群 49 例，プラセボ群 48 例) であり，3 mg 群の 1 例が投与開始前の血小板数高値のため未投与で治験を中止し，プラセボ群の 1 例が被験者の希望により治験薬投与完了後の後観察期に中止した.

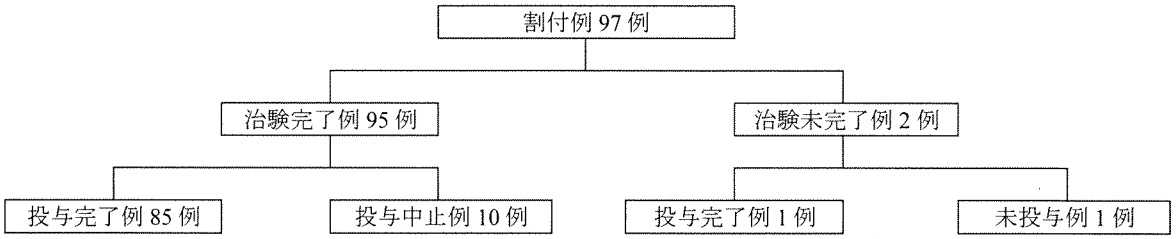
FAS は，未投与例 1 例を除く 96 例 (3 mg 群 48 例，プラセボ群 48 例) であった．PPS は，FAS から処置違反例 5 例 (3 mg 群 2 例，プラセボ群 3 例)，服薬不遵守例 1 例 (プラセボ群 1 例) を

除外した 90 例 (3 mg 群 46 例，プラセボ群 44 例) であった.

安全性解析対象集団も FAS と同じ 96 例であった.

治験薬が投与された 96 例のうち，治験実施計画書の規定 (血小板数の十分な増加によるレスポンダーとしての条件を満たした場合の投与中止基準：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) に従い投与を中止した 10 例を除く 86 例が 7 日間投与された. 投与中止例 10 例の投与期間は，4 日間投与が 5 例，5 日間投与が 1 例，6 日間投与が 4 例であった.

図 2.7.6.16-1　完了・未完了 (中止・脱落) 例の構成



[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Figure 10.1-1]

(2)　被験者特性

人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布を表 2.7.6.16-3 に示す.

性別は男性 53.1%及び女性 46.9%，年齢 [平均 (最小～最大)] は 67.8 (40～88) 歳，体重 [平均 (最小～最大)] は 61.80 (34.9～115.6) kg，合併又は既往の肝炎は，B 型肝炎が 12.5%，C 型肝炎が 74.0%，アルコール性肝炎が 8.3%，非アルコール性肝炎が 7.3%，ベースラインの血小板数 [平均 (最小～最大)] は 4.04 (2.3～5.5) 万/μL，予定していた観血的侵襲術の分類は，肝癌焼灼術 (RFA) 又はマイクロ波凝固術 (MCT) が 42.7%，それ以外が 57.3%であった.

プラセボ群に男性がやや多く割付けられ (3 mg 群 43.8%，プラセボ群 62.5%)，プラセボ群の体重も 3 mg 群よりもやや高かった [平均値 (最小～最大) で，3 mg 群 59.73 (34.9～81.3) kg，プラセボ群 63.87 (45.0～115.6) kg]. また，B 型肝炎及びアルコール性肝炎の患者はプラセボ群にやや多く割付けられ (B 型肝炎は 3 mg 群 8.3%及びプラセボ群 16.7%，アルコール性肝炎は 3 mg 群 4.2%及びプラセボ群 12.5%)，C 型肝炎の患者は 3 mg 群にやや多く割付けられた (3 mg 群 81.3%及びプラセボ群 66.7%). その他の項目では，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予定していた観血的侵襲術の分類を含め，投与群間で偏りはなかった.

表 2.7.6.16-3 人口統計学的特性及び他の基準値の特性の分布

		S-888711 3 mg N=48 n (%)	Placebo N=48 n (%)	Overall N=96 n (%)
Sex	Male	21 (43.8)	30 (62.5)	51 (53.1)
	Female	27 (56.3)	18 (37.5)	45 (46.9)
Age (years)	n	48	48	96
	Mean	68.9	66.8	67.8
	SD	6.6	10.2	8.6
	Min	51	40	40
	Median	70.5	65.5	67.0
	Max	81	88	88
Weight (kg)	n	48	48	96
	Mean	59.73	63.87	61.80
	SD	10.50	14.92	13.00
	Min	34.9	45.0	34.9
	Median	58.85	62.35	60.10
	Max	81.3	115.6	115.6
Race	American Indian or Alaska Native	0	0	0
	Asian	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
	Black or African American	0	0	0
	Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
	White	0	0	0
Medical history of chronic hepatitis B	Yes	4 (8.3)	8 (16.7)	12 (12.5)
	No	44 (91.7)	40 (83.3)	84 (87.5)
Medical history of chronic hepatitis C	Yes	39 (81.3)	32 (66.7)	71 (74.0)
	No	9 (18.8)	16 (33.3)	25 (26.0)
Medical history of alcoholic hepatitis	Yes	2 (4.2)	6 (12.5)	8 (8.3)
	No	46 (95.8)	42 (87.5)	88 (91.7)
Medical history of non-alcoholic hepatitis	Yes	3 (6.3)	4 (8.3)	7 (7.3)
	No	45 (93.8)	44 (91.7)	89 (92.7)
Medical history of autoimmune hepatitis	Yes	0	0	0
	No	48 (100.0)	48 (100.0)	96 (100.0)
History of transfusion	Yes	28 (58.3)	26 (54.2)	54 (56.3)
	No	20 (41.7)	22 (45.8)	42 (43.8)
Child-Pugh grade	A	26 (54.2)	22 (45.8)	48 (50.0)
	B	22 (45.8)	26 (54.2)	48 (50.0)
Planned surgery	RFA/MCT	20 (41.7)	21 (43.8)	41 (42.7)
	Other	28 (58.3)	27 (56.3)	55 (57.3)
Platelet count (*10^4/μL) at screening	< 3.5	9 (18.8)	9 (18.8)	18 (18.8)
	> = 3.5 to < 4.5	22 (45.8)	24 (50.0)	46 (47.9)
	> = 4.5	17 (35.4)	15 (31.3)	32 (33.3)
Baseline platelet count (*10^4/μL)	< 3.5	7 (14.6)	10 (20.8)	17 (17.7)
	> = 3.5 to < 4.5	26 (54.2)	25 (52.1)	51 (53.1)
	> = 4.5	15 (31.3)	13 (27.1)	28 (29.2)
	n	48	48	96
	Mean	4.09	3.99	4.04
	SD	0.63	0.69	0.66
	Min	2.3	2.3	2.3
	Median	4.25	4.20	4.20
	Max	4.9	5.5	5.5

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.1.3.1]

(3) 有効性

(A) 主要評価項目

FAS を対象とした初回の観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率 (以下，術前の血小板輸血回避率) を表 2.7.6.16-4 に示す.

術前の血小板輸血回避率は，3 mg 群 79.2% (38/48 例)，プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり，3 mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった ($P < 0.0001$). また，PPS での，初回の観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率は，3 mg 群 78.3% (36/46 例)，プラセボ群 11.4% (5/44 例) であり，FAS と同様に，3 mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった ($P < 0.0001$). 予定していた観血的侵襲術の分類別 (RFA/MCT，又はそれ以外の観血的侵襲術) では，血小板輸血の回避率に明確な違いは認められなかった. スクリーニング時の血小板数別 (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) では，いずれの投与群でも，血小板数が少ないカテゴリーほど，血小板輸血の回避率が低くなる傾向がみられた. しかし，3 mg 群及びプラセボ群のいずれも同様の傾向であり，スクリーニング時の血小板数 3.5 万/μL 未満の患者でも，3 mg 群の血小板輸血の回避率は 57.1% (4/7 例) と，半数以上の患者に有効性が認められた.

表 2.7.6.16-4　観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率 (FAS)

	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48
Proportion of patients who required no platelet transfusion	79.2% (38/48)	12.5% (6/48)
Exact 95% confidence interval	(65.0, 89.5)	(4.7, 25.2)
Comparison with placebo		
- P value from CMH test [a]	<.0001	
- Relative risk (95% confidence interval)	6.16 (2.92, 13.00)	
Stratified by planned surgery		
- RFA/MCT	70.0% (14/20)	14.3% (3/21)
- Other	85.7% (24/28)	11.1% (3/27)
Stratified by platelet count (*10^4/uL) at screening		
- < 3.5	55.6% (5/9)	0.0% (0/9)
- > = 3.5 to < 4.5	77.3% (17/22)	12.5% (3/24)
- > = 4.5	94.1% (16/17)	20.0% (3/15)

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test with planned surgery and platelet count at screening as stratification factors.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.2.1.1]

(B) 副次評価項目

FAS を対象とした治験期間中の血小板輸血回避率を表 2.7.6.16-5 に，治験期間中に血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量を表 2.7.6.16-6 に，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治験期間中のレスポンダーの割合を表 2.7.6.16-7 に，各観測時点でのレスポンダーの割合を表 2.7.6.16-8 に，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，各観測時点でのレスポンダーの割合を表 2.7.6.16-9 に，血小板輸血不実施例の血小板数 (中央値) の推移図を図

2.7.6.16-2 に示す.

治験期間中の血小板輸血回避率は, 3 mg 群 79.2% (38/48 例), プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり, 3 mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった (P < 0.0001).

治験期間中に血小板輸血した患者 51 例 (3 mg 群 10 例, プラセボ群 41 例) 全例が, 「観血的侵襲術前の血小板数が 5 万/μL 未満」を理由に, 血小板輸血された. 治験期間中に 2 回の血小板輸血を実施された患者は 5 例 (3 mg 群 1 例, プラセボ群 4 例) であった. 2 回目の輸血理由は, プラセボ群の 2 例 (食道静脈瘤出血の治療及び 1 回目の輸血効果不十分) 以外は「観血的侵襲術前の血小板数が 5 万/μL 未満」による輸血であった.

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, 治験期間中のレスポンダーの割合は, 3 mg 群 77.1% (37/48 例), プラセボ群 6.3% (3/48 例) であり, 3 mg 群はプラセボ群よりも有意に高かった (P < 0.0001). レスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点は, 3 mg 群では Day 10～17 であり, レスポンダーの割合が最も高かった観測時点は Day 14 であった. プラセボ群では, レスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点はなかった. また, 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も, レスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点は 3 mg 群では Day 10～17, レスポンダーの割合が最も高かった観測時点は Day 14 であり, プラセボ群ではレスポンダーの割合が 50%を超えた観測時点はなかった. 更に, Day 7～21 でのレスポンダーの割合は, いずれの日もプラセボ群と比較して 3 mg 群で有意に高かった.

血小板輸血をしなかった 3 mg 群と血小板輸血をしたプラセボ群の, 血小板数 5 万/μL 以上を維持した日数 (調整平均±標準誤差) は, 3 mg 群 21.09±0.99 日, プラセボ群 6.05±0.96 日, 7 万/μL 以上を維持した日数は, 3 mg 群 8.17±0.75 日, プラセボ群 0.56±0.73 日, レスポンダー基準を維持した日数は, 3 mg 群 12.39±0.84 日, プラセボ群 0.74±0.81 日であり, いずれの場合も 3 mg 群はプラセボ群に比べて有意に長かった (いずれも P < 0.0001).

血小板輸血不実施例での最大血小板数の平均 (最小-最大) は, 3 mg 群 9.02 (5.9-14.5) 万/μL, プラセボ群 6.67 (5.5-10.2) 万/μL であった. また, 最大血小板数を観測するまでの日数の平均 (最短-最長) は, 3 mg 群で, 投与開始後 13.4 日 (6-28 日) であった. プラセボ群の血小板輸血実施例での最大血小板数 (平均) は, 5.28 万/μL であった.

表 2.7.6.16-5　治験期間中の血小板輸血回避率 (FAS)

	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48
Proportion of patients who required no platelet transfusion	79.2% (38/48)	12.5% (6/48)
Exact 95% confidence interval	(65.0, 89.5)	(4.7, 25.2)
Comparison with placebo		
- P value from CMH test [a]	<.0001	
- Relative risk (95% confidence interval)	6.16 (2.92, 13.00)	

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test with planned surgery and platelet count at screening as stratification factors.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.2.2.1]

表 2.7.6.16-6　治験期間中に血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (FAS)

	S-888711 3 mg N=48 n (%)	Placebo N=48 n (%)
Patients with platelet transfusion	10 (20.8)	41 (85.4)
Reason for use		
- Before invasive surgery and platelet count < 50,000/uL	10 (20.8)	41 (85.4)
- Adverse events related to bleeding	0	1 (2.1)
- Other	0	1 (2.1)
Frequency of platelet transfusion		
- 1	9 (18.8)	37 (77.1)
- 2	1 (2.1)	4 (8.3)
- 3	0	0
Total dose (unit)		
- n	10	41
- Mean	12.0	13.7
- SD	6.3	6.4
- Min	10	10
- Median	10.0	10.0
- Max	30	40

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.2.2.2]

表 2.7.6.16-7　治験期間中のレスポンダーの割合 (FAS, 血小板輸血後の値を除く)

	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48
Proportion of responders	77.1% (37/48)	6.3% (3/48)
Exact 95% confidence interval	(62.7, 88.0)	(1.3, 17.2)
Comparison with placebo		
- P value from CMH test [a]	<.0001	
- Relative risk (95% confidence interval)	11.91 (4.00, 35.44)	

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test with planned surgery and platelet count at screening as stratification factors.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.2.3.1.1]

表 2.7.6.16-8　各観測時点のレスポンダーの割合 (FAS, 血小板輸血後の値を除く)

Time Point	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48
Day 5	6.3% (3/48)	4.2% (2/48)
Day 6	4.2% (2/48)	4.2% (2/48)
Day 7	14.6% (7/48)	0.0% (0/48)
Day 8	43.8% (21/48)	4.2% (2/48)
Day 10	65.9% (29/44)	0.0% (0/41)
Day 12	82.1% (32/39)	0.0% (0/24)
Day 14	89.5% (34/38)	0.0% (0/6)
Day 17	71.1% (27/38)	0.0% (0/6)
Day 21	42.1% (16/38)	16.7% (1/6)
Day 28	15.8% (6/38)	16.7% (1/6)
Day 35	5.3% (2/38)	0.0% (0/6)

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.2.3.1.2]

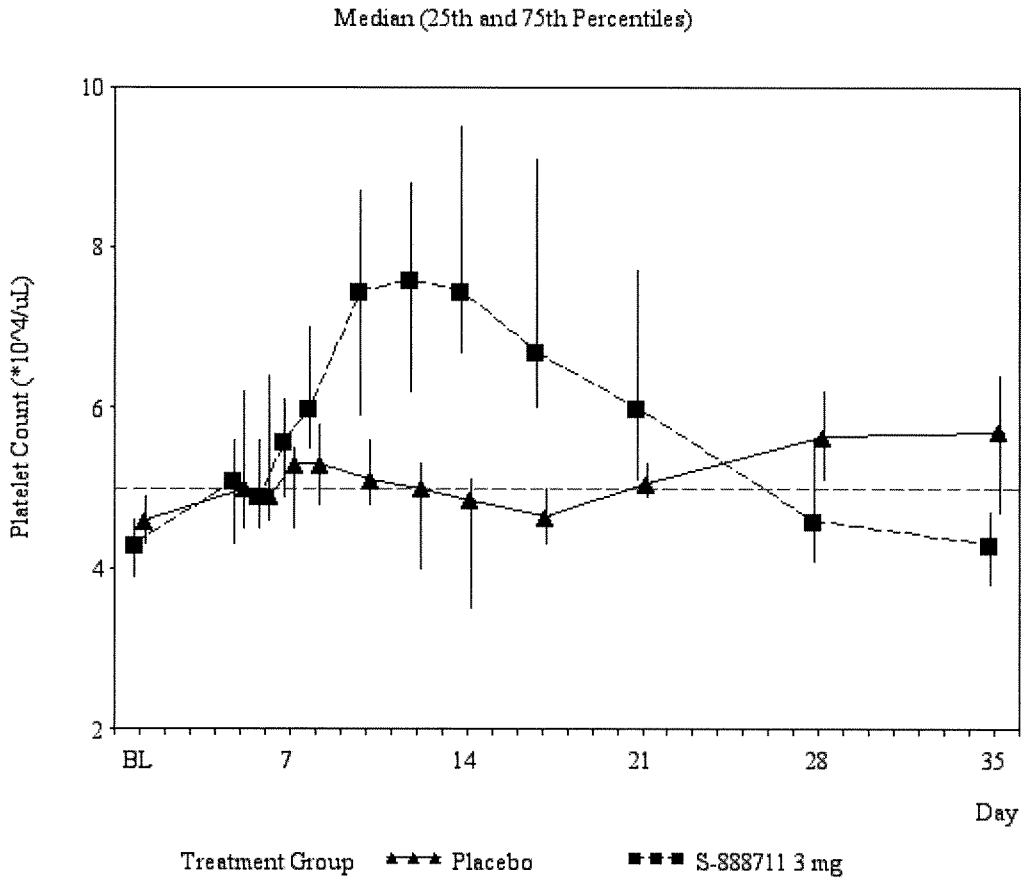
表 2.7.6.16-9　各観測時点のレスポンダーの割合 (FAS，初回の血小板輸血後に観測された血小板数をすべてノンレスポンダーのものとしてカウント)

Time Point	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48	P value [a]
Day 5	6.3% (3/48)	4.2% (2/48)	0.6065
Day 6	4.2% (2/48)	4.2% (2/48)	0.9642
Day 7	14.6% (7/48)	0.0% (0/48)	0.0054
Day 8	43.8% (21/48)	4.2% (2/48)	<.0001
Day 10	60.4% (29/48)	0.0% (0/48)	<.0001
Day 12	68.1% (32/47)	0.0% (0/48)	<.0001
Day 14	70.8% (34/48)	0.0% (0/47)	<.0001
Day 17	56.3% (27/48)	0.0% (0/47)	<.0001
Day 21	33.3% (16/48)	2.1% (1/47)	0.0001
Day 28	12.5% (6/48)	2.2% (1/45)	0.0632
Day 35	4.2% (2/48)	0.0% (0/46)	0.1709

[a] Cochran-Mantel-Haenszel test with planned surgery and platelet count at screening as stratification factors.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.2.3.2]

図 2.7.6.16-2　各群の血小板数の推移 [中央値 (四分位範囲)](FAS，血小板輸血不実施例)



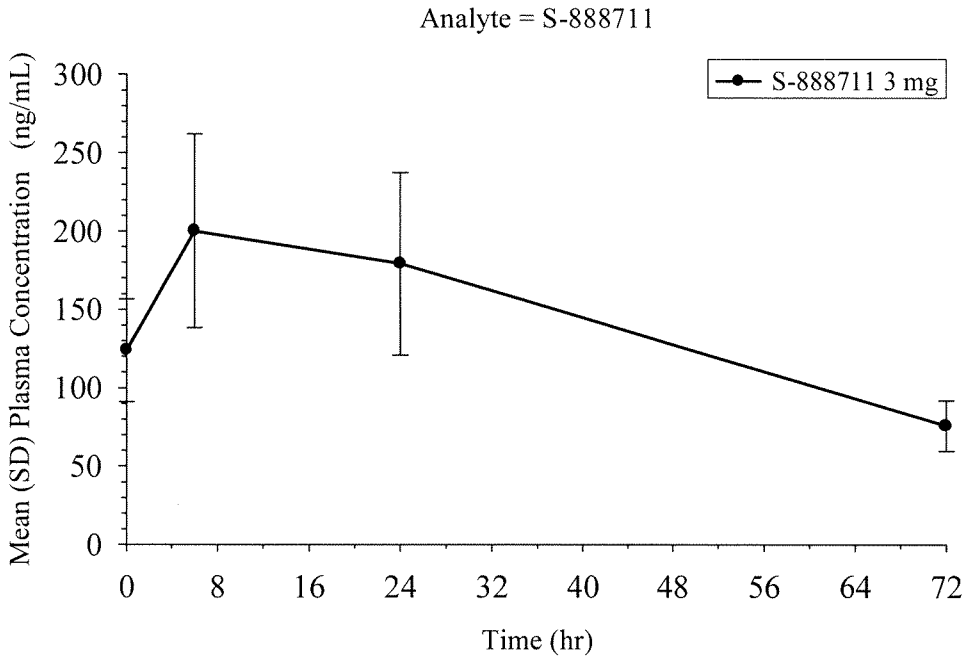
各観測時点の例数	BL	Day 5	Day 6	Day 7	Day 8	Day 10	Day 12	Day 14	Day 17	Day 21	Day 28	Day 35
3 mg	38	38	38	38	38	38	37	38	38	38	38	38
プラセボ	7	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Figure 14.1.1，Table 14.2.5.1]

(4)　薬物動態

慢性肝疾患による血小板減少患者に, S-888711 の 3 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時の投与 5 日目以降 (5 日目の投与直前と投与後 6～8 時間, 最終投与後 24, 72 時間) の血漿中濃度時間推移を図 2.7.6.16-3 に示す.

図 2.7.6.16-3　S-888711 反復投与後の血漿中濃度時間推移 (平均値±標準偏差)



5 日目の投与直前 (N = 41), 投与後 6～8 時間 (N = 40), 最終投与後 24 時間 (N = 7), 最終投与後 72 時間 (N = 3) の血漿中濃度データを要約し, プロットした.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Figure 11.4-1]

(5)　安全性

(A)　有害事象

事象別の有害事象発現率を表 2.7.6.16-10 に, 副作用発現率を表 2.7.6.16-11 に示す.

安全性解析対象集団 96 例中 93 例 (96.9%) に 436 件の有害事象が発現した. 各投与群での有害事象は, 3 mg 群の 48 例中 45 例 (93.8%) に 203 件, プラセボ群の 48 例中 48 例 (100.0%) に 233 件であった. ほとんどの有害事象は回復又は軽快した. 有害事象による治験薬の投与中止例はなかった.

表 2.7.6.16-10　有害事象の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48	Overall N=96
Patients with any TEAEs	45 (203) 93.8%	48 (233) 100.0%	93 (436) 96.9%
血液およびリンパ系障害	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 貧血	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 汎血球減少症	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
心臓障害	3 (3) 6.3%	1 (1) 2.1%	4 (4) 4.2%
- 頻脈	2 (2) 4.2%	0	2 (2) 2.1%
- 第一度房室ブロック	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 上室性期外収縮	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
眼障害	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 角膜炎	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
胃腸障害	11 (14) 22.9%	13 (17) 27.1%	24 (31) 25.0%
- 腹水	4 (4) 8.3%	4 (5) 8.3%	8 (9) 8.3%
- 便秘	4 (4) 8.3%	3 (3) 6.3%	7 (7) 7.3%
- 下痢	1 (1) 2.1%	2 (2) 4.2%	3 (3) 3.1%
- 悪心	2 (2) 4.2%	1 (1) 2.1%	3 (3) 3.1%
- 上腹部痛	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 腹部不快感	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 腹痛	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 嚥下障害	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 歯肉出血	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 腸間膜静脈血栓症	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 食道静脈瘤出血	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 口内炎	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (8) 14.6%	10 (12) 20.8%	17 (20) 17.7%
- 発熱	2 (2) 4.2%	4 (4) 8.3%	6 (6) 6.3%
- 注射部位出血	0	2 (2) 4.2%	2 (2) 2.1%
- 末梢性浮腫	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 疼痛	2 (2) 4.2%	0	2 (2) 2.1%
- 肝疾患による浮腫	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 全身性浮腫	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 低体温	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 局所腫脹	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 倦怠感	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 穿刺部位疼痛	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 穿刺部位硬結	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
肝胆道系障害	3 (3) 6.3%	1 (1) 2.1%	4 (4) 4.2%
- 肝機能異常	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 肝障害	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 門脈血栓症	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
感染症および寄生虫症	6 (6) 12.5%	8 (8) 16.7%	14 (14) 14.6%
- 鼻咽頭炎	4 (4) 8.3%	5 (5) 10.4%	9 (9) 9.4%
- インフルエンザ	0	3 (3) 6.3%	3 (3) 3.1%
- 咽頭炎	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 上気道感染	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
傷害、中毒および処置合併症	43 (99) 89.6%	39 (97) 81.3%	82 (196) 85.4%
- 術後発熱	19 (20) 39.6%	27 (27) 56.3%	46 (47) 47.9%
- 処置による疼痛	22 (26) 45.8%	20 (20) 41.7%	42 (46) 43.8%
- 処置による高血圧	20 (23) 41.7%	18 (20) 37.5%	38 (43) 39.6%
- 処置による悪心	6 (7) 12.5%	8 (8) 16.7%	14 (15) 14.6%
- 処置による嘔吐	7 (7) 14.6%	6 (6) 12.5%	13 (13) 13.5%
- 処置後不快感	4 (5) 8.3%	7 (7) 14.6%	11 (12) 11.5%
- 処置後出血	2 (2) 4.2%	2 (2) 4.2%	4 (4) 4.2%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48	Overall N=96
- 処置による出血	3 (3) 6.3%	1 (1) 2.1%	4 (4) 4.2%
- 処置後下痢	0	2 (2) 4.2%	2 (2) 2.1%
- 脊椎圧迫骨折	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 擦過傷	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 挫傷	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 創合併症	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 処置合併症	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 切開部位そう痒感	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 処置による低血圧	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 処置による頭痛	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 処置後便秘	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 処置後挫傷	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
臨床検査	17 (42) 35.4%	27 (61) 56.3%	44 (103) 45.8%
- アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	11 (11) 22.9%	15 (15) 31.3%	26 (26) 27.1%
- アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (8) 16.7%	10 (10) 20.8%	18 (18) 18.8%
- 酸素飽和度低下	2 (3) 4.2%	7 (8) 14.6%	9 (11) 9.4%
- フィブリン分解産物増加	2 (2) 4.2%	6 (6) 12.5%	8 (8) 8.3%
- 血中ビリルビン増加	4 (4) 8.3%	3 (3) 6.3%	7 (7) 7.3%
- フィブリンDダイマー増加	1 (1) 2.1%	5 (5) 10.4%	6 (6) 6.3%
- C一反応性蛋白増加	1 (1) 2.1%	3 (3) 6.3%	4 (4) 4.2%
- 白血球数減少	0	4 (4) 8.3%	4 (4) 4.2%
- 血中カルシウム減少	3 (3) 6.3%	0	3 (3) 3.1%
- 血圧上昇	3 (3) 6.3%	0	3 (3) 3.1%
- 血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 血中カリウム減少	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- アンモニア増加	0	1 (2) 2.1%	1 (2) 1.0%
- 抱合ビリルビン増加	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 血中クレアチニン増加	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 血中フィブリノゲン減少	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 血中ナトリウム減少	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- ヘモグロビン減少	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 心拍数増加	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 体重減少	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
代謝および栄養障害	2 (3) 4.2%	3 (3) 6.3%	5 (6) 5.2%
- 低アルブミン血症	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 脱水	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 糖尿病	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 高血糖	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 低血糖症	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
筋骨格系および結合組織障害	4 (4) 8.3%	3 (3) 6.3%	7 (7) 7.3%
- 背部痛	1 (1) 2.1%	2 (2) 4.2%	3 (3) 3.1%
- 筋骨格痛	2 (2) 4.2%	1 (1) 2.1%	3 (3) 3.1%
- 関節周囲炎	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
神経系障害	1 (1) 2.1%	3 (3) 6.3%	4 (4) 4.2%
- 頭痛	1 (1) 2.1%	3 (3) 6.3%	4 (4) 4.2%
精神障害	4 (4) 8.3%	2 (2) 4.2%	6 (6) 6.3%
- 不眠症	3 (3) 6.3%	2 (2) 4.2%	5 (5) 5.2%
- 不安障害	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
腎および尿路障害	1 (1) 2.1%	2 (2) 4.2%	3 (3) 3.1%
- 頻尿	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 尿閉	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 腎機能障害	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
生殖系および乳房障害	1 (2) 2.1%	0	1 (2) 1.0%

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48	Overall N=96
- 陰部そう痒症	1 (2) 2.1%	0	1 (2) 1.0%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (6) 12.5%	12 (14) 25.0%	18 (20) 18.8%
- 胸水	2 (2) 4.2%	3 (3) 6.3%	5 (5) 5.2%
- 鼻出血	0	4 (4) 8.3%	4 (4) 4.2%
- 上気道の炎症	2 (2) 4.2%	1 (1) 2.1%	3 (3) 3.1%
- しゃっくり	1 (1) 2.1%	1 (1) 2.1%	2 (2) 2.1%
- 口腔咽頭痛	0	2 (2) 4.2%	2 (2) 2.1%
- 喘息	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 咳嗽	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 喀血	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 鼻閉	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
皮膚および皮下組織障害	5 (6) 10.4%	5 (6) 10.4%	10 (12) 10.4%
- そう痒症	2 (2) 4.2%	2 (2) 4.2%	4 (4) 4.2%
- 紫斑	2 (2) 4.2%	0	2 (2) 2.1%
- 皮膚乾燥	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 紅斑	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 皮下出血	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 点状出血	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 蕁麻疹	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 皮脂欠乏症	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
血管障害	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 血腫	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.3.1.2.1j]

表 2.7.6.16-11　副作用の発現頻度

System Organ Class - Preferred Term	S-888711 3 mg N=48	Placebo N=48	Overall N=96
Patients with any ADRs	4 (6) 8.3%	1 (1) 2.1%	5 (7) 5.2%
胃腸障害	2 (2) 4.2%	0	2 (2) 2.1%
- 悪心	2 (2) 4.2%	0	2 (2) 2.1%
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2) 4.2%	1 (1) 2.1%	3 (3) 3.1%
- 低体温	0	1 (1) 2.1%	1 (1) 1.0%
- 疼痛	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 発熱	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
肝胆道系障害	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 門脈血栓症	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
神経系障害	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%
- 頭痛	1 (1) 2.1%	0	1 (1) 1.0%

This table includes the number of patients (the number of events) and percentage of patients.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04, Table 14.3.2.2.1j]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例はなかった．重篤な有害事象は，3 mg 群に 1 例，プラセボ群に 4 例，治験薬投与前に 1 例認められた．重篤な有害事象の詳細を表 2.7.6.16-12～表 2.7.6.16-17 に示す．3 mg 群で門脈血栓症が 1 例 (患者 ID : 2MB001)，プラセボ群で蕁麻疹が 1 例 (2CC003)，喘息が 1 例 (2GE001)，食道静脈瘤出血が 1 例 (2HL003)，術後発熱及び胸水が 1 例 (2MF001) に報告された．3 mg 群の門脈血栓症は，Day 10 に実施した TACE の影響とも考えられるが，過去に実施した同様の治療では門脈血栓症は認められていないこと及び治験薬投与後に血小板数が上昇

していることから，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された．その他の事象は，以下の理由で，治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係はなしと判断された．

- 蕁麻疹 (2CC003)：インフルエンザ感染による発熱や全身状態の不良によるもの．
- 喘息 (2GE001)：インフルエンザに伴うもの．
- 食道静脈瘤出血 (2HL003)：治験薬内服とは時間的にも薬理作用を考慮しても関連性に乏しく，病状の進行によるもの．
- 術後発熱及び胸水 (2MF001)：いずれもラジオ波焼灼術後の事象である．

治験薬投与前にみられた重篤有害事象は肺炎が 1 例 (2NK005) であった．

表 2.7.6.16-12　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (2MB001)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]/ Invasive Surgery [b]	Duration (days) [c]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [d]/ Other Action Taken/ Outcome
S-888711 3 mg	2MB001	71 Female	門脈血栓症 (Portal vein thrombosis)	14 After surgery	72	Severe Probably related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			疼痛 (Pain [Epigastric region, Stomach, Back, Shoulder])	10 After surgery	10	Mild Possibly related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			処置による悪心 (Procedural nausea)	10 After surgery	1	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			術後発熱 (Fever caused by TACE)	11 After surgery	11	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT increased)	11 After surgery	9	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			C－反応性蛋白増加 (CRP increased)	11 After surgery	13	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
[病歴] 非アルコール性脂肪性肝炎，肝硬変，肝細胞癌，乳房切除，腎嚢胞，脾臓動脈瘤，門脈圧亢進性胃障害，胃前庭部毛細血管拡張症，甲状腺機能亢進症，甲状腺眼症，白内障，眼乾燥，2 型糖尿病，便秘，皮膚掻痒症							
[併用薬・併用療法]* ネキシウム，アルダクトン A，ラシックス，ラクツロース，リーバクト，カナマイシン，プルゼニド，マグミット，タウリン，ノボラピッド，アレロック OD，パスタロン，メルカゾール，チラーヂン S，ジクアス，ヒアレイン，セルシン，セフメタゾール，ケンエーG，キシロカイン，ソルデム 3A，ペンタジン，アトロピン，アイエーコール，リプル，オプチレイ，リピオドール，ラクテック，ドキソルビシン，アロキシ，プリンペラン，ボルタレン，ペンタジン，サクシゾン，ロキソプロフェン，ムコスタ，オイパロミン，ジェルパート							
[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする) 5 年 258 日前　他院で肝機能異常を指摘され，当院へ紹介受診． 5 年 49 日前，5 年 44 日前　S4 (15 mm) の肝細胞癌に対して TACE，及び RFA 施行． 1 年 215 日前，1 年 202 日前　S2 (23 mm) の肝細胞癌に対して TACE，及び RFA 施行． 252 日前，168 日前，77 日前　多発性の肝細胞癌に対して TACE 施行． 7 日前　造影 CT 検査により多発性の肝細胞癌の再発が認められ，TACE 施行予定となったため，本治験の参加同意取得．なお，造影 CT 検査の結果では門脈血栓は認められず． 4 日前　スクリーニング検査の結果，選択・除外基準を満たしていることを確認し登録．							

1 日目　治験薬投与開始. 7 日目　治験薬投与終了. 8 日目　腹部超音波検査の結果，門脈血栓は認められず，門脈血流方向が求肝性であることを確認. 10 日目　TACE 施行. 14 日目　造影 CT 検査の結果，門脈本幹，及び上腸間膜静脈に血栓を確認. 15 日目　門脈血栓に対してワーファリン錠，ノンスロン 1500 注射用により加療開始. 18 日目　当初予定していた入院期間を延長. 19 日目　ノンスロン 1500 注射用を中止し，ワーファリン錠のみで加療続行. 28 日目　経過良好にて退院. 85 日目　造影 CT 検査の結果，血栓消失を確認. 86 日目　診察の結果，追跡調査を終了.
[コメント] 投与後 14 日目の造影 CT で門脈本幹，及び上腸間膜静脈で血栓が確認されたが，生命にかかわる程度ではなく，抗凝固剤での加療を行った．また，TACE 後約 1 週間の入院を予定していたが，入院期間を延長することとなったため，重篤な有害事象として報告することとなった．治験薬投与開始前の造影 CT では門脈血栓は認められなかった．また，7 日間治験薬を投与し，TACE 前に行った超音波検査では，明らかな血栓は認められなかった．今回発現した門脈血栓は TACE の影響とも考えられるが，過去に実施した同様の治療では門脈血栓は認められておらず，治験薬投与後に血小板数が上昇していることを鑑みると，治験薬との因果関係は否定できないと判断した．その後，投与後 85 日目の造影 CT 検査の結果，血栓が消失していたため，回復と判断し追跡調査を終了とした．また，TACE 後に心窩部を中心に，肩甲骨周辺や，腰に痛みを訴えていたことについて，TACE の影響と考えられるものの，門脈血栓によって発現した可能性も否定できない．これらの痛みだけの事象であれば，入院期間延長は必要なかったものと判断するため，本事象を重篤とは考えない (担当医師). upper extremity pain は TACE 施行日に出現し，約 1 週間後に自然回復していることから，TACE 周術期の合併症と考えられ，本治験薬との関与は考えにくい．portal vein thrombosis は過去数度の同じ侵襲的治療により認めていなかった事象が，本治験薬投与後まもなく血小板増加とともに発現し，抗凝固・血栓溶解により回復していること，本治験薬による非重篤な同事象の報告があることから，本治験薬の関与の reasonable possibility はありと考える．これまでに国内外で実施した S-888711 の臨床試験で発生した重篤な有害事象から，報告対象の副作用と類似した事象の特定を試みた．その結果，報告対象の副作用と類似した重篤な有害事象は，これまでになかった (治験依頼者).

[a] Time to onset is calculated as (Date of onset) - (Date of initial dose of study drug) +1.
[b] If an adverse event appeared on the day of the first surgery, then it is categorized as 'After surgery '.
[c] Duration is calculated as (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[d] Action Taken = Action taken with the study drug.
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.3.7.1]

表 2.7.6.16-13　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (2CC003)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]/ Invasive Surgery [b]	Duration (days) [c]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [d]/ Other Action Taken/ Outcome
Placebo	2CC003	67 Male	蕁麻疹 (urticaria)	25 After surgery	3	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			肝疾患による浮腫 (Hepatic induced edema aggravated)	13 After surgery	6	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			しゃっくり (Hiccups)	14 After surgery	7	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			術後発熱 (fever caused by TACE)	21 After surgery	2	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved

処置後下痢	21	4	Mild	Not applicable
(diarrhea caused by TACE)	After		Not related	Yes
	surgery		Non serious	Recovered/resolved
処置後便秘	21	4	Mild	Not applicable
(constipation caused by	After		Not related	Yes
TACE)	surgery		Non serious	Recovered/resolved
インフルエンザ	25	8	Moderate	Not applicable
(influenza)	After		Not related	Yes
	surgery		Non serious	Recovered/resolved

[病歴]
慢性 C 型肝炎，肝硬変，萎縮性胃炎，びらん性胃炎，胃ポリープ，肝性浮腫 (下肢)

[併用薬・併用療法]*
ウルソ，プロヘパール，リーバクト，タケプロン OD，プロマック D，ラシックス，アミノレバン EN，ソセゴン，アタラックス P，アトロピン，セファゾリン，デキサート，グラニセトロン，オムニパーク，パルクス，ミリプラ，エピルビシン，ミリプラ懸濁液，オイパロミン，アルブミン，肝生検，ジェルパート，酸素吸入，ビオスリー，マグミット，グレースビット

[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする)
31 日前　肝細胞癌にて他院より当科を紹介され受診した．
10 日前　ダイナミック CT にて多発肝細胞癌所見を確認，肝動脈化学塞栓術の適応と判断した．血小板数低値のため本治験を説明し，同意取得．
1 日目　入院のうえ治験薬投与開始した．(1 日目-7 日目まで服薬)
12 日目　11 日目の採血にて血小板が治験基準まで増加しなかったため，前日に血小板輸血をした上，肝動脈化学塞栓術施行した．
20 日目　術後経過順調にて退院となった．
21 日目　退院後，38 度台の発熱及び腹部膨満感を認め当科外来受診となった．来院後，下痢を認め，結果として腹部膨満感は改善した．肝動脈化学塞栓術による発熱，便秘，それに引き続く下痢は認められたが，その他に明らかな所見は認めなかった．抗生剤，緩下剤及び整腸剤を処方され帰宅した．
25 日目　22 日目，23 日目体調良好であった．24 日目より 39 度台の発熱，掻痒感，視界が黄色になる，尿が出にくくなるといった症状が自覚されたため，当科を外来受診した．掻痒感を伴う顔面を含む全身の紅斑と目の充血があり，採血結果により脱水による腎機能障害や軽度の肝機能障害が認められたため，入院加療となった．発熱に対し，インフルエンザ検査を実施したが陰性だった．皮膚科を受診し，蕁麻疹と診断され，ザイザル錠を処方された．なお，同日の胸部 X 線・腹部 CT からは，発熱の原因となる明らかな異常は認められなかった．
26 日目　朝には解熱し，皮疹消失，排尿良好，浮腫なく，採血結果でも腎機能の改善がみられた．発熱の原因探索のため，念のため再度インフルエンザ検査実施し，A 型が陽性となり，タミフルを処方された．
27 日目　全身状態の改善がみられたため，退院となった．

[コメント]
来院時，全身の紅斑，目の充血等は薬剤によるアレルギーを疑ったが，皮膚科受診にて掻破に伴う紫斑を認めるのみで，色素沈着を残さずに消失する皮疹であることから蕁麻疹が考えられると診断されたため，事象名は蕁麻疹として報告する．原因としては全身状態の不良が挙げられるが，感染症も否定できないと見解を得た．その後，皮疹消失し，全身状態の改善もみられたため回復と判断した．皮膚科の所見より薬剤性ではないと判断でき，更にグレースビットのリンパ球幼若化試験が陰性であったことから薬剤性アレルギーは否定できると考えられる．また，治験薬服薬終了後から 2 週間以上経過していることから，治験薬との因果関係はないと考えられ，インフルエンザ感染による発熱により本事象が惹起されたと考えられる (担当医師)．
皮膚科での診断で薬剤性は否定されていること，インフルエンザによる発熱があり全身状態の不良が原因と考えられていること，本治験薬投与終了 2 週以上経過後の発現であることより，本治験薬の関与は否定される (治験依頼者)．

[a] Time to onset is calculated as (Date of onset) - (Date of initial dose of study drug) +1.
[b] If an adverse event appeared on the day of the first surgery, then it is categorized as 'After surgery '.
[c] Duration is calculated as (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[d] Action Taken = Action taken with the study drug.
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.3.7.2]

表 2.7.6.16-14　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (2GE001)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]/ Invasive Surgery [b]	Duration (days) [c]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [d]/ Other Action Taken/ Outcome
Placebo	2GE001	88 Female	喘息 (aggravated asthma)	19 After surgery	13	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			インフルエンザ (influenza)	19 After surgery	4	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			喀血 (bloody sputum)	20 After surgery	1	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
[病歴] C 型慢性肝炎，肝硬変，肝細胞癌，肝部分切除，虫垂炎術後，喘息，老人性精神病，不眠症，鉄欠乏性貧血，下肢浮腫							
[併用薬・併用療法]* テオドール，スローケー，タケプロン，ホクナリンテープ，リーマス，ルネスタ，アドエア，クロルトリメトン，ソルデム 3A，アドナ，オピスタン，セルシン，アネキサート，ソナゾイド，マグネビスト，キシロカイン，酸素吸入							
[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする) 14 日前　文書による同意取得後，スクリーニング検査を実施した． 1 日目　本日より治験薬の投与を開始した． 5 日目　治験薬投与 5 日目に入院． 7 日目　治験薬 7 日間服薬完了． 12 日目　RFA 前の血小板数が 5 万未満だったため，血小板 20 単位を輸血し RFA を施行した．(RFA 直前の血小板数：3.4 万/μL) 19 日目　38 度台の発熱．風邪症状．喘鳴が発現．インフルエンザ検査を実施したが，結果は陰性だったため上気道炎の疑い．翌日退院予定であったが，患者と家族の希望もあり入院継続とした．吸入 (ベネトリン，ビソルボン) を開始した． 20 日目　発熱は 37 度台となったが，喘鳴強く咳嗽も頻回となり，数回血痰を認めた．発熱に対してカロナール 2 錠を服薬し，点滴 (ソルデム 3A，ネオラミンマルチ V) を開始した．喘息発作の悪化が認められたため，呼吸器内科を受診．インフルエンザ検査を再度実施した結果，A 型陽性と診断．イナビルの吸入が困難でありラピアクタ点滴を開始し，ムコソルバン投与も開始した．SPO_2 は 93%であり，酸素吸入を開始した．喘息に対してはステロイド点滴投与，ネブライザーが開始され，入院期間の延長が必要と判断した． 24 日目　ステロイド点滴減量，アドエア吸入開始した． 25 日目　ネブライザー，酸素吸入中止． 27 日目　ステロイド点滴終了． 31 日目　発熱は 22 日目以降消失し 26 日目以降は喘鳴も改善した．呼吸状態や全身状態についても改善したため，本日退院とした．							
[コメント] 本事象はインフルエンザに伴い喘息発作を来したため，治験薬との因果関係はなしと判断した (担当医師)． 継続加療中の喘息がインフルエンザ感染で増悪したと考えられ，本治験薬との因果は否定される (治験依頼者)．							

[a] Time to onset is calculated as (Date of onset) - (Date of initial dose of study drug) +1.

[b] If an adverse event appeared on the day of the first surgery, then it is categorized as 'After surgery '.

[c] Duration is calculated as (Date of outcome) - (Date of onset) +1.

[d] Action Taken = Action taken with the study drug.

*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.3.7.3]

表 2.7.6.16-15　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (2HL003)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]/ Invasive Surgery [b]	Duration (days) [c]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [d]/ Other Action Taken/ Outcome
Placebo	2HL003	60 Male	食道静脈瘤出血 (Esophageal varices ruptured)	21 After surgery	14	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			口腔咽頭痛 (Pain pharynx)	6 Before surgery	29	Mild Not related Non serious	Dose not changed Yes Recovering/resolving
			体重減少 (Weight loss)	11 After surgery	22	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による疼痛 (Post operative pain [Stomach])	12 After surgery	2	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			頭痛 (Headache)	13 After surgery	1	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			術後発熱 (Fever caused by EIS)	22 After surgery	2	Mild Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved

[病歴]
肝硬変，アルコール性肝炎，2 型糖尿病，糖尿病網膜症，糖尿病性腎症，不眠症，花粉症，眼精疲労，眼乾燥，下肢痙攣，眼内レンズ挿入眼

[併用薬・併用療法]*
ラシックス，アルダクトン A，リーバクト，ネオファーゲン，ウルソ，アクトス，アマリール，ベイスン OD，アドナ，ゾルピデム，リルマザホン，コールタイジン，イブジラスト，シアノコバラミン，ヒアレイン，アドフィードパップ，SP トローチ，ポタコール R，ドルミカム，ソルデム 3A，エトキシスクレロール，ペチジン，オメプラゾール，ブスコパン，ミドリン-P，ガスコン，プロナーゼ MS，キシロカイン，炭酸水素ナトリウム，イオパーク，クーリング

[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする)
17 日前　同意取得.
1 日目　Day 1 Visit 実施．治験薬投与開始.
7 日目　Day 7 Visit 実施．治験薬投与終了.
11 日目　Day11 Visit 実施．Plt 31000/μL にて照射濃厚血小板 LR 10 単位輸血実施.
フード装着のうえ EIS 施行．食道噴門境界部は通過に抵抗あり．通過時フードにより裂創形成.
自然止血したため処置せず.
食道噴門境界部直上からエトキシスクレロール注射液 2 mL×10 ヵ所局所注射.
出血はスコープ圧迫にて止血可能な程度であった．意識清明，バイタル著変なし.
21 日目　08:55　Day 21 Visit 実施．BP133/54 P60.
赤血球数 328×10^4/μL，Hgb 7.8 g/dL，Plt 3.0×10^4/μL，Hct 25.0%.
21 日目　12:30　病棟トイレにて，めまい，ふらつき，嘔気，冷汗あり.
BP99/43 P59，SpO_2 98%.
21 日目　12:40　冷汗は軽度残るが，嘔気は軽減．昼食摂取はほとんどできず.
血糖 335 mg/dL.
21 日目　13:30　再度，冷汗発現．担当医師より採血，CT，点滴の指示あり.
頭部 CT 施行．特に問題なし.
赤血球数 242×10^4/μL，Hgb 5.9g/dL，Plt 2.7×10^4/μL，Hct 18.5%.
ポタコール R 輸液，アデホス L コーワ注，プリンペラン注射液，メイロン静注 8.4%投与開始.
21 日目　16:55　上部消化管内視鏡実施.
胃内は血性，4 時間前に食事摂取されており，残渣多量に貯留．食道・十二指腸に明らかな出血源なし．食道噴門境界部に血餅付着しており，同部位からの出血が疑われた．汎血球減少がある

	ため洗浄刺激にて滲出してきており，かつ出血部位と考えられる場所は内視鏡にて近接しにくい部位であった． 明らかな出血源はなく，位置が処置困難であること・血小板数が低いため処置にて再出血する可能性があることなど考慮しトロンビン 10000 単位を散布して終了．
21 日目	19:21　照射濃厚赤血球 LR 4 単位輸血実施．
21 日目	22:49　照射濃厚血小板 10 単位輸血実施． 施行中，鮮血便あり．SBP130→109 へ低下．意識はやや傾眠傾向．再出血の疑い．
21 日目	23:53　上部消化管内視鏡実施． 胃内は血性，観察範囲で明らかな活動性出血はなし．食道から食道噴門境界部にかけて裂創あり．洗浄刺激にて湧出性出血あり．同部位からの出血と判断し，裂創の脇にエトキシスクレロール注射液を数ヵ所に計 16 mL 局所注射．局所注射箇所から出血を認めたため，SB チューブを右鼻孔より挿入．胃バルーン，食道バルーンを挿入して終了．
22 日目	8:13　採血実施． 赤血球数 $327\times10^4/\mu L$，Hgb 8.6 g/dL，Plt $4.7\times10^4/\mu L$，Hct 25.7%．
22 日目	17:14　上部消化管内視鏡実施． 止血確認し，SB チューブ抜去．エトキシスクレロール注射液の局所注射部位は潰瘍血栓化しており，活動性出血は認めず．胃内も非血性であり，残渣もなし．観察のみで終了した．
25 日目	採血実施． 赤血球数 $300\times10^4/\mu L$，Hgb 8.1 g/dL，Plt $3.2\times10^4/\mu L$，Hct 25.5%． 貧血の進行はなく，食事再開．
28 日目	Day 28 Visit 実施．BP109/55 P56． 赤血球数 $308\times10^4/\mu L$，Hgb 8.3 g/dL，Plt $3.1\times10^4/\mu L$，Hct 25.6%． 上部消化管内視鏡実施． 食道噴門境界部にエトキシスクレロール注射液を局所注射したためか，切歯列 40 cm 付近より狭窄強く通常スコープでも抵抗あり．接触にて容易に出血きたす． 38 cm 3 時方向にポケット形成していようにみえる部位あり．その肛門側では潰瘍化した病変あり．胃側から見上げて観察したが出血しそうな病変はなし． 洗浄刺激したが，出血ないため観察のみとした． スコープ接触で出血きたしやすく深部挿入は以前に施行しているので今回は胃体上部までの観察で終了．
34 日目	Day 35 Visit 実施．BP103/65 P85． 赤血球数 $314\times10^4/\mu L$，Hgb 8.3 g/dL，Plt $3.5\times10^4/\mu L$，Hct 25.9%． 28 日目 上部内視鏡にて明らかな出血は認められず，貧血の進行はない． 状態安定しており食道静脈瘤破裂は回復と判断し，退院となった．
[コメント] 治験薬内服とは時間的にも薬理作用を考慮しても関連性に乏しく，病状の進行によるものと考え，治験薬との因果関係はなしと判断した (担当医師)． 基礎疾患と血小板減少症の経過による偶発症と考えられ，治験薬の関与は否定される (治験依頼者)．	

[a] Time to onset is calculated as (Date of onset) - (Date of initial dose of study drug) +1.

[b] If an adverse event appeared on the day of the first surgery, then it is categorized as 'After surgery '.

[c] Duration is calculated as (Date of outcome) - (Date of onset) +1.

[d] Action Taken = Action taken with the study drug.

*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.3.7.4]

表 2.7.6.16-16　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (2MF001)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Preferred Term (Reported Term)	Time to Onset (days) [a]/ Invasive Surgery [b]	Duration (days) [c]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [d]/ Other Action Taken/ Outcome
Placebo	2MF001	72 Male	術後発熱 (Postoperative fever)	12 After surgery	22	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			胸水 (Aggravation of pleural effusion)	17 After surgery	17	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
			術後発熱 (Fever caused by TACE)	-26 Before surgery	4	Moderate Non serious	– Yes Recovered/resolved
			歯肉出血 (Gingival bleeding)	7 Before surgery	4	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			鼻咽頭炎 (Cold)	7 Before surgery	5	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			処置による高血圧 (Blood pressure increased caused by RFA)	11 After surgery	1	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			処置による疼痛 (Abdominal pain caused by RFA)	11 After surgery	9	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			術後発熱 (Postoperative fever)	12 After surgery	22	Severe Not related Serious	Not applicable Yes Recovered/resolved
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST increased)	12 After surgery	7	Severe Not related Non serious	Not applicable No Recovered/resolved
			血中クレアチニン増加 (Blood creatinine increased)	12 After surgery	22	Moderate Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
			フィブリン D ダイマー増加 (D-dimer increased)	15 After surgery	19	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
			フィブリン分解産物増加 (FDP increased)	15 After surgery	19	Mild Not related Non serious	Not applicable No Recovering/resolving
			不眠症 (Insomnia)	17 After surgery	17	Moderate Not related Non serious	Not applicable Yes Not recovered/not resolved
[病歴] 慢性 C 型肝炎，肝硬変，肝細胞癌，糖尿病，本態性高血圧症，完全左脚ブロック，上室性期外収縮，胸水，心臓損傷，萎縮性胃炎，心臓弁膜症							
[併用薬・併用療法]* アマリール，ラシックス，アムロジピン，PL 顆粒，アタラックス-P，カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム，大塚糖液，セルシン，キシロカイン，トランサミン，セフォチアム，ペンタジン，ラクテック D，酸素吸入							
[経過] (下線は発現日，治験薬投与開始日を 1 日目とする) 5 年 112 日前　以前より C 型肝炎を指摘されていたが放置していた．歯肉出血があるため治験実施施設を受							

診し，C型肝炎に伴う血小板減少症による出血と考えられ当院でのフォローを開始した． 4年230日前　肝細胞癌のためラジオ波焼灼術を施行． 3年122日前　肝細胞癌再発のため肝動脈化学塞栓療法を施行． 3年113日前　ラジオ波焼灼術を施行し，経過を観察していた． 49日前　肝細胞癌の再発を認め，血小板数3万/μL台のため本試験の同意説明を実施し，27日前同意取得する． 26日前　肝動脈化学塞栓療法を施行する． 1日目　適格性確認後，治験薬投与を開始．7日目まで治験薬を服用する． 11日目　血小板数5万未満のため血小板輸血10単位を実施後，ラジオ波焼灼術を施行． 12日目　体温37.8℃に上昇し，ロキソニン1錠服用する．服用後平熱に戻るが，その後も発熱がみられ，適宜ロキソニンを服用した． 15日目　ラジオ波焼灼術後検査 (CT，エコー) を実施し，門脈血栓はなく血流方向も求肝性であることを確認した．しかし，術後発熱が継続しているため入院期間の延長を決定した．また，人工胸水の貯留があるため利尿剤の追加投与を開始した． 17日目　6:30　呼吸苦の自覚症状があり，酸素飽和濃度86%のため酸素吸入2Lを経鼻より開始した．酸素飽和濃度の改善がみられたため8:10酸素吸入を中止する．しかし，10時の時点で酸素飽和濃度が79%まで低下したため，酸素吸入3L (経鼻) で再開し，呼吸苦の軽減及び酸素飽和濃度の改善がみられた．以後酸素吸入を経過観察しながら投与量を調整し継続した． 25日目　胸部レントゲン撮影の結果，胸水貯留の改善がみられないため，胸水穿刺を実施し1000 mL排液した．今回，胸水貯留の改善が認められるまで入院期間の延長を決定した． 26日目　呼吸苦の改善がみられ，本人の希望もあり酸素吸入を中止．酸素飽和濃度の低下はみられなかった．また，発熱もなく経過した． 29日目　胸部レントゲン撮影にて胸水の減少を確認した． 33日目　術後発熱は回復し，胸水は軽快したため，本日退院となる．
[発熱に対するコメント] 本事象はラジオ波焼灼術後からの事象であり，治験薬との因果関係はないと判断される (担当医師)． ラジオ波焼灼術の侵襲的治療やコントロールされていない肝細胞がんによっても発熱の原因と考えることができ，投与が終了した本治験薬との因果は否定される (治験依頼者)． [胸水に対するコメント] 本事象はラジオ波焼灼術後からの事象であり，治験薬との因果関係はないと判断される (担当医師)． もともとの合併症である患者背景要因が大きく，更に侵襲的手術による事象発現と考えられ，本治験薬との因果は否定される (治験依頼者)．

[a] Time to onset is calculated as (Date of onset) - (Date of initial dose of study drug) +1.

[b] If an adverse event appeared on the day of the first surgery, then it is categorized as 'After surgery '.

[c] Duration is calculated as (Date of outcome) - (Date of onset) +1.

[d] Action Taken = Action taken with the study drug.

*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法．

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.3.7.5]

表 2.7.6.16-17　その他の重篤な有害事象発現例の詳細 (2NK005)

Treatment Group	Patient ID	Age/ Sex	Reported Term	Time to Onset (days) [a]	Duration (days) [b]	Severity/ Relationship/ Serious	Action Taken [c]/ Other Action Taken/ Outcome
–	2NK005	68 Male	肺炎	–	26	– Not related Serious	Not applicable Yes Recovering/resolving
[病歴] アルコール性肝炎，肝硬変，肺炎							
[併用薬・併用療法]* ウルソ，ジェニナック							
[経過] (下線は発現日，発現日を 1 日目とする) 8 日前　大学病院で実施の CT 所見にて，肺炎を指摘され抗生剤の内服開始. 6 日前　治験参加目的にて，当院消化器内科紹介受診. 抗生剤の内服により，咳・発熱の症状なし．治験参加に同意いただき，スクリーニング検査実施. 4 日前　咳・発熱の症状発現をみとめる. 1 日目　肺炎で大学病院に入院となる. 入院後，メロペン，ミノマイシンの投与開始．咳嗽，炎症反応高値改善. 胸部 XP，CT 等で陰影が残存し，ネブライザー，ネオフィリン，補液等を実施. 26 日目　右中肺野，左下肺野に陰影が残ったが，CRP，WBC 正常であったため，経過観察となり退院となる.						
[コメント] 治験薬投与前に発生した事象であり，治験薬との因果関係はない (担当医師). 治験薬服薬前であり，因果関係はない (治験依頼者).							

[a] Time to onset is calculated as (Date of onset) - (Date of initial dose of study drug) +1.
[b] Duration is calculated as (Date of outcome) - (Date of onset) +1.
[c] Action Taken = Action taken with the study drug.
*　重篤な有害事象発現前に併用していた併用薬及び併用療法.

[出典：添付資料 5.3.5.1-04，Table 14.3.7.6]

(C)　血栓及び出血に関連する有害事象

血栓に関連する有害事象は，3 mg 群及びプラセボ群のいずれも 2.1% (各 1/48 例) であった．いずれの事象も，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．3 mg 群に発現した門脈血栓症は，高度かつ重篤であり，治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された．この患者の最大血小板数は 7.9 万/μL，事象の発現直近の血小板数は 7.7 万/μL であり，血小板数の過剰な増加は認められなかった．プラセボ群 (血小板輸血実施例) に発現した腸間膜静脈血栓症は，中等度かつ非重篤であり，治験薬との因果関係は関連なしと判断された．この患者の最大血小板数は 6.0 万/μL，事象の発現直近の血小板数は 4.6 万/μL であり，血小板数の過剰な増加は認められなかった．

出血に関連する有害事象は，3 mg 群で 14.6% (7/48 例)，プラセボ群で 27.1% (13/48 例) であり，3 mg 群での発現率はプラセボ群よりも低かった．また，3 mg 群で 2 例以上に発現した出血に関連する TEAE は，処置後出血 (3 mg 群 4.2%，プラセボ群 4.2%)，処置による出血 (3 mg 群 6.3%，プラセボ群 2.1%)，紫斑 (3 mg 群 4.2%，プラセボ群 0%) であった．

(D)　臨床検査

血液学的検査，血液生化学的検査，及び血液凝固・線溶系検査の S-888711 の 3 mg 群の平均値は，いずれの項目でもプラセボ群と比較して，明確な変動 (増加又は減少) 傾向は認められなかった．

投与後のいずれかの観測時点で CTCAE Term (Version 4.0) の 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が，プラセボ群よりも 3 mg 群で 10%以上高かったものは，INR 増加であった (3 mg 群で 12.5%，プラセボ群で 2.1%)．また，投与後の各観測時点でプラセボ群よりも 3 mg 群で 10%以上高かったものは，Day 8 及び 35 の血中ビリルビン増加であった (Day 8 : 3 mg 群で 22.5%，プラセボ群で 8.7%，Day 35 : 3 mg 群で 25.0%，プラセボ群で 6.5%)．ただし，血中ビリルビン増加はベースライン時からプラセボ群よりも 3 mg 群で 10%以上高かった (3 mg 群で 22.9%，プラセボ群で 12.5%)．

(E)　バイタルサイン及び心電図

S-888711 の 3 mg 群の血圧及び脈拍数の平均値の投与前からの変化には，プラセボ群と比較して，大きな違いは認められなかった．投与開始前と比較した時の投与後の心電図異常の割合も，S-888711 の 3 mg 群でプラセボ群よりも高くなる傾向は認められなかった．

(F)　門脈血栓及び門脈血流方向

門脈血栓については，血栓に関連する有害事象の項に記載した．

観血的侵襲術施行後の門脈血流方向は，測定されたすべての被験者で求肝性であり，血流方向が変化した被験者はいなかった．

2.7.6.16.3 結論

- 慢性肝疾患による血小板減少患者への観血的侵襲術の前処置として S-888711 の 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与した時，S-888711 の 3 mg 群の血小板輸血回避率はプラセボ群よりも有意に高かった．
- 慢性肝疾患による血小板減少患者に対する S-888711 3 mg の投与は，プラセボと比較して安全性に大きな問題はないことが確認された．
- S-888711 の 3 mg は，慢性肝疾患による血小板減少患者への観血的侵襲術の前処置である血小板輸血の代替療法として十分な血小板補充効果があり，かつ患者の安全性を担保できる用量であると考えられた．

2.7.6.17 海外 ITP 用量設定試験 (M0621)

[添付資料 5.3.5.4-01]

2.7.6.17.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.17-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.17-2 に示す.

表 2.7.6.17-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0621
目的	1. 主目的 S-888711 の 3 用量 (0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg) 及びプラセボの血小板に対する有効性を評価する. 2. 副次目的 以下の項目を評価する. 1)　S-888711 の安全性 2)　Sparse sampling による S-888711 の薬物動態 3)　特定の部分集団での Serial sampling による S-888711 の薬物動態 4)　血小板及びそのマーカー (内因性トロンボポエチンなど) に対する S-888711 の薬力学的効果 5)　血小板に関する S-888711 の PK/PD 相関性 6)　S-888711 が出血の発現頻度及び重症度に与える影響 3. 探索目的 S-888711 投与中に骨髄生検を受けた患者での骨髄の組織学的評価
治験デザイン	多施設共同，プラセボ対照，無作為化，二重盲検，並行群間比較試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18 歳以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者で，無治療の場合血小板数 3 万/μL 未満，副腎皮質ステロイドや他の ITP 治療を受けていた場合血小板数 5 万/μL 未満の患者．医学的に安定していて，再発性持続型又は慢性型である．脾臓摘出歴の有無は問わない.
症例数	目標例数：60 例 割付/投与例数：20 例 [S-888711 群 15 例 (0.5，0.75，1.0 mg；各 5 例)，プラセボ群 5 例] 目標例数の登録達成前に，有効性を得るためにより高用量が必要であるという結果が示されたため，治験中止となった.
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠，プラセボ錠
投与方法	S-888711 0.5 mg (0.25 mg 錠 2 錠及びプラセボ 2 錠), 0.75 mg (0.25 mg 錠 3 錠及びプラセボ 1 錠), 1.0 mg (0.25 mg 錠 4 錠) を 1 日 1 回反復経口投与 (食事の有無は問わない)
投与期間	42 日
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 有効性の主要評価項目 レスポンダー [投与開始 6 週後 (Day 42) の血小板数が 5 万/μL 以上となった患者，又は Day 42 までに血小板数が 40 万/μL を超えたために中止した患者] の割合 有効性の副次評価項目 1)　投与開始 6 週後の血小板のベースラインからの変化量 2)　Day 1～43 での応答 (血小板数が 5 万/μL 以上) 期間 3)　投与開始 6 週後の血小板数が 3 万/μL 以上，かつベースラインの 2 倍以上となった患者の割合 4)　投与開始 6 週後の血小板数が 5 万/μL 以上，かつベースラインの 2 倍以上となった患者の割合 5)　投与期間中の ITP に関連した出血の発現頻度及び重症度 6)　投与期間中にレスキュー治療を受けた患者の割合 2. 薬物動態の評価 S-888711 及びその代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体) の薬物動態分析 3. 安全性の評価

	臨床検査 (血液学的検査，血液生化学検査，甲状腺機能検査，尿検査)，バイタルサイン，12 誘導心電図検査 (ECG)，診察，WHO 出血評価，骨髄生検 (任意項目)，治験薬投与後の有害事象．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，因果関係は，definitely related (明らかに関連あり)，probably related (おそらく関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定した．スクリーニング時に末梢血塗抹標本を収集した．オープンラベル継続投与試験に移行しない患者は最終観察時/中止時に末梢血塗抹標本を収集した．
統計解析方法	全データの要約統計量を適切な記述統計によって算出した．検定は別に記す以外は有意水準 0.05 の両側検定とした． 1. 有効性の評価 POC の確認のために Cochran-Amitage 傾向検定 (片側，有意水準 0.025) で用量反応性を検定した．レスポンダーの割合は S-888711 の治療効果をみるためにプラセボと比較した． 2. 薬物動態 S-888711 及びその代謝物 (脱ヘキシル体及び 5-ケト体) の血漿中濃度の記述統計 [例数，算術平均，標準偏差，変動係数 (CV%)，中央値，最小値，最大値，幾何平均，幾何平均の 95%信頼区間] を算出した． 3. 安全性の評価 治験薬投与後の有害事象の発現例数と発現割合を重症度ごと及び治験薬との関連性ごとに集計した (MedDRA ver. 12.1)．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断された事象を治験薬に関連した有害事象と定義して集計した．記述統計は，臨床検査データ及びベースライン後の検査データに対して実施し，ベースラインからの推移を要約した．
実施地域及び施設数	米国 (17 施設)
治験期間	2010 年 [redacted] 月～2010 年 11 月

表 2.7.6.17-2　観察・検査項目及び実施時期

		Double-Blind Treatment Period							Follow-up Period[a]					
Visit	Screening	1	2	3	4	5	6	Final/ET	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Day	-14 to -1	1	8 (±1)	15 (±1)	22 (±1)	29 (±1)	36 (±1)	43 (±1)	50 (±1)	57 (±1)	64 (±1)	71 (±1)	78 (±1)	85 (±1)
Informed consent	X													
Obtain subject number from IWRS	X													
Obtain randomized medication box number from IWRS		X												
Medical, surgical, and social histories	X	X												
Physical examination and body weight	X	X						X	X	X	X	X	X	X
WHO bleeding assessment	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, and temperature)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
12-Lead ECG	X	X						X						
Hematology tests (excluding PT/INR and aPTT)	X	X	X	X	X	X	X	X						
Platelet count performed in the clinic	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
PT/INR and aPTT	X	X	X	X	X	X	X	X						
Peripheral blood smear	X							X[a,f]						
Bone marrow biopsy[g]	X							X[a,f]						
Blood biochemistry tests	X	X	X	X	X	X	X	X						
Urinalysis	X	X	X	X	X	X	X	X						

Thyroid function tests (TSH, free T_4)	X													
Immunological tests	X[b]							X[b]						
Thrombopoietin assay		X						X						
Optional pharmacogenomic testing	X													
Pregnancy test (females only)	X[c]	X[c]						X[c]						
Prior/concomitant medication recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inclusion/exclusion criteria assessment	X	X												
Dispense weekly tablet card (study drug)		X	X	X	X	X	X							
Study drug compliance assessment			X	X	X	X	X	X						
Sparse PK blood sampling			X		X		X							
Optional serial PK sampling		X[d,e]	X[d,e]											
AE recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Determination of eligibility to enter the Open-Label Extension Study (0914M0622)								X						

ET = early termination

a Only required for subjects who did not rollover into the Open-Label Extension Study 0914M0622.

b IgM HAV antibody, HBsAg, anti-HCV, HIV antibody at Screening only; T cell subsets and anti-platelet antibody titers at Screening and Final/Early Termination Visit.

c Serum pregnancy test at Screening and at Final/Early Termination Visit; urine pregnancy test performed in the clinic on Day 1.

d One subject participated in serial PK sampling and was dosed in the clinic.

e One subject had PK samples collected prior to dosing and 2, 4, 6, and 8 hours after dosing.

f If evidence of fibrosis was observed in the bone marrow biopsy performed at Final Visit/Early Termination, a repeat bone marrow biopsy was obtained 2 months after the date of last study drug for follow-up; thereafter, further diagnostics and treatment were at the discretion of the investigator. These subjects were followed for AEs during this 2 month period.

g Bone morrow biopsies were optional at Screening and the Final Visit/Early Termination to assess the bone marrow histology under treatment with S-888711.

[出典：5.3.5.4-01, Table 4]

2.7.6.17.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.17-3 に示す．組み入れられた被験者は 20 例 (S-888711 0.5, 0.75, 1.0 mg群及びプラセボ群各 5 例) であった．19 例 (95%) が二重盲検治療期及び後観察期を完了し，オープンラベル継続投与試験 (M0622) に移行した．1.0 mg 群の 1 例 (5%) が治験薬投与開始 7 日後に同意を撤回して治験を中止した．

登録された 20 例全例が治験薬を投与され，安全性解析集団及び FAS に含まれた．

表 2.7.6.17-3　被験者の内訳

Parameter	Placebo (N=5)	S-888711 0.5 mg (N=5)	S-888711 0.75 mg (N=5)	S-888711 1.0 mg (N=5)	Total (N=20)
Subjects Randomized [n (%)]					
Not-Treated	0	0	0	0	0
Safety Population	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
Full Analysis Set	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)
Complete the Double-Blind Treatment Period	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	19 (95.0)
Rollover into the Open-label Extension study	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	19 (95.0)
Complete follow-up as required per protocol	0	0	0	0	0
Primary Reason for Early Termination [n (%)]					
Adverse Event(s)	0	0	0	0	0
Death	0	0	0	0	0
Investigator discretion	0	0	0	0	0
Protocol violations	0	0	0	0	0
Platelet count > 400,000/μL	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0
Subject withdrew consent	0	0	0	1 (20.0)	1 (5.0)
Other	0	0	0	0	0
Reason for Not Completing Follow-Up as Required per Protocol [n (%)]					
Death	0	0	0	0	0
Adverse event	0	0	0	0	0
Subject withdrew consent	0	0	0	1 (20.0)	1 (5.0)
Subject lost to follow-up	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	0	0

[出典：5.3.5.4-01，Table 5]

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.17-4 に示す．試験全体で，年齢の平均 (標準偏差) は54.7歳 (20.36歳) で，95.0%が白人であり，女性が男性よりも多かった (女性 60.0%，男性 40.0%)．各投与群では 0.75 mg 群で男性の割合が女性よりも高く (男性 80.0%，女性 20.0%)，1.0 mg 群で平均年齢が低かったが，他の特性は，4 群間で同様であった．投与期間中にレスキュー治療を受けた患者の割合は，0.5 mg 群 40.0%，0.75 mg 群 60.0%，1.0 mg 群 40.0%，プラセボ群 20.0%であった．

表 2.7.6.17-4　人口統計学的特性

Parameter	Placebo (N=5)	S-888711 0.5 mg (N=5)	S-888711 0.75 mg (N=5)	S-888711 1.0 mg (N=5)	Total (N=20)
Sex [n (%)]					
Female	3 (60.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	12 (60.0)
Male	2 (40.0)	1 (20.0)	4 (80.0)	1 (20.0)	8 (40.0)
Race [n (%)]					
White	4 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	19 (95.0)
Black, African American or of African heritage	1 (20.0)	0	0	0	1 (5.0)
Age (years)					
Mean (SD)	61.4 (18.24)	59.2 (24.60)	55.0 (23.40)	43.2 (15.39)	54.7 (20.36)
Median (range)	69.0 (37-83)	67.0 (18-83)	53.0 (19-80)	53.0 (24-56)	55.0 (18-83)
Height (cm)					
Mean (SD)	169.0 (5.77)	163.6 (4.86)	169.1 (13.04)	166.9 (9.31)	167.2 (8.44)
Median (range)	169.7 (160-175)	164.0 (158-169)	177.8 (155-180)	167.6 (155-180)	167.6 (155-18)
Bone Marrow Biopsy Performed [n (%)]					
Yes	0	1 (20.0)	0	0	1 (5.0)
No	5 (100.0)	4 (80.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	19 (95.0)
Evidence of Fibrosis [n (%)][a]					
Yes	0	0	0	0	0
No	0	1 (20.0)	0	0	1 (5.0)
Ethnicity [n (%)]					
Hispanic or Latino	1 (20.0)	0	1 (20.0)	0	2 (10.0)
Not Hispanic or Latino	4 (80.0)	5 (100.0)	4 (80.0)	5 (100.0)	18 (90.0)
Subjects with Any Prior Diagnosis or Surgery [n (%)]					
Current or active	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	20 (100.0)

Note: n/N x 100

[a] Data on subjects whose bone marrow biopsy was performed.

[出典：5.3.5.4-01，Table 7]

(3)　有効性

(A)　主要評価項目

S-888711 の投与量と治療後の応答率との関係性に関するトレンド検定の結果を表 2.7.6.17-5 に示す．レスキュー治療や禁止療法を受けずに Day 43 に血小板数が 5 万/μL 以上となった患者又は Day 42 までに血小板数が 40 万/μL を超えた患者は，0.5 mg 群での 1 例以外には認められず，用量反応性はみられなかった (P = 0.431，Cochran-Armitage 検定).

表 2.7.6.17-5　応答率

Variable	Placebo (N=5)	S-888711 0.5 mg (N=5)	S-888711 0.75 mg (N=5)	S-888711 1.0 mg (N=5)
Subjects who are responders [n (%)]	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count ≥50,000/μL after 6 weeks of dosing	0 (0.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count >400,000/μL	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
95% Exact CI for Response Rate	(-,-)	(0.5, 71.6)	(-,-)	(-,-)
Cochran-Armitage Trend Test Statistics (p-value)[a]	0.173 (0.431)			

Note: Subjects with platelet count ≥ 50,000/μL prior to any rescue or restricted medication after 6 weeks of dosing or with platelet > 400,000/μL prior to any rescue or restricted medication were defined as responders.

[a] Test statistics are based upon the assumption of normality.

[出典：5.3.5.4-01，Table 10]

(B)　副次評価項目

血小板数の変化量を表 2.7.6.17-6 に，治療期中に血小板数が 5 万/μL 以上となった期間の累積時間の割合 (応答期間) を表 2.7.6.17-7 に，投与開始 6 週後の血小板数が 3 万/μL 又は 5 万/μL 以上，かつベースラインの 2 倍以上となった患者の割合を表 2.7.6.17-8 に示す.

血小板数の増加が認められた群は 0.5 mg 群及び 0.75 mg 群のみであり，用量依存的な増加は認められなかった．治療期中に血小板数が 5 万/μL 以上となった被験者は 8 例 (0.5 mg 群 4 例，0.75 mg 群 3 例，1.0 mg 群 1 例) であった．ただし，0.5 mg 群及び 0.75 mg 群の各 2 例は期間中に使用制限治療及び/又はレスキュー治療を受けていた．応答期間の中央値は，0.5 mg 群 39.9%, 0.75 mg 群 42.6%, 1.0 mg 群 10.3%であった. 血小板数が 3 万/μL 又は 5 万/μL 以上，かつベースラインの 2 倍以上となった患者は，0.5 mg 群以上で投与群あたり 1～3 例で認められた.

出血の最も高い重症度別の発現頻度を群ごとに WHO bleeding grade に従って表 2.7.6.17-9 に示す．治療期間中認められた出血の重症度は Grade 2 以下であり，重症度に用量反応性はみられなかった.

表 2.7.6.17-6　血小板数の変化量

Variable	Placebo (N=5)	S-888711 0.5 mg (N=5)	S-888711 0.75 mg (N=5)	S-888711 1.0 mg (N=5)
Completed subjects [n (%)]	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	4 (80.0)
LS Mean (SE)	-3566.0 (6400.05)	21978.1 (6095.54)	8235.4 (6465.37)	-2809.4 (6866.08)
S-888711 – Placebo		25544.0	11801.3	756.6
95% CI		(6202.8, 44885.3)	(-8809.3, 32411.9)	(-18794.3, 20307.5)
Subjects Based on LOCF [n (%)]	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)	5 (100.0)
LS Mean (SE)	-4513.1 (6768.50)	22449.2 (6588.80)	9461.4 (7019.56)	2002.5 (6755.37)
S-888711 – Placebo		26962.3	13974.5	6515.5
95% CI		(6377.2, 47547.4)	(-7873.9, 35822.8)	(-13080.0, 26111.1)

Note:　Using ANCOVA with the baseline platelet count as covariate.　For efficacy analyses only, the baseline was defined as the average of the last assessment prior to Visit 1 and the assessment at Visit 1.

[出典：5.3.5.4-01，Table 12]

表 2.7.6.17-7　応答期間

Variable	Placebo (N=5)	S-888711 0.5 mg (N=5)	S-888711 0.75 mg (N=5)	S-888711 1.0 mg (N=5)
Platelet Count ≥50,000/μL during Double-Blind Period	0	4	3	1
Platelet Count >400,000/μL during Double-Blind Period	0	0	0	0
Duration of Response[a]				
n	0	4	3	1
Mean (SD)	-	0.416 (0.4162)	0.433 (0.1091)	0.103 (-)
Median	-	0.399	0.426	0.103
Range	---	0.06-0.81	0.33-0.55	0.10-0.10

Note: Subjects were included in this tabulation based on platelet count without regard to rescue or restricted medication use.
[a] DR is defined as the proportion of the cumulative time (days/days) a platelet count was ≥50,000/μL during the Double-Blind Treatment Period.　If a completed subject had terminated due to platelet count > 400,000/μL, the subject's platelet count would have been carried forward to the Final Visit (Day 43).
-　= not applicable

[出典：5.3.5.4-01，Table 14]

表 2.7.6.17-8　投与開始 6 週後の血小板数が 3 万/μL 又は 5 万/μL 以上，かつベースラインの 2 倍以上となった患者の割合

Variable	Placebo (N=5)	S-888711 0.5 mg (N=5)	S-888711 0.75 mg (N=5)	S-888711 1.0 mg (N=5)
Completed Subjects [n (%)]				
Platelet count ≥ 30,000/μL and doubled from baseline[a]	0 (0.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	0 (0.0)
Platelet count ≥ 50,000/μL and doubled from baseline[a]	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count ≥ 400,000/μL and doubled from baseline[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Subjects Based on LOCF [n (%)]				
Platelet count ≥ 30,000/μL and doubled from baseline[a]	0 (0.0)	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)
Platelet count ≥ 50,000/μL and doubled from baseline[a]	0 (0.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Platelet count ≥ 400,000/μL and doubled from baseline[a]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[a] Baseline is the average of the last assessment prior to Visit 1 and the assessment at Visit 1.

[出典：5.3.5.4-01，Table 15，Table 16]

表 2.7.6.17-9　出血の重症度別発現頻度

	Most Severe WHO Bleeding Grade				
Treatment Group	Grade 0 [n (%)]	Grade 1 [n (%)]	Grade 2 [n (%)]	Grade 3 [n (%)]	Grade 4 [n (%)]
Placebo (N=5)	0 (0.0)	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
S-888711 0.5 mg (N=5)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
S-888711 0.75 mg (N=5)	2 (40.0)	2 (40.0)	1 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
S-888711 1.0 mg (N=5)	0 (0.0)	3 (60.0)	2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

[出典：5.3.5.4-01，Table 17]

(4)　薬物動態

S-888711 及び脱ヘキシル体の血漿中濃度プロファイルを表 2.7.6.17-10 及び表 2.7.6.17-11 にそれぞれ示す．S-888711 の血漿中濃度はいずれの群でも Day 8，22，及び 36 にわたって一定であった．

表 2.7.6.17-10　S-888711 の血漿中濃度プロファイル

	Sampling Time (Day)		
S-888711 (ng/mL)	Day 8	Day 22	Day 36
0.5 mg			
n	5	5	5
Mean (SD)	17.5 (6.19)	20.1 (6.47)	24.3 (3.45)
%CV	35.40	32.10	14.22
Median (Range)	20.3 (9.5 - 23.1)	23.1 (9.7 - 25.8)	23.6 (19.7 - 28.3)
Geometric Mean (GM)	16.5	19.1	24.1
95% CI of GM	10.0 - 27.1	11.6 - 31.3	20.1 - 28.8
0.75 mg			
n	5	5	5
Mean (SD)	24.4 (12.90)	20.7 (6.67)	22.2 (8.07)
%CV	52.77	32.20	36.33
Median (Range)	21.1 (9.2 - 44.5)	23.2 (9.8 - 26.6)	23.7 (13.4 - 34.0)
Geometric Mean (GM)	21.7	19.6	21.1
95% CI of GM	10.7 - 43.9	11.8 - 32.4	13.3 - 33.2
1.0 mg			
n	4	3	4
Mean (SD)	34.7 (11.36)	32.8 (14.11)	32.2 (12.96)
%CV	32.74	42.97	40.28
Median (Range)	33.8 (24.9 - 46.3)	32.3 (19.0 - 47.2)	29.3 (20.5 - 49.7)
Geometric Mean (GM)	33.3	30.7	30.4
95% CI of GM	19.5 - 56.7	9.9 - 95.6	16.4 - 56.4

Mean：算術平均値，SD：標準偏差，CV%：変動係数 (CV%=SD/Mean × 100)，Median (Range)：中央値 (範囲).
Geometric Mean：幾何平均値，95% CI：95%信頼区間.

[出典：5.3.5.4-01，Table 18]

表 2.7.6.17-11　脱ヘキシル体の血漿中濃度プロファイル

	Sampling Time (Day)		
S-888711 deshexyl (ng/mL)	Day 8	Day 22	Day 36
0.5 mg			
n	4	5	5
Mean (SD)	0.1 (0.07)	0.1 (0.03)	0.1 (0.04)
%CV	68.10	23.87	28.15
Median (Range)	0.1 (0.0 - 0.1)	0.1 (0.1 - 0.2)	0.1 (0.1 - 0.2)
Geometric Mean (GM)	0.1	0.1	0.1
95% CI of GM	0.1 - 0.2	0.1 - 0.2	0.1 - 0.2
0.75 mg			
n	5	5	5
Mean (SD)	0.1 (0.23)	0.1 (0.11)	0.1 (0.15)
%CV	176.69	141.38	154.49
Median (Range)	0.0 (0.0 - 0.5)	0.0 (0.0 - 0.2)	0.0 (0.0 - 0.3)
Geometric Mean (GM)	0.3	0.2	0.2
95% CI of GM	0.0 - 3254.5	0.0 - 2.4	0.0 - 50.9
1.0 mg			
n	4	3	4
Mean (SD)	0.3 (0.13)	0.2 (0.09)	0.2 (0.16)
%CV	50.41	50.20	101.93
Median (Range)	0.2 (0.1 - 0.4)	0.1 (0.1 - 0.3)	0.1 (0.0 - 0.4)
Geometric Mean (GM)	0.2	0.2	0.2
95% CI of GM	0.1 - 0.5	0.1 - 0.5	0.0 - 0.9

Mean：算術平均値，SD：標準偏差，CV%：変動係数 (CV%=SD/Mean × 100)，Median (Range)：中央値 (範囲).
Geometric Mean：幾何平均値，95% CI：95%信頼区間.

[出典：5.3.5.4-01，Table 19]

(5) 安全性

(A) 有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.17-12 に示す．試験全体で 20 例中 18 例 (90.0%) に 63 件の有害事象が発現した．0.5 mg 群には 5 例中 5 例 (100.0%) に 15 件，0.75 mg 群には 5 例中 5 例 (100.0%) に 12 件，1.0 mg 群には 5 例中 4 例 (80.0%) に 13 件，プラセボ群には 5 例中 4 例 (80.0%) に 23 件の有害事象が発現した．各群の有害事象の発現率は投与群間で同程度であった．全体で 2 例以上に発現した有害事象のうち S-888711 投与群にのみみられた有害事象は，挫傷，上気道感染，ほてり，血小板数減少であった．発現した有害事象のほとんど [16/18 例 (80.0%)] は軽度又は中等度であった．高度の有害事象は，0.75 mg 群で筋痙縮が 1 例に，1.0 mg 群で血小板数減少が 1 例に発現したが，いずれも治験薬との関連性は否定され，重篤ではなかった．中止に至った有害事象はなかった．

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 1 件，1.0 mg 群で 2 例 3 件及びプラセボ群で 1 例 1 件であり，これらは，悪心 (0.5 mg 群)，上腹部痛，筋骨格硬直及び四肢痛 (いずれも 1.0 mg 群)，不眠症 (プラセボ群) であった．その他の有害事象は関連なしと判断された．

表 2.7.6.17-12　有害事象の発現頻度

	Placebo (N = 5)		S-888711 0.5 mg (N = 5)		S-888711 0.75 mg (N = 5)		S-888711 1.0 mg (N = 5)		Total (N = 20)	
System Organ Class Preferred Term	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#	n (%)	#
At least one AE	4 (80.0)	23	5 (100.0)	15	5 (100.0)	12	4 (80.0)	13	18 (90.0)	63
胃腸障害	3 (60.0)	4	2 (40.0)	2	1 (20.0)	1	1 (20.0)	2	7 (35.0)	9
上腹部痛							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
口内乾燥	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
変色便					1 (20.0)	1			1 (5.0)	1
鼓腸	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
歯肉出血							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
排便回数減少	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
口腔内出血	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
悪心			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
直腸出血			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (40.0)	4			2 (40.0)	2	1 (20.0)	1	5 (25.0)	7
末梢性浮腫	1 (20.0)	2							1 (5.0)	2
嚢胞					1 (20.0)	1			1 (5.0)	1
疲労							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
炎症					1 (20.0)	1			1 (5.0)	1
浮腫	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
血管穿刺部位出血	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0)	2	2 (40.0)	2	1 (20.0)	1	1 (20.0)	2	5 (25.0)	7
背部痛	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1					2 (10.0)	2
筋痙縮					1 (20.0)	1			1 (5.0)	1
筋骨格系胸痛	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
筋骨格系硬直							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
筋肉痛			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
四肢痛							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
傷害，中毒および処置合併症	1 (20.0)	1	3 (60.0)	4			1 (20.0)	1	5 (25.0)	6

挫傷			3 (60.0)	3					3 (15.0)	3
転倒			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
損傷	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
皮膚裂傷							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
感染症および寄生虫症			1 (20.0)	1	1 (20.0)	2	1 (20.0)	1	3 (15.0)	4
上気道感染			1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	3 (15.0)	3
鼻咽頭炎					1 (20.0)	1			1 (5.0)	1
神経系傷害	1 (20.0)	1	1 (20.0)	2	1 (20.0)	1			3 (15.0)	4
頭痛	1 (20.0)	1			1 (20.0)	1			2 (10.0)	2
不器用			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
浮動性めまい			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
精神障害	1 (20.0)	2	1 (20.0)	1			1 (20.0)	1	3 (15.0)	4
不眠症	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1			1 (20.0)	1	3 (15.0)	3
不安	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
皮膚および皮下組織傷害	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)	2			3 (15.0)	4
そう痒性皮疹					1 (20.0)	2			1 (5.0)	2
皮膚乾燥			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
点状出血	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
臨床検査	1 (20.0)	1			1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	3 (15.0)	3
血小板数減少					1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	2 (10.0)	2
血中ブドウ糖増加	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
血管障害					1 (20.0)	1	2 (40.0)	2	3 (15.0)	3
ほてり					1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	2 (10.0)	2
レイノー減少							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
眼障害	2 (40.0)	3							2 (10.0)	3
結膜出血	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
結膜充血	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
霧視	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
腎および尿路障害	1 (20.0)	1					1 (20.0)	1	2 (10.0)	2
排尿困難	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
腎静脈血栓症							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
生殖系および乳房障害	1 (20.0)	1					1 (20.0)	1	2 (10.0)	2
無月経							1 (20.0)	1	1 (5.0)	1
月経過多	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	1			1 (20.0)	1			2 (10.0)	2
咳嗽					1 (20.0)	1			1 (5.0)	1
鼻出血	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
血液およびリンパ系障害	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
白血球増加症	1 (20.0)	1							1 (5.0)	1
代謝および栄養障害			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
痛風			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
社会環境			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1
性的虐待の被害者			1 (20.0)	1					1 (5.0)	1

= 発現件数

[出典：5.3.5.4-01，Table 14.3.2.1]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡は認められなかった．

重篤な有害事象は，腎静脈血栓症が 1.0 mg 群に 1 例報告されたが，治験薬との因果関係は

関連なしと判断された．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 S-888711 の最終投与日の 7 日後に発現した (S-888711 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) によるものと判断された.

表 2.7.6.17-13　その他の重篤な有害事象発現例の詳細

投与群	患者識別コード	年齢/性別	基本語 (記載名)	発現日 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	重症度/治験薬との因果関係/重篤性	治験薬の処置/転帰
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
[病歴 (記載語)] 胃食道逆流性疾患，過敏性腸症候群，高脂血症，喘息，閉経期症候群，骨減少症，変形性関節症，断続的なアレルギー性鼻炎，結合組織病，S4 心雑音，断続的なレイノー現象，咽頭乾燥，線維嚢胞性疾患 (胸部)，断続的な頭痛，断続的な反射亢進，疲労，下肢の浮腫							
[併用薬・併用療法] paracetamol, rabeprazole sodium, salbutamol, calcium carbonate, a multivitamin, budesonide with formoterol fumarate, folic acid, guaifenesin, nifedipine, glyceryl trinitrate, phenylephrine hydrochloride, tramadol hydrochloride, gemfibrozil, hydroxychloroquine sulfate, and prednisone							
[治験薬投与期間] 7 日間							
[経過] 約 2 年前　ITP と診断 Day 1　治験薬投与開始 (Day 1) Day 7　治験薬投与終了，同意撤回. Day 8　プレドニゾン 5 mg を 1 日 2 回投与開始 Day 11　両側の側腹部痛のため緊急治療室に入院．腎結石による顕微鏡的血尿が疑われ，水分補給及び鎮痛薬で治療. Day 14　疼痛再発のため内科病棟に入院. CT にて重篤と考えられる中等度の両側性腎静脈血栓症を認めた．レボフロキサシン及びモルヒネ治療，ヘパリン点滴及びワルファリンの投与開始．プレドニゾン 25 mg を 1 日 2 回投与に増量．血栓症は凝固亢進状態に関連する未分化型結合組織病によるものと推定．家族歴 (脳血管発作及び心筋梗塞) を考慮し，凝固能亢進状態となる遺伝性凝固障害が検査される予定. 他に，非重篤な中等度のレイノー現象発現. Day 17　両側性腎静脈血栓症回復．発現時から回復時までの血小板数は 2.2～6.2 万/μL の範囲. Day 24　プレドニゾン 1 日 30 mg に減量.							
[コメント] 被験者の疾患は未分化型結合組織病であると特定された．しかし，腎静脈などの脈管炎を引き起こして血栓症に至ることはまれではある．遺伝性凝固亢進を調べるための血液検査の結果は陰性であった．深部静脈血栓症 (すなわち両側性腎静脈血栓症) 発現中及び抗凝固治療中，血清クレアチニン及び糸球体ろ過率などの腎機能検査値は正常範囲であったが，一時的な顕微鏡的血尿が発現時に認められ，その後消失した. 両側性腎静脈血栓症は，治験薬との因果関係はない.							

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1

[出典：5.3.5.4-01，Section 12.3.2]

(C)　臨床検査

S-888711 群で血小板数減少の有害事象が認められた以外は，臨床検査値の異常変動はみられなかった.

(D) バイタルサイン及び心電図

すべての群で，心電図検査及びバイタルサインの異常所見はみられなかった.

2.7.6.17.3 結論

S-888711 の 0.5, 0.75 及び 1 mg を 1 日 1 回 42 日間反復経口投与した時, 0.5 mg 群の 1 例以外, レスキュー治療や禁止療法を受けずに Day 43 に血小板数が 5 万/μL 以上となった患者又は Day 42 までに血小板数が 40 万/μL を超えた患者は認められず，用量反応性も認められなかった．血漿中 S-888711 濃度はいずれの群も Day 8, 22 及び 36 にわたって一定であった.

S-888711 の 0.5, 0.75, 1 mg を 1 日 1 回 42 日間反復経口投与した時の忍容性は良好であった.

2.7.6.18 海外 ITP 継続投与試験 (M0622)

[添付資料 5.3.5.4-02]

2.7.6.18.1 試験方法

試験方法の概略を表 2.7.6.18-1 に，観察・検査項目及び実施時期を表 2.7.6.18-2 に示す.

表 2.7.6.18-1　試験方法の概略

項目	内容
治験実施計画書番号	M0622
目的	1. 主目的 S-888711 の長期安全性を評価する. 2. 副次目的 以下の項目を評価する. 1) 長期の血小板応答に要する用量 2) 血小板応答持続期間 3) WHO 基準を用いた出血症状の評価 3. 探索目的 S-888711 投与中に骨髄生検を受けた患者での骨髄の組織学的評価
治験デザイン	多施設共同，非盲検試験
対象疾患及び主要な組み入れ基準	18 歳以上の慢性免疫性血小板減少症患者 (先行試験の選択基準に従う) で，先行する第 2 相用量設定試験 (M0621) を完了した者又は血小板数が 40 万/μL を超えたことにより先行試験を中止した者.
症例数	19 例 (最高投与量別 : 2 mg まで増量 11 例，1.5 mg まで増量 1 例，1 mg まで増量 6 例，0.5 mg で中止 1 例)
使用薬剤	S-888711 0.25 mg 錠
投与方法	0.5～2 mg (血小板数に合わせて増減) を 1 日 1 回反復経口投与 開始時用量は 0.5 mg とし，血小板数が 5 万～40 万/μL になるように 0.5～2 mg の範囲内で用量調節. 1.0 mg までは 0.25 mg ずつ，1.0～2 mg では 0.5 mg ずつ増減. ・ Treatment Qualifying Period : 血小板数が 5 万/μL 以上の被験者は週 1 回血小板数を測定し，5 万/μL 未満となった時点で Dose Adjustment Period に移行. ・ Dose Adjustment Period : 1) 血小板数が 5 万/μL 未満の場合，急性又は一時的な感染症や併発症による影響がないことが治験責任 (分担) 医師により判断されれば，1.0 mg までは 0.25 mg ずつ，2.0 mg までは 0.50 mg ずつ増量. 最大用量 2.0 mg でも血小板数が 5 万/μL 未満の場合，投与継続の可否を治験依頼者と治験責任医師の合意の上決定. 2) 血小板数が 5 万/μL 以上 40 万/μL 以下の場合その用量で Maintenance Period に移行. 3) 血小板数が 40 万/μL を超えた場合，急性又は一時的な感染症や併発症による影響がないことが治験責任 (分担) 医師により判断されれば，0.25 mg ずつ減量. 減量後の血小板数も 40 万/μL を超えた場合は，0.25 mg/週ずつ減量 (用量 0.25 mg なら投与中断し治験依頼者と治験責任 (分担) 医師とで協議の上，投与再開). 増量又は減量時は Week 1 に戻る. ・ Maintenance Period : 血小板数が 5 万～40 万/μL の範囲外となった場合は治験依頼者と治験責任 (分担) 医師とで協議の上，用量調節 (Dose Adjustment Period の Week 1 へ戻る).
投与期間	10～387 日間 (中央値 148 日間)
評価方法 (項目) 及び評価基準	1. 有効性の評価 1) 応答期間 (血小板数が 5 万/μL 以上となった累積時間の割合) 2) ITP に関連した出血の発現頻度及び重症度 3) 血小板数が 5 万/μL 未満，5 万/μL 以上 40 万/μL 未満，40 万/μL 以上となった患者の割合 4) レスキュー治療中及びレスキュー治療 4 週間後の血小板数を除き，5 万/μL 未満，5 万/μL 以上 40 万/μL 未満，40 万/μL 以上となった患者の割合 5) 血小板数の最終値とベースラインからの変化量

	6)　血小板数とレスキュー治療のプロット 2. 安全性の評価 治験薬投与後の有害事象，臨床検査 (血液学的検査，血液生化学検査，尿検査，血液塗抹標本)，バイタルサイン，診察，心電図検査．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，因果関係は，definitely related (明らかに関連あり)，probably related (おそらく関連あり)，possibly related (関連あるかもしれない)，及び not related (関連なし) の 4 カテゴリーで判定した．オプションとして骨髄生検を定期的に受けた場合に骨髄の組織学的評価を実施する．
統計解析方法	統計解析は SAS® Version 9.2 を使用して実施した．別に記述しない限り，要約統計量として例数，標準偏差，中央値，範囲を算出した． 1. 有効性の評価 記述統計で実施した． 2. 安全性の評価 治験薬投与後の有害事象の発現例数と発現割合を重症度ごと及び治験薬との関連性ごとに集計した (MedDRA Ver. 12.1)．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断された事象を治験薬に関連した有害事象と定義して集計した．記述統計は，臨床検査データ及びベースラインからの推移に対して実施した．
実施地域及び施設数	米国 (17 施設)
治験期間	2010 年 [redacted] 月～2011 年 [redacted] 月

表 2.7.6.18-2　観察・検査項目及び実施時期

Procedures	Initial Visit		Treatment Qualifying Period				Dose Adjustment Period				Maintenance Period[a]									Final/ Early Term. Visit	Follow-up Period[b]
											Weekly Evaluation Period			Monthly Evaluation Period			Every 3-Months Evaluation Period				
			Week				Day				Week										
	Final Visit of M0621	Start of Open-Label	1	2	3	4	1 Dosing	8	15	22	4	5	6	1	2	3	6	9	12		
								Week													
								1	2	3											
Informed consent		X																			
Obtain subject number from IWRS		X																			
Medical, surgical, and social histories		X																			
Physical examination and body weight	X					X		X						X			X	X	X	X	
WHO bleeding assessment	X					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Vital signs (blood pressure, heart rate, respiratory rate, and body temperature)	X					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
12-Lead ECG	X					X														X	
Hematology tests	X[c]					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
PT, aPTT, INR	X[c]					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Peripheral blood smear[f]		X								X				X	X	X	X	X	X	X	
Platelet count performed in the clinic	X[c]		X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Blood biochemistry tests	X[c]					X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Urinalysis	X					X															
Bone marrow biopsy[g]		X[f]																X			
Pregnancy test (females only)[d]	X					X	X							X	X	X	X	X	X	X	
Prior/concomitant medication recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inclusion/exclusion criteria assessment		X				X															
Dispense study drug							X	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]	X[e]		
Study drug compliance assessment								X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
AE recording	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

a Once a subject's platelet count was between 50,000/μL to 400,000/μL at the Week 3 (Day 22) visit, the subject was evaluated weekly for an additional 3 weeks. If the platelet response remained stable within this evaluation period, the visit intervals could have been extended to every 4 weeks (monthly). After 3 monthly evaluations with a stable platelet response, visit intervals could have been extended to every 3 months thereafter.

b Following discontinuation of treatment in this open-label long-term safety study, subjects were followed weekly for 6 weeks for the determination of platelet counts, prior/concomitant medication recording, and AEs.

c Collected at final visit of Study 0913M0621 (Final Visit/Early Termination) in a fasting state.

d Urine pregnancy tests, except for serum pregnancy test performed at the Final/Early Termination Visit of Study 0913M0621.

e Once platelet count results were available on office visit days, investigative sites contacted subjects to provide instructions regarding necessary dose adjustments.

f Subjects that had an abnormal peripheral blood smear with evidence of fibrosis on bone marrow examination were discontinued from treatment and a repeat bone marrow biopsy was obtained 2 months after treatment cessation. These subjects were followed for AEs during this 2-month period.

g For subjects with abnormal peripheral smears, a bone marrow biopsy was required to assess potential bone marrow fibrosis. For all other subjects, bone morrow biopsies were optional and were to be performed annually based on the subject's start date in this open-label long-term safety study, at the investigator's discretion.

[出典：5.3.5.4-02, Table 9-4]

2.7.6.18.2 試験成績

(1) 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.18-3 に示す．19 例が本試験に移行した．すべての被験者が少なくとも 1 回の S-888711 投与を受け，安全性評価集団に含まれた．

8 例 (42.1%) が治験依頼者による治験中止判断のため中止となった．他の中止理由は，治験責任 (分担) 医師の裁量 5 例 (26.3%)，有効性の欠如 3 例 (15.8%)，本人の希望 2 例 (10.5%)，血小板輸血の必要性 1 例 (5.3%) であった．

表 2.7.6.18-3　被験者の内訳

Population	S-888711
Rollover into the open-label extension study	19
Subjects into the Dose Adjustment Period [n (%)]	19 (100.0)
Enter the Treatment Qualifying Period	3 (15.8)
Enter the Dose Adjustment Period without Treatment Qualifying Period	16 (84.2)
Subjects in Maintenance Period [n (%)]	14 (73.7)
Early Termination [n (%)]	19 (100.0)
Primary Reason for Early Termination [n (%)]	
Adverse event(s)	0
Death	0
Investigator discretion	5 (26.3)
Protocol violations	0
Platelet count > 400,000/μL	0
Study terminated by sponsor	8 (42.1)
Subject lost to follow-up	0
Subject withdrew consent	2 (10.5)
Other[a]	4 (21.1)
Safety Population	19 (100.0)

[a] Subjects 207-001x and 207-003x were terminated due to "lack of response/efficacy to S-888711" and Subject 202-001x was terminated due to "non-response to treatment;" Subject 205-002x was terminated because she needed a platelet transfusion.

[出典：5.3.5.4-02, Table 10-1]

(2)　被験者特性

被験者の人口統計学的特性及び他の基準値の特性を表 2.7.6.18-4 に示す. 年齢の平均 (標準偏差) は 54.7 歳 (20.98 歳) で，ほとんどの被験者 (94.7%) が白人であり，89.5%がヒスパニック系及びラテン系ではなかった．女性が男性よりも多かった (女性 57.9%，男性 42.1%).

表 2.7.6.18-4　人口統計学的特性

Variable	S-888711 (N=19)
Sex [n (%)]	
Female	11 (57.9)
Male	8 (42.1)
Race [n (%)]	
White	18 (94.7)
Black, African American or of African heritage	1 (5.3)
Age (years)	
n	19
Mean (SD)	54.7 (20.98)
Median	54.0
Range	18-83
Height (cm)	
n	19
Mean (SD)	167.8 (8.15)
Median	167.6
Range	155-180
Bone Marrow Biopsy Performed [n (%)]	
Yes	1 (5.3)
No	18 (94.7)
Evidence of Fibrosis [n (%)][a]	
Yes	0
No	1 (5.3)
Ethnicity [n (%)]	
Hispanic or Latino	2 (10.5)
Not Hispanic or Latino	17 (89.5)
Subjects with Any Prior Diagnosis or Surgery [n (%)]	
Current or active	19 (100.0)
Not current and not active	0

[a] Subject 206-001x had a bone marrow biopsy performed.

[出典：5.3.5.4-02, Table 11-1]

(3)　有効性

血小板数が 5 万/μL 以上となった期間の累積時間の割合 (応答期間) を表 2.7.6.18-5 に，レスキュー治療中の血小板数を含む治療応答を表 2.7.6.18-6 に，レスキュー治療中及びレスキュー治療後 4 週間の血小板数を含まない治療応答を表 2.7.6.18-7 に，最終時点の血小板数及びベースラインからの変化量を表 2.7.6.18-8 に示す.

応答期間の中央値は 0.20 (範囲：0.0～0.80) であった．19 例中 13 例 (68.4%) で血小板数が 5 万/μL 以上 40 万/μL 未満となり，6 例 (31.6%) で血小板数が 5 万/μL 未満となった．血小板数が 40 万/μL を超えた被験者はなかった．8 例 (42.1%) がレスキュー治療を受けた．レスキュー治療なしでは，11 例 (57.9%) が血小板数が 5 万/μL 以上 40 万/μL 未満となり，8 例 (42.1%) が 5 万/μL 未満となった．血小板数が 40 万/μL を超えた被験者はなかった.

血小板数の中央値はベースラインと最終時点は同一 (23,000/μL) であったが，最終時点 (4000～124,000/μL) のほうがベースライン (9000～40,000/μL) よりもばらつきが大きかった．血小板数のベースラインから最終時点の変化量の中央値は 3000/μL (範囲：−19,000～108,500/μL) であった．また，19 例中 10 例 (52.6%) が 1.0 mg～2.0 mg の用量で一時的な血小板数増加が認められた．このうち，1.0 mg 又は 1.5 mg が投与された 7 例中 3 例 (42.8%) で血小板数が 5 万/μL を超え，2.0 mg が投与された 11 例中 7 例 (63.6%) で血小板数が 5 万/μL を超えた.

ITP に関連した出血の発現頻度を表 2.7.6.18-9 に示す．ほとんどの被験者 (16 例，84.2%) に

ITP に関連した出血が認められた. 出血の重症度は Grade 2 以下であった [Grade 1 : 11 例 (57.9%), Grade 2 : 5 例 (26.3%)].

表 2.7.6.18-5　応答期間

Variable	S-888711 (N=19)
Duration of Response	
N	19
Mean (SD)	0.30 (0.319)
Median	0.200
Range	0.00-0.80

Note: The proportion of the cumulative time spent with a platelet count ≥ 50,000/μL.

[出典 : 5.3.5.4-02, Table 11-4]

表 2.7.6.18-6　レスキュー治療を含む治療応答

Variable	S-888711 (N=19)
Platelet count < 50,000/μL	6 (31.6)
50,000/μL ≤ Platelet count < 400,000/μL	13 (68.4)
400,000/μL ≤ Platelet count	0 (0.0)

Note: Platelet counts measured during the study period, excluding follow-up, were summarized.

[出典 : 5.3.5.4-02, Table 11-6]

表 2.7.6.18-7　レスキュー治療を含まない治療応答

Variable	S-888711 (N=19)
Platelet count < 50,000/μL	8 (42.1)
50,000/μL ≤ Platelet count < 400,000/μL	11 (57.9)
400,000/μL ≤ Platelet count	0 (0.0)

Note: Platelet counts were summarized over the course of the study, excluding follow-up. Platelet counts measured while the subject was taking rescue medications and during the 4 weeks after rescue medication, were excluded.

[出典 : 5.3.5.4-02, Table 11-7]

表 2.7.6.18-8　血小板数のベースラインからの変化量

Variable	S-888711 (N=19)
Platelet Count at Baseline	
n	19
Mean (SD)	20842.1 (7909.30)
Median (Range)	23000.00 (9000.0-40000.0)
Platelet Count[a]	
n	19
Mean (SD)	34210.5 (33543.63)
Median (Range)	23000.00 (4000.0-124000.0)
Platelet Count Change from Baseline	
n	19
Mean (SD)	13368.4 (34376.12)
Median (Range)	3000.00 (-19000.0-108500.0)

[a] If a subject had multiple platelet count measurements for the specific dose level due dose adjustments, the final platelet count was taken.

[出典 : 5.3.5.4-02, Table 11-8]

表 2.7.6.18-9　出血の発現頻度及び重症度

Variable	S-888711 (N=19)
Subjects with Incidence Bleeding [n (%)]	16 (84.2)
Worst Severity [n (%)]	
Grade 0	3 (15.8)
Grade 1	11 (57.9)
Grade 2	5 (26.3)
Grade 3	0
Grade 4	0

[出典：5.3.5.4-01，Table 11-5]

(4)　安全性

(A)　有害事象

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.18-10 に示す．19 例中 19 例 (100.0%) に 167 件の有害事象が発現した．5 例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．

ほとんどの有害事象が軽度 (9 例，47.4%) 又は中等度 (8 例，42.1%) であり，高度の有害事象は 2 例 (10.5%) に 3 件発現した．高度の有害事象は，下痢，偏頭痛，及び血小板減少であったが，いずれも治験薬との関連性は否定され，重篤ではなかった．治験薬投与中止に至った有害事象は 2 例 (10.5%) に 4 件 (血腫，そう痒症，蕁麻疹，紅斑) 発現し，いずれも発現後 2 週間で回復した．

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．いずれも軽度又は中等度であった．

骨髄レチクリン線維症は，S-888711 の最終投与 10 日前に実施された骨髄生検により，59 歳の女性で認められた事象である．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おらず，S-888711 や他のトロンボポエチン作動薬が長期に投与されていた患者であったために担当医師の判断で自主的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 [3]．重症度は中等度と判断された．本事象が診断された時点で，S-888711 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，先行試験である M0621 試験の割付け 31 日前まで Nplate® (ロミプロスチムの米国商品名) 610 μg 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 S-888711 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．

表 2.7.6.18-10　有害事象の発現頻度

System Organ Class Preferred Term	S-888711 (N = 19) Number of Subjects [n (%)]	Number of Events
有害事象発現例数	19 (100.0)	167
感染症および寄生虫症	12 (63.2)	28
鼻咽頭炎	8 (42.1)	11
上気道感染	3 (15.8)	4
尿路感染	2 (10.5)	2
真菌感染	1 (5.3)	2
咽頭炎	1 (5.3)	2
熱傷部感染	1 (5.3)	1
耳感染	1 (5.3)	1
毛包炎	1 (5.3)	1
インフルエンザ	1 (5.3)	1
副鼻腔炎	1 (5.3)	1
ブドウ球菌感染	1 (5.3)	1
扁桃炎	1 (5.3)	1
呼吸器，胸郭および縦隔障害	10 (52.6)	19
咳嗽	5 (26.3)	6
口腔咽頭痛	3 (15.8)	3
喀血	1 (5.3)	3
鼻閉	2 (10.5)	2
発声障害	1 (5.3)	1
鼻出血	1 (5.3)	1
口腔咽頭水疱形成	1 (5.3)	1
後鼻漏	1 (5.3)	1
鼻漏	1 (5.3)	1
胃腸障害	9 (47.4)	16
悪心	3 (15.8)	3
嘔吐	3 (15.8)	3
口腔内出血	2 (10.5)	2
腹部膨満	1 (5.3)	1
アフタ性口内炎	1 (5.3)	1
齲歯	1 (5.3)	1
下痢	1 (5.3)	1
鼓腸	1 (5.3)	1
歯肉出血	1 (5.3)	1
歯肉痛	1 (5.3)	1
唾液腺障害	1 (5.3)	1
筋骨格系および結合組織障害	9 (47.4)	16
関節痛	5 (26.3)	5
四肢痛	2 (10.5)	3
背部痛	2 (10.5)	2
筋炎	2 (10.5)	2
関節腫脹	1 (5.3)	1
筋痙縮	1 (5.3)	1
筋骨格痛	1 (5.3)	1
骨減少症	1 (5.3)	1
全身障害および投与局所様態	8 (42.1)	12
疲労	6 (31.6)	8

末梢性浮腫	2 (10.5)	2
嚢胞	1 (5.3)	1
疼痛	1 (5.3)	1
皮膚および皮下組織障害	7 (36.8)	10
斑状出血	3 (15.8)	3
血清水疱	1 (5.3)	1
接触性皮膚炎	1 (5.3)	1
皮膚乾燥	1 (5.3)	1
紅斑	1 (5.3)	1
そう痒症	1 (5.3)	1
紅斑性皮疹	1 (5.3)	1
蕁麻疹	1 (5.3)	1
傷害，中毒および処置合併症	6 (31.6)	11
挫傷	3 (15.8)	5
顔面骨骨折	1 (5.3)	1
口腔内損傷	1 (5.3)	1
筋挫傷	1 (5.3)	1
過量投与	1 (5.3)	1
交通事故	1 (5.3)	1
熱傷	1 (5.3)	1
血液およびリンパ系障害	6 (31.6)	10
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.3)	4
貧血	1 (5.3)	1
骨髄機能不全	1 (5.3)	1
骨髄レチクリン線維症	1 (5.3)	1
鉄欠乏性貧血	1 (5.3)	1
白血球増加症	1 (5.3)	1
血小板減少症	1 (5.3)	1
精神障害	5 (26.3)	12
不眠症	2 (10.5)	2
感情障害	1 (5.3)	1
アルコール症	1 (5.3)	1
双極性障害	1 (5.3)	1
うつ病	1 (5.3)	1
中期不眠症	1 (5.3)	1
身体疾患による気分障害	1 (5.3)	1
人格障害	1 (5.3)	1
多物質依存	1 (5.3)	1
自殺念慮	1 (5.3)	1
精神活動過多	1 (5.3)	1
臨床検査	5 (26.3)	6
血中カリウム減少	2 (10.5)	2
C-反応性蛋白増加	2 (10.5)	2
血小板数減少	1 (5.3)	1
トランスアミナーゼ上昇	1 (5.3)	1
眼障害	4 (21.1)	6
飛蚊症	1 (5.3)	3
眼そう痒症	1 (5.3)	1
霧視	1 (5.3)	1
視力障害	1 (5.3)	1
生殖系および乳房障害	4 (21.1)	5
無月経	1 (5.3)	1
乳房線維化	1 (5.3)	1

乳房痛	1 (5.3)	1
乳房圧痛	1 (5.3)	1
外陰腟そう痒症	1 (5.3)	1
神経系障害	4 (21.1)	4
平衡障害	1 (5.3)	1
頸動脈疾患	1 (5.3)	1
片頭痛	1 (5.3)	1
傾眠	1 (5.3)	1
血管障害	3 (15.8)	3
血腫	1 (5.3)	1
ほてり	1 (5.3)	1
表在性血栓性静脈炎	1 (5.3)	1
耳および迷路障害	2 (10.5)	3
耳痛	1 (5.3)	2
耳不快感	1 (5.3)	1
代謝および栄養障害	2 (10.5)	3
食欲減退	1 (5.3)	1
高血糖	1 (5.3)	1
ビタミンD欠乏	1 (5.3)	1
腎および尿路障害	2 (10.5)	2
排尿困難	1 (5.3)	1
頻尿	1 (5.3)	1
心臓障害	1 (5.3)	1
心房細動	1 (5.3)	1

[出典：5.3.5.4-02, Table 14.3.2.1]

(B)　死亡及びその他の重篤な有害事象

死亡例は認められなかった.

重篤な有害事象は，血小板減少症，偶発的過量投与 (クロナゼパムの) 及び自殺念慮の各 1 件が 1 例で報告されたが，いずれも中等度であり，治験薬との因果関係は否定された.

表 2.7.6.18-11　その他の重篤な有害事象発現例の詳細

最終投与量	患者識別コード	年齢/性別	基本語 (記載名)	発現日 (日) [a]	持続日数 (日) [b]	重症度/治験薬との因果関係/重篤性	治験薬の処置/転帰
2.0 mg	207-009x	18 歳 女	血小板減少症 (Worsening of 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
[病歴] 慢性的な軽度の頭痛，低血小板数時の不器用，うつ病，不眠症，月経出血過多，貧血，挫傷，歯肉出血 (歯磨き時)，関節痛 (手，足首，膝，足)，点状出血，右背部痛，鼻血，季節性アレルギー，疲労，不安，便秘 (毎日の鉄摂取による)，鼻の骨折							
[併用薬・併用療法] 血小板減少症発現時：iron, clonazepam, cetirizine, ferrous sulfate, IVIG, sterile water for injection,							

buprenorphine/naloxone, diphenhydramine, morphine, potassium chloride, and acetaminophen. 過量投与発現時:acetaminophen, ferrous sulfate, diphenydramine, levofloxacin, lorazepam, benztropine mesylate, haldol, gabapentin, nicotine patch, zaleplon, trazodone, hydroxyzine, naproxen, acetaminophen/oxycodone, milk of magnesia, and tramadol. 自殺念慮発現時：acetaminophen/hydrocodone (発現時), lorazepam, mirtazapine, magnesium hydroxide/aluminum hyroxide/simethicone (Maalox Plus), magnesium hydroxide, acetaminophen, immune globulin and methylprednisolone sodium succinate (入院時)
[治験薬投与期間] 204 日間
[経過] 約 13 年前　ITP と診断 Day 1　治験薬投与開始 Day 133　重篤な中等度の血小板減少症発現．近隣の病院で血小板数測定：8000/μL Day 134　緊急治療室に入院．IVIG 50 g 及びプレドニゾン 50 mg 投与． Day 135　血小板数 16000/μL．IVIG 50 g 及びプレドニゾン 50 mg 投与． Day 136　退院．プレドニゾンは翌週漸減．治療薬の処置なし．S-888711 不遵守．血小板減少症は発現 6 日後に回復． Day 138　重度の頭痛及び不眠症と電話．不眠症のためクロナゼパム服用したが眠れなかったと報告． Day 139　クロナゼパム (26 錠) を過量服用したため，両親が 911 連絡し，近隣の緊急治療室で受診．受診時は意識清明であったため胃洗浄は実施せず．より睡眠状態になるはずであることからベンゾジアゼピン耐性の疑いあり．自殺念慮について質問したが不明瞭．S-888711 2 錠を残していたが，服用しないように指導． Day 141　少なくとも 72 時間の解毒療法のため，精神病患者として近隣の病院に入院． 治験責任医師の指示は「血小板数が 30 万/μL 未満なら S-888711 投与再開，40 万/μL 超なら S-888711 投与中止」．入院中は S-888711 を 1 日 4 錠投与し，服薬不遵守のないよう観察． S-888711 1 日 1 mg 投与再開．投与再開に対する治験責任医師の根拠は，近隣病院での標準治療 (高用量のステロイド及び IVIG) が精神状態を悪化させたということ．エルトロンボパグやロミプロスチムのような同様の治療はその入院機関では実施できなかった．S-888711 への良好な応答性が持続したため，治療再開は最善策であったと考えられる．服薬不遵守前の血小板数は 19.8 万/μL (15 万～40 万/μL). Day 145　クロナゼパム解毒完了． Day 146　回復したと判断し．退院．双極性障害及び不安発作と診断． Day 204　自殺念慮発現．2 ヵ月間悪循環状態 (飲酒運転で逮捕，失職，退学，インターンシップ中止) であったことを両親から確認．ガバペンチンが涙もろく自暴自棄に感じさせるので双極性障害治療薬を服用していなかったこと，リストカットによる自殺願望があったことを母親に報告した．ガバペンチン服用前に自殺願望を訴えることはなかった． Day 205　自主的に精神病入院病棟に入院．治験責任医師によると，現在は自殺計画はないが，警備員と正看護師の監視下にある．現在も治療中であり，以前の双極性障害の診断が評価されている． Day 212　退院．
[コメント] 血小板減少症は中等度で，治験薬との因果関係はない． 不安発作及び不安感は病歴の一部である．関連の疑いのある薬剤はプレドニゾンであり，S-888711 との因果関係はない． 自殺念慮は中等度で，治験薬との因果関係はない．

[a] 発現日−治療期治験薬の投与開始日+1
[b] 転帰確認日−発現日+1

[出典：5.3.5.4-02，Section 12.3.2]

(C)　臨床検査

臨床検査値に臨床的に重要な変動はみられなかった．

(D)　バイタルサイン及び心電図

心電図検査及びバイタルサインに臨床的に重要な変動はみられなかった．

2.7.6.18.3 結論

脾臓摘出歴の有無にかかわらず，再発性持続型又は慢性 ITP の成人患者のうち，S-888711 の 1 日投与量 1 mg 以上で，十分な血小板数に達した患者数が増加した．また，S-888711 (0.5～2 mg) を 1 日 1 回反復経口投与した時の忍容性は良好であった．

本試験は，慢性 ITP を対象とした開発中止を決定したことに伴い終了となった．