2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

目　次

目　次 2
表 一 覧 2
略号一覧 3
1　背景及び概観 4
1.1　製剤 4
1.2　分析方法 4
2　個々の試験結果の要約 5
3　全試験を通しての結果の比較と解析 5

表 一 覧

Table 1-1　臨床試験で用いた製剤 4

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
ATG	anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
LC-MS/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析

1 背景及び概観

1.1 製剤

エルトロンボパグは，トロンボポエチン受容体アゴニストであり，慢性特発性血小板減少性紫斑病の適応で 2010 年 10 月に承認されている。その後，再生不良性貧血（aplastic anemia，AA）を対象とした開発を行い，国内で 2 つの第 II/III 相試験［CETB115E1201 試験（E1201 試験），CETB115E1202 試験（E1202 試験）］を実施した。E1201 試験では，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の AA 患者を対象にエルトロンボパグ単独投与の有効性及び安全性を評価した。E1202 試験では，未治療の中等症以上の AA 患者を対象に ATG/シクロスポリン（ciclosporin，CsA）療法に本剤を併用したときの有効性及び安全性を評価した。

また未治療の AA 患者では CsA と併用することから，外国人健康成人を対象に，CsA との相互作用試験［RAD201583 試験（583 試験）］を実施した。

評価資料とした臨床試験で使用した製剤をTable 1-1に示す。国内第 II/III 相試験では，国内で市販されているレボレード錠 12.5 mg 及びレボレード錠 25 mg と生物学的に同等な 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠を使用した（市販製剤との違いは刻印の有無のみ）。また 12.5 mg 錠と 25 mg 錠は生物学的に同等な製剤である（1.13.1-9-2.7.1.2.1 項）。CsA との相互作用試験は海外で市販されている 50 mg 錠（PROMACTA50 mg 錠）を使用した。

Table 1-1 臨床試験で用いた製剤

製剤	含量*	臨床試験
錠剤 1)	12.5 mg	国内試験：E1202
錠剤 1)	25 mg	国内試験：E1201，E1202
錠剤 2)	50 mg	外国試験：583

*：エルトロンボパグ遊離酸としての含量

1) 国内市販 12.5 mg 錠（レボレード錠 12.5 mg）及び 25 mg 錠（レボレード錠 25 mg）と生物学的に同等な錠剤

2) 海外市販 50 mg 錠（PROMACTA50 mg 錠）

1.2 分析方法

評価資料とした 3 試験のうち，E1201 試験及び 583 試験では，[redacted]社にてバリデートされた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（liquid chromatography-tandem mass spectrometry，LC-MS/MS）を用い血漿中エルトロンボパグ濃度を測定した 。測定では，血漿 50 μL を用いエルトロンボパグ濃度 100～50000 ng/mL の範囲で定量を行った。日内測定の真度（差の%）及び精度

（CV%）はそれぞれ-4.97～1.35%及び 0.579～6.88%，日間測定の真度及び精度はそれぞれ-0.865～-3.12%及び 1.48～5.81%であった（5.3.1.4-1-2011N117417_00, 5.3.1.4-2-2013N179766_01）。

E1202 試験では，[redacted]社にてバリデートされた LC-MS/MS 法を用い血漿中エルトロンボパグ濃度の測定を行った。血漿 50 μL を用い 100～50000 ng/mL の範囲で定量を行った。日内測定の真度及び精度はそれぞれ-2.5～6.0%及び 0.9～4.4%，日間測定の真度及び精度はそれぞれ-1.4～3.0%及び 1.7～4.3%であった（5.3.1.4-3-2013N167225_00, 5.3.1.4-4-2013N187443_00）。

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.2 臨床薬理試験

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 3
略号一覧 4
1 背景及び概観 5
2 個々の試験結果の要約 6
2.1 健康被験者における試験 6
2.1.1 シクロスポリンとの相互作用試験 6
2.2 患者における試験 8
2.2.1 難治性再生不良性貧血患者における試験 8
2.2.2 未治療再生不良性貧血患者における試験 9
3 全試験を通しての結果の比較と解析 10
3.1 薬物動態の試験間比較 10
4 特別な試験 12

表 一 覧

Table 1-1 臨床薬理評価に関する試験一覧 5
Table 2-1 外国人健康被験者にエルトロンボパグ 50 mg を CsA 200 mg 又は 600 mg と単回併用投与した場合のエルトロンボパグの薬物動態パラメータ（583 試験） 7
Table 2-2 エルトロンボパグの Cmax 及び AUC に対する CsA 併用の影響（583 試験） 8
Table 2-3 ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の日本人 AA 患者に 25 mg を 1 日 1 回投与した場合の 14 日目におけるエルトロンボパグの薬物動態パラメータ（E1201 試験） 9
Table 2-4 ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の日本人 AA 患者にエルトロンボパグを 1 日 1 回投与した場合の 15 日目におけるトラフ濃度（E1201 試験） 9
Table 2-5 未治療の中等症以上の日本人 AA 患者にエルトロンボパグとウサギ ATG / CsA を併用投与した際のエルトロンボパグのトラフ濃度及び 4 時間値（E1202 試験） 10
Table 3-1 難治性 AA 患者（E1201 試験）と慢性 ITP 患者（TRA108109 試験）にエルトロンボパグ 25 mg を投与した場合の定常状態における薬物動態パラメータとトラフ値 11
Table 3-2 難治性 AA 患者（E1201 試験）と未治療 AA 患者（E1202 試験）にエルトロンボパグ 75 mg を投与した場合の定常状態におけるトラフ濃度及び 4 時間値 12

図 一 覧

Figure 2-1 外国人健康被験者にエルトロンボパグ 50 mg を CsA 200 mg 又は 600 mg と単回併用投与した場合のエルトロンボパグの血漿中濃度推移（583 試験） 7

略号一覧

略号	省略していない表現（英）	省略していない表現（日）
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
ATG	anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUC0-24h	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to 24h)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～24 時間）
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
AUClast	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～最終定量可能時点）
AUCtau	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CV	coefficient of variation	変動係数（%）
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
SAA	severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
T1/2	elimination half-life	消失半減期
Tmax	time to reach the maximum drug plasma concentration following drug administration	最高血漿中薬物濃度到達時間

1 背景及び概観

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の再生不良性貧血（aplastic anemia，AA）患者を対象とした CETB115E1201 試験（E1201 試験），並びに，未治療の中等症以上の AA 患者を対象としウサギ ATG / シクロスポリン（ciclosporin，CsA）療法に本剤を併用した CETB115E1202 試験（E1202 試験）で，日本人患者におけるエルトロンボパグの薬物動態パラメータ及びトラフ値を評価した。

外国人健康被験者を対象に行った CsA との薬物相互作用試験［RAD201583 試験（583 試験）］では，エルトロンボパグ単独投与と CsA 併用時で，エルトロンボパグの薬物動態パラメータを比較し相互作用を評価した。

また外国の未治療重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia，SAA）患者を対象にウマ ATG / CsA 療法に本剤を併用した医師主導試験［NIH 12-H-0150（ELT116643）試験（150 試験）］が実施され継続中であるが，同試験では薬物動態パラメータの評価も行っており，データカットオフ時点までの成績の要約（Short study summary）を入手し，参考資料として参照した。

臨床薬理評価に関する試験の一覧をTable 1-1に示す。

Table 1-1 臨床薬理評価に関する試験一覧

地域	試験番号	試験デザイン	対象患者	初回投与量 用量調整幅	併用薬	投与期間	被験者数 c)	資料区分 (添付資料番号)
国内	E1201	第 II/III 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 多施設	難治性 a)の 中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	25 mg 25～100 mg	なし b)	6 ヵ月 継続投与可	21	評価 (5.3.5.2-1)
	E1202	第 II/III 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 多施設	未治療の 中等症以上の AA 患者 （18 歳以上）	75 mg 12.5～75 mg	ウサギ ATG / CsA	6 ヵ月 継続投与可	10	評価 (5.3.5.2-2)
外国	150	第 I/II 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 単施設	未治療の SAA 患者 （2 歳以上）	150 mg 25～150 mg 年齢，人種によって調整	ウマ ATG / CsA	コホート 1 Day 14～6 ヵ月 コホート 2 Day 14～3 ヵ月 コホート 3 Day 1～6 ヵ月	62/93	参考 (5.3.5.2-5)
	583	第 I 相 オープンラベル ランダム化 3 期クロスオーバー 単施設	健康成人	50 mg	CsA	エルトロンボパグ単剤及び CsA（200 mg，600 mg）との単回併用投与	39	評価 (5.3.3.4-1)

150 試験は NHLBI/NIH（National Heart, Lung and Blood Institute/ National Institutes of Health）により実施された医師主導試験であり，GSK（GlaxoSmithKline）社がサポートした。

データカットオフ：E1201 試験（各被験者の投与 52 週時点），E1202 試験（各被験者の投与 26 週時点），150 試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

AA：再生不良性貧血（aplastic anemia），SAA：重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia）

a) 難治性：治療抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない患者

b) スクリーニング時点で，再生不良性貧血に対する治療薬［CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）］を併用している被験者であっても医師判断にて血球数の改善傾向が認められない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

c) E1201 試験，E1202 試験，583 試験では安全性評価例数，150 試験では，登録例数／目標症例数を示す。

2 個々の試験結果の要約

2.1 健康被験者における試験

2.1.1 シクロスポリンとの相互作用試験

未治療の AA 患者ではエルトロンボパグと CsA を併用すること，並びに，*in vitro* 試験の結果，エルトロンボパグは排出トランスポーターBCRP の基質であると考えられることから（1.13.1-9-2.7.2.1.1 項），BCRP 阻害剤である CsA 併用の影響を検討するため，外国人健康成人を対象に薬物相互作用試験を実施した。

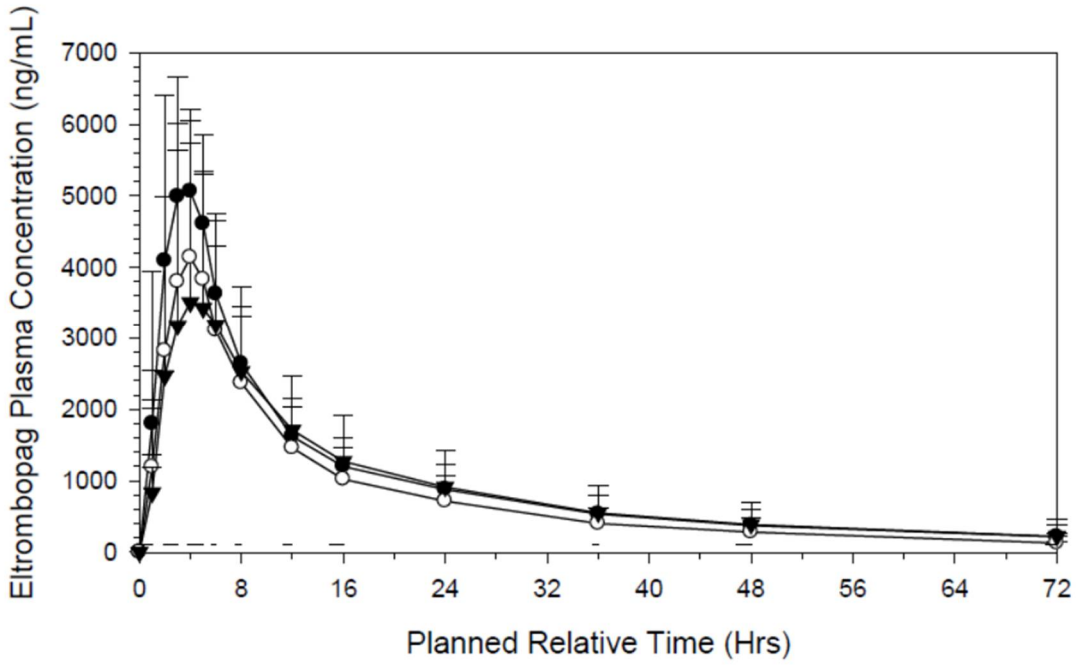
本試験では，39 名の被験者にエルトロンボパグ 50 mg 単独単回投与，エルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg の単回併用投与，並びに，エルトロンボパグ 50 mg と CsA 600 mg 単回併用投与をオープンラベル，ランダム化，3 期クロスオーバー法にて実施した。各投与期の間には，3～10 日間のウォッシュアウト期間を設定した。

エルトロンボパグ単独投与時，並びに，CsA 200 mg 及び 600 mg 併用投与時のエルトロンボパグの血漿中濃度推移をFigure 2-1に，薬物動態パラメータをTable 2-1に，Cmax 及び AUC に関する比較をTable 2-2に示す。エルトロンボパグの Cmax， AUClast 及び AUCinf の幾何平均値は，単独投与に比べ，CsA 200 mg 併用でそれぞれ約 25%，20%及び 18%低下し，CsA 600 mg 併用でそれぞれ約 39%，22%及び 24%低下した。各パラメータに関する幾何平均値の比の 90% CI は（併用時／単独），CsA 200 mg 及び 600 mg 併用のいずれでも 100%を含まず，下限値は 80%を下回っており，CsA 併用によりエルトロンボパグの曝露量は低下すると考えられる。

Tmax の中央値は，単独投与の 3 時間に比べ，CsA 200 mg 及び 600 mg 併用でいずれも 4 時間と，約 1 時間延長した。また半減期は，単独投与の 25.8 時間に比べ，CsA 200 mg 併用で 20.8 時間，600 mg 併用で 24.0 時間と，短くなる傾向がみられた。

以上，エルトロンボパグの Cmax， AUClast 及び AUCinf は，CsA 200 mg 併用で 25%，20%及び 18%，CsA 600 mg 併用で 39%，22%及び 24%低下した。機序に関しては，CsA による BCRP 阻害からは説明できず，明らかではない。

Figure 2-1 **外国人健康被験者にエルトロンボパグ 50 mg を CsA 200 mg 又は 600 mg と単回併用投与した場合のエルトロンボパグの血漿中濃度推移（583 試験）**



Source: 5.3.3.4-1-583 試験-Figure 11.1

平均値+標準偏差，closed circle: 単独投与，open circle: CsA200 mg 併用，closed triangle: CsA600 mg 併用

Table 2-1 **外国人健康被験者にエルトロンボパグ 50 mg を CsA 200 mg 又は 600 mg と単回併用投与した場合のエルトロンボパグの薬物動態パラメータ（583 試験）**

パラメータ	単独投与（n=39）	CsA 200 mg 併用（n=39）	CsA 600 mg 併用（n=37）
Cmax (ng/mL)	5710 (23.6)	4090 (47.0)	3570 (56.0)
Tmax (h)	3.00 (1.00-5.00)	4.00 (2.00-6.00)	4.00 (2.00-12.00)
AUClast (ng·h/mL)	67700 (32.2)	50700 (50.8)	56200 (59.0)
AUCinf (ng·h/mL)	72600 (31.7) [a)]	55900 (50.4) [a)]	58100 (56.5) [b)]
T1/2 (h)	25.8 (29.5)	20.8 (38.8) [c)]	24.0 (38.1)

Source: 5.3.3.4-1-583 試験-Table 11.3

幾何平均(幾何平均 CV%)，Tmax は中央値(最小値-最大値)，a) n=37，b) n=33，c) n=38

Table 2-2 エルトロンボパグの Cmax 及び AUC に対する CsA 併用の影響（583 試験）

パラメータ	投与	n	最小二乗幾何平均値	対単独投与比（%）	比の 90% CI
Cmax (ng/mL)	CsA 200 mg 併用	39	4260	74.58	(65.22, 85.27)
	CsA 600 mg 併用	37	3470	60.76	(53.08, 69.56)
	単独投与	39	5710	-	-
AUClast (ng·h/mL)	CsA 200 mg 併用	39	54000	79.77	(70.91, 89.73)
	CsA 600 mg 併用	37	53100	78.46	(69.67, 88.36)
	単独投与	39	67700	-	-
AUCinf (ng·h/mL)	CsA 200 mg 併用	37	59900	81.68	(72.47, 92.06)
	CsA 600 mg 併用	33	56100	76.46	(67.60, 86.48)
	単独投与	37	73400	-	-

Source: 5.3.3.4-1-583 試験-Table 11.4
対数変換したパラメータ値を用いて，投与，期間，及び投与順序を固定効果，各投与順序内の被験者を変量効果とした線形混合モデルにより算出。

2.2 患者における試験

2.2.1 難治性再生不良性貧血患者における試験

2.2.1.1 日本人患者における試験（E1201 試験）

本試験は，ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の AA 患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価するオープンラベル，非ランダム化，単群，第 II/III 相試験であった。本試験で定常状態の薬物動態パラメータ及びトラフ値の評価を行った。

エルトロンボパグの初回投与量は 25 mg/日とし，血小板数に応じて最大 100 mg/日まで，2 週間ごとに 25 mg ずつ増量した。一部の医療機関では，エルトロンボパグ 25 mg 反復投与 14 日目に頻回採血を行い，血漿中エルトロンボパグの Cmax，Tmax，AUClast 及び AUCtau（=AUC0-24h）を算出した。また，すべての患者でエルトロンボパグ 25 mg の反復投与 15 日目，並びに 50 mg，75 mg，及び 100 mg に増量後 15 日目の投与前にトラフ濃度を測定した。

薬物動態パラメータをTable 2-3に，トラフ値をTable 2-4に示す。Tmax の中央値は 2 時間で，Cmax，AUClast 及び AUCtau の平均値は，それぞれ 6410 ng/mL，123000 ng·h/mL 及び 99200 ng·h/mL であった。トラフ濃度は 25 mg から 100 mg までの用量の増加に伴って上昇した。

Table 2-3 ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の日本人 AA 患者に 25 mg を 1 日 1 回投与した場合の 14 日目におけるエルトロンボパグの薬物動態パラメータ（E1201 試験）

パラメータ	n	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (CV%)	中央値	最小値 - 最大値
Cmax (ng/mL)	5	6410 (4200)	5110 (98.2)	5500	1470 - 12000
Tmax (h)	5	-	-	2.00	1.90 - 7.58
AUClast (ng·h/mL)	5	123000 (92900)	85100 (149)	125000	18300 - 234000
AUCtau (ng·h/mL)	3	99200 (119000)	57300 (210)	43600	18300 - 236000

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 11-19

Table 2-4 ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない中等症以上の日本人 AA 患者にエルトロンボパグを 1 日 1 回投与した場合の 15 日目におけるトラフ濃度（E1201 試験）

投与量 (mg)	n	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (CV%)	中央値	最小値 - 最大値
25	21	3730 (2430)	2800 (108)	3390	295 - 8070
50	20	8530 (6410)	6030 (122)	7410	701 - 24200
75	20	15200 (12000)	9900 (146)	13700	1020 - 37300
100	19	19300 (15000)	14100 (106)	16600	2090 - 54400

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 11-20

2.2.2 未治療再生不良性貧血患者における試験

2.2.2.1 日本人患者における試験（E1202 試験）

本試験は，未治療の中等症以上の AA 患者に対してエルトロンボパグとウサギ ATG / CsA を併用投与した際の有効性及び安全性を評価するオープンラベル，非ランダム化，単群，第 II/III 相試験であった。本試験で定常状態での血漿中トラフ濃度及び Cmax 付近の濃度として投与後 4 時間の血漿中濃度を評価した。

エルトロンボパグの初回投与量は 75 mg/日とし，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量することとした。エルトロンボパグ 75 mg 反復投与 15 日目，並びに，50 mg 及び 25 mg に減量後 15 日目の投与前にトラフ濃度を測定した。また，75 mg 反復投与 15 日目の投与後 4 時間に血漿中濃度を測定した（Table 2-5）。

25，50 及び 75 mg 投与でのトラフ濃度の平均値は，それぞれ 6070 ng/mL，20800 ng/mL 及び 21800 ng/mL で，25 及び 50 mg 投与での例数が限られているものの，トラフ濃度は投与量に依存して増加する傾向にあった。また 75 mg 投与時の 4 時間値は 28400 ng/mL であった。なお，本試験で併用された CsA の投与量は平均で約 170 mg/日（中央値で約 141 mg/日）で，CsA との相互作用試験（583 試験）で使用した投与量 200 mg 及び 600 mg に比べ低かった。

Table 2-5 未治療の中等症以上の日本人 AA 患者にエルトロンボパグとウサギ ATG / CsA を併用投与した際のエルトロンボパグのトラフ濃度及び 4 時間値（E1202 試験）

測定時点	投与量 (mg)	n	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (CV%)	中央値	最小値 - 最大値
トラフ*	25	1	6070	6070	6070	6070
トラフ	50	2	20800 (7920)	20000 (40.6)	20800	15200 - 26400
トラフ	75	10	21800 (7370)	20400 (41.4)	21300	8100 - 34900
4 時間	75	10	28400 (8960)	27000 (34.5)	29100	15000 - 42500

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 11-16

*: n=1 のため個別値を示した。

2.2.2.2 外国人患者における試験（150 試験）

本試験は，米国国立衛生研究所（National Institutes of Health，NIH）にて実施された医師主導試験で，2 歳以上の未治療の SAA 患者を対象に，エルトロンボパグとウマ ATG / CsA を併用投与したときの有効性及び安全性を評価したオープンラベル，非ランダム化，単施設，単群，第 I/II 相試験である。

試験は，コホート 1（エルトロンボパグを Day 14 から 6 ヵ月まで投与），コホート 2（エルトロンボパグを Day 14 から 3 ヵ月まで投与），並びに，コホート 3（エルトロンボパグを Day 1 から 6 ヵ月間投与）からなり，目標症例数は各コホート 31 名で，データカットオフの 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で 63 名が組み入れられた（コホート 1：31 名，コホート 2：31 名，コホート 3：1 名）。

エルトロンボパグの初回投与量は被験者の年齢及び人種によって調整した。12 歳以上では，初回投与量を東アジア人以外は 150 mg/日，東アジア人は 75 mg/日とした。

データカットオフ時点までの成績の要約では，コホート 1 の 23 名の患者における 150 mg/日での薬物動態パラメータが報告され，定常状態での Cmax（幾何平均値）が 35000 ng/mL，AUCtau が 694000 ng·h/mL であった。またこの結果は，健康成人での Cmax 19000 ng/mL 及び AUCtau 204000 ng·h/mL や慢性特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP）患者での Cmax 19100 ng/mL 及び AUCtau 252000 ng·h/mL に比べて高いと考察されている。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 薬物動態の試験間比較

難治性 AA 患者を対象とした E1201 試験で得られた薬物動態パラメータを，ITP 患者の試験（同適応症の承認申請時に提出した国内 TRA108109 試験）で得られたパラメータと比較しTable

3-1に示す。Cmax（平均値）はそれぞれ 6410 ng/mL 及び 6776 ng/mL，AUCtau は 99200 ng·h/mL 及び 92528 ng·h/mL，トラフ値は 3730 ng/mL 及び 3043 ng/mL と，両試験で大きな違いはなく，難治性 AA 患者と ITP 患者で薬物動態に明らかな違いはないと考えられる。

一方，Table 3-2には，E1201 試験と未治療の AA 患者を対象とした E1202 試験のトラフ濃度と 4 時間値を示す。なお E1201 試験の 4 時間値は，薬物動態を線形と仮定し 25 mg 投与で得られた 4 時間値を 3 倍 （=75 mg/25 mg） して参考として提示した。トラフ値の個別値の範囲（最小値～最大値）は，E1201 試験で 1020～37300 ng/mL，E1202 試験で 8100～34900 ng/mL と，E1202 試験の値は E1201 試験の範囲内であったが，平均値はそれぞれの試験で 15200 ng/mL 及び 21800 ng/mL で E1202 試験で約 43%高い傾向がみられた。4 時間値に関しても，それぞれ 17610 ng/mL 及び 28400 ng/mL で，E1202 試験で高い傾向があったことが示唆された。

E1202 試験では ATG / CsA（平均投与量 170 mg/日）との併用が行われており，CsA との相互作用試験（583 試験，CsA 投与量：200 mg 及び 600 mg）の結果からは，併用によりエルトロンボパグの曝露量が若干減少する可能性が考えられたが，実際は ITP 患者や難治性 AA 患者を対象とした E1201 試験に比べ曝露量が高い傾向がみられた。また ATG / CsA との併用が行われた外国の未治療 SAA 患者を対象とした 150 試験でも（2.2.2.2 項），ITP 患者に比べて曝露量が高いことが示唆された。

Table 3-1　難治性 AA 患者（E1201 試験）と慢性 ITP 患者（TRA108109 試験）にエルトロンボパグ 25 mg を投与した場合の定常状態における薬物動態パラメータとトラフ値

パラメータ		E1201	TRA108109
Cmax (ng/mL)	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n	6410 (4200) [1470 - 12000] 5	6776 (2620) [3631 - 10379] 5
Tmax (h)	中央値 [最小値 – 最大値] n	2.00 [1.90 - 7.58] 5	4.00 [2.00 - 4.00] 5
AUCtau (ng·h/mL)	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n	99200 (119000) [18300 - 236000] 3	92528 (41122) [57918 - 157860] 5
トラフ（投与前）	平均値 (標準偏差) [最小値 – 最大値] n	3730 (2430) [295 - 8070] 21	3043 (1610) [1564 - 5600] 5

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 11-19, Table 11-20, TRA108109 試験報告書-Table 9.1, Table 9.2

Table 3-2 難治性 AA 患者（E1201 試験）と未治療 AA 患者（E1202 試験）にエルトロンボパグ 75 mg を投与した場合の定常状態におけるトラフ濃度及び 4 時間値

パラメータ		E1201	E1202
トラフ（投与前）	平均値 (標準偏差)	15200 (12000)	21800 (7370)
	[最小値 – 最大値]	[1020 – 37300]	[8100 - 34900]
	n	20	10
4 時間値*	平均値 (標準偏差)	17610 (11610)	28400 (8960)
	[最小値 – 最大値]	[3900 - 33600]	[15000 - 42500]
	n	20	10

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 11-20, Table 8-1, 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 11-16

*: E1201 試験の成績は，薬物動態を線形（1.13.1-9-2.7.2.3.1.2.1.5 項）と仮定し，25 mg 投与での 4 時間値を 3 倍（=75 mg/25 mg）した値を参考として提示。

4 特別な試験

該当なし

2.7.3 臨床的有効性

目　次

目　次 2
表 一 覧 3
図 一 覧 4
略号一覧 5
用語の定義一覧 5
1 背景及び概観 6
1.1 有効性評価の計画 6
1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略 6
1.2 有効性の評価方法 9
1.2.1 評価項目 10
1.2.2 解析対象 13
1.2.3 統計方法 14
1.2.4 部分集団の検討 17
2 個々の試験結果の要約 17
2.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験 17
2.1.1 E1201 試験（評価） 17
2.1.2 154 試験（参考） 18
2.1.3 133 試験（参考） 19
2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 19
2.2.1 E1202 試験（評価） 19
2.2.2 150 試験（参考） 20
3 全試験を通しての結果の比較と解析 21
3.1 試験対象集団 21
3.1.1 選択・除外基準の比較 21
3.1.2 被験者の内訳 23
3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 28
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 34
3.2.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験 34
3.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 47
3.3 部分集団における結果の比較 54
3.4 公表論文としての報告状況 56
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 57
4.1 用法・用量の検討 58
4.1.1 既存治療が効果不十分又は不適当な患者に対するエルトロンボパグの用法・用量 58

4.1.2 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンと併用する場合のエルトロンボパグの用法・用量 60
5 効果の持続，耐薬性 62
5.1 効果の持続 62
5.1.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験 62
5.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 62
5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象 66

表 一 覧

Table 1-1 有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料，参考資料） 6
Table 1-2 血液学的反応の基準（E1201 試験） 10
Table 1-3 血液学的反応の効果判定基準（154 試験） 11
Table 1-4 血液学的反応の効果判定基準（133 試験） 11
Table 1-5 効果判定基準（E1202 試験） 12
Table 1-6 評価項目及び解析方法（E1201 試験） 14
Table 1-7 評価項目及び解析方法（154 試験） 15
Table 1-8 評価項目及び解析方法（E1202 試験） 16
Table 3-1 被験者の内訳（E1201 試験，SP） 23
Table 3-2 被験者の内訳（154 試験，SP） 26
Table 3-3 被験者の内訳（133 試験） 27
Table 3-4 被験者の内訳（E1202 試験，SP） 27
Table 3-5 被験者の内訳（150 試験） 28
Table 3-6 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1201 試験，SP） 29
Table 3-7 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（154 試験，FAS） 30
Table 3-8 ベースラインの血液学的パラメータの中央値（133 試験） 32
Table 3-9 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1202 試験，SP） 32
Table 3-10 ベースラインの血液学的パラメータの中央値（150 試験） 33
Table 3-11 投与 26 週時点の血液学的反応率（E1201 試験，FAS） 34
Table 3-12 投与 13 週，26 週，52 週時点の血液学的反応率，最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率（E1201 試験，FAS） 35
Table 3-13 投与 13 週又は 26 週時点で血液学的反応が認められた被験者の効果持続期間（E1201 試験，FAS） 37
Table 3-14 血小板輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1201 試験，FAS） 38
Table 3-15 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（E1201 試験，FAS） 38
Table 3-16 血小板輸血非依存となった期間の最長期間（E1201 試験，FAS） 38

Table 3-17 赤血球輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1201 試験，FAS） 39
Table 3-18 赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移（E1201 試験，FAS） 39
Table 3-19 赤血球輸血非依存となった期間の最長期間（E1201 試験，FAS） 39
Table 3-20 投与 12 週又は 16 週時点の血液学的反応率（154 試験，SP） 40
Table 3-21 主要評価時点，最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率（154 試験，SP） 41
Table 3-22 投与 12 週又は 16 週時点に血液学的反応の基準を満たした被験者の効果持続期間（154 試験，SP） 42
Table 3-23 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（154 試験，SP） 43
Table 3-24 血小板輸血非依存となった期間の最長期間（154 試験，SP） 43
Table 3-25 赤血球輸血依存性の推移（154 試験，SP） 44
Table 3-26 赤血球輸血非依存となった期間の最長期間（154 試験，SP） 44
Table 3-27 投与 3 ヵ月又は 6 ヵ月時点の血液学的反応率（133 試験） 47
Table 3-28 投与 26 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS） 47
Table 3-29 治療 14 週及び 26 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS） 48
Table 3-30 血小板輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1202 試験，FAS） 49
Table 3-31 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS） 49
Table 3-32 赤血球輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1202 試験，FAS） 50
Table 3-33 赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS） 50
Table 3-34 治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の CR 率，PR 率及び奏効率（150 試験） 53
Table 3-35 CsA 併用例における血液学的反応率（E1201 試験，FAS，Neoral FAS） 54
Table 3-36 治療 26 週時点の奏効率（部分集団解析）（E1202 試験，FAS） 55
Table 3-37 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（150 試験） 56
Table 3-38 治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の CR 率，PR 率及び奏効率（150 試験） 56
Table 5-1 被験者の内訳（E1202 試験，SP，52 週解析） 63
Table 5-2 治療 52 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS，52 週解析） 64
Table 5-3 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS，52 週解析） 65
Table 5-4 赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS，52 週解析） 66

図 一 覧

Figure 3-1 被験者の内訳（154 試験，All Subjects） 24
Figure 3-2 Kaplan-Meier 法による効果発現までの期間（E1201 試験，FAS） 37

Figure 3-3 血小板数の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS） 51
Figure 3-4 ヘモグロビン値の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS） 51
Figure 3-5 好中球数の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS） 52
Figure 3-6 網赤血球数の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS） 52

略号一覧

略号	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
ARC	absolute reticulocyte count	網赤血球の絶対数
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
CI	confidence interval	信頼区間
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CR	complete response	—
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GM-CSF	granulocyte macrophage colony-stimulating factor	顆粒球単球コロニー 刺激因子
IQR	interquartile range	四分位範囲
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
NEJM	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE	—
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	国立心肺血液研究所血液部門
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
NR	no response	—
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PR	partial response	—
QOL	quality of life	—
RBC	red blood cell	赤血球
SAA	severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
SD	standard deviation	標準偏差
SP	safety population	安全性解析対象集団

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	本書では，治験実施計画書番号について，以下のとおり省略記載とした。 例) CETB115E1201 試験→E1201 試験

1 背景及び概観

1.1 有効性評価の計画

1.1.1 有効性評価対象となった臨床試験の概略

本書では，再生不良性貧血（aplastic anemia，AA）患者に対するエルトロンボパグ　オラミン（以下，エルトロンボパグ）の有効性の成績を示す。有効性の評価にあたっては，国内で実施した 2 試験［CETB115E1201 試験（E1201 試験），CETB115E1202 試験（E1202 試験）］を評価資料，外国で実施された医師主導試験 3 試験［NIH 09-H-0154（ELT112523）試験（154 試験），NIH 13-H-0133（ELT116826）試験（133 試験），NIH 12-H-0150（ELT116643）試験（150 試験）］を参考資料とした。なお，E1202 試験については，主要解析である 26 週解析の成績に加え，52 週解析の成績を 2.2.1 項及び 5.1.2.1.2 項に要約した。また，外国 2 試験（133 試験及び 150 試験）は継続中であり，本書では利用可能な成績を要約した short study summary に基づくデータカットオフ時点までの成績について記載した。

有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料，参考資料）を Table 1-1 に示す。

Table 1-1　有効性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料，参考資料）

地域	試験番号	試験デザイン	対象患者	初回投与量 用量調整幅	併用薬	投与期間	被験者数 c)	資料区分
国内	E1201	第 II/III 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 多施設	難治性 a)の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	25 mg 25～100 mg	なし b)	6 ヵ月 継続投与可	21	評価
	E1202	第 II/III 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 多施設	未治療の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	75 mg 12.5～ 75 mg	ウサギ ATG / CsA	6 ヵ月 継続投与可	10	評価
外国	154	第 II 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 単施設	治療抵抗性の SAA 患者（12 歳以上）	50 mg 50～150 mg 人種によって調整	なし	4 ヵ月 継続投与可	43	参考
	133	第 II 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 単施設	治療抵抗性の SAA 患者（2 歳以上）	150 mg 調整なし 年齢，人種によって調整	なし	6 ヵ月 継続投与可	28 / 60	参考
	150	第 I/II 相 オープンラベル 非ランダム化 単群	未治療の SAA 患者（2 歳以上）	150 mg 25～150 mg 年齢，人種によって調	ウマ ATG / CsA	コホート 1 Day 14～6 ヵ月 コホート 2 Day 14～3 ヵ月	62 / 93	参考

地域	試験番号	試験デザイン	対象患者	初回投与量用量調整幅	併用薬	投与期間	被験者数c)	資料区分
		単施設		整		コホート3 Day 1～6ヵ月		

154試験，133試験，150試験はNHLBI / NIH（National Heart, Lung and Blood Institute/ National Institutes of Health）により実施された医師主導試験であり，GSK（GlaxoSmithKline）社が支援した。

データカットオフ：E1201試験（各被験者の投与52週時点），E1202試験［各被験者の投与26週時点（26週解析），各被験者の投与52週時点（52週解析）］，154試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），133試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），150試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

AA：再生不良性貧血（aplastic anemia），SAA：重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia），ATG：抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin），CsA：シクロスポリン（ciclosporin）

a) 難治性：ATG治療抵抗性又は再発，若しくはATG治療が受けられない患者

b) スクリーニング時点で，AA治療薬であるCsA及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

c) E1201試験，E1202試験及び154試験は有効性評価例数，133試験及び150試験では，登録例数／目標症例数を示す。

1.1.1.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.1.1.1.1 E1201試験（評価）

本試験は，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）に治療抵抗性又は再発，若しくはATG治療が受けられない中等症以上のAA患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，オープンラベル，非ランダム化，単群，第II/III相試験である。

スクリーニング時点で，AA治療薬であるシクロスポリン（ciclosporin，CsA）及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。ただし，投与26週の効果判定終了まではAA治療薬の増量及び中止後の再投与を禁止とした。

エルトロンボパグの初回投与量は25 mg/日とし，血小板数に応じて最大100 mg/日まで，2週間ごとに25 mgずつ増量した。投与3ヵ月（13週）時点で血液学的反応が認められた場合又は血球数に改善傾向が認められた場合にはエルトロンボパグを継続投与した。投与6ヵ月（26週）時点で血液学的反応が認められた被験者はExtensionパートに移行できることとした。

Extensionパートでは，3系統の造血改善（輸血非依存下で血小板数 > 50000/μL，輸血非依存下でヘモグロビン値 > 10 g/dL，及び好中球数 > 1000/μL）が8週間以上持続した場合はエルトロンボパグを半量に減量し，減量後の投与量で8週間経過後も上記の造血改善が維持された場合はエルトロンボパグをいったん中止することとした。減量後に血算値が低下し，血小板数 < 30000/μL，ヘモグロビン値 < 9 g/dL，又は好中球数 < 500/μLのいずれかの基準に合致した場合には1日最大投与量の100 mgを超えない範囲内で再増量を可能とした。また，中止後に血算値が上記の基準まで低下した場合はエルトロンボパグを再開することを可とした。

エルトロンボパグを完全に中止した被験者では，投与中止後 1，2，3，4 及び 26 週時に追跡調査を実施した。

本試験の主要評価項目は投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率であり，目標症例数は 20 名とした。

1.1.1.1.2 154 試験（参考）

本試験は，ATG / CsA 療法（以下，ATG / CsA）に治療抵抗性の 12 歳以上の重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia，SAA）患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，オープンラベル，単施設，非ランダム化，単群，第 II 相試験である。本試験は，米国国立衛生研究所（National Institutes of Health，NIH）により実施された。本書では，エルトロンボパグが投与された 43 名の安全性解析対象集団（safety population，SP）について評価した結果を記載した。

エルトロンボパグの初回投与量は 50 mg/日（東アジア人では 25 mg/日）とし，血小板数に応じて最大 150 mg/日（東アジア人では 75 mg/日）まで，2 週間ごとに 25 mg ずつ増量した。投与 12 週時点で血液学的反応が認められた被験者はエルトロンボパグを 4 週間追加投与し，効果が持続した被験者は Extension パートへの移行をできることとし，その後 3 ヵ月ごとに調査を継続した。

1.1.1.1.3 133 試験（参考）

本試験は，2 歳以上の免疫抑制療法に抵抗性の SAA 患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，NIH により実施されたオープンラベル，単施設，非ランダム化，単群，第 II 相試験である。

エルトロンボパグの初回投与量は 150 mg/日とした（東アジア人及び小児患者では投与量を調整，5.3.5.2-4-133 試験参照）。投与 24 週時点で効果を認めた被験者は Extension パートに移行し，エルトロンボパグの投与を継続できることとした。

1.1.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.1.1.2.1 E1202 試験（評価）

本試験は，未治療の中等症以上の AA 患者に対してエルトロンボパグとウサギ ATG / CsA を併用投与した際の有効性及び安全性を評価する，オープンラベル，非ランダム化，単群，第 II/III 相試験である。

ウサギ ATG 及び CsA の用法・用量は各添付文書に従うこととした。エルトロンボパグの初回投与量は 75 mg/日とし，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量した。最小用量は 12.5 mg/日とした。エルトロンボパグによる肝毒性と ATG / CsA による肝毒性との重複を避けるため，エルトロンボパグは Day 15 から開始した。また，エルトロンボパグの投与開始日の延期は担当医師の臨床的判断に基づき，2 週間を限度として許容された。治療 6 ヵ月（26 週）時点で血球改善効果が認められ（no response 以外），かつ担当医師により投与継続が適切と判断された被験者は Extension パートに移行できることとした。

Extension パートでは，3 系統の造血改善（輸血非依存下で血小板数 > 50000/μL，輸血非依存下でヘモグロビン値 > 10 g/dL，及び好中球数 > 1000/μL）が 8 週間を超えて認められた場合はエルトロンボパグを半量に減量し，減量後の投与量で 8 週間経過後も上記の造血改善が維持された場合はエルトロンボパグをいったん中止することとした。減量後に血算値が低下し，血小板数 < 30000/μL，ヘモグロビン値 < 9 g/dL，又は好中球数 < 500/μL のいずれかの基準に合致した場合には 1 日最大投与量の 75 mg を超えない範囲内で再増量を可能とした。また，中止後に血算値が上記の基準まで低下した場合はエルトロンボパグを再開することを可とした。

エルトロンボパグを完全に中止した被験者では，投与中止後 1，2，3，4 及び 26 週時に追跡調査を実施した。

本試験の主要評価項目は ATG / CsA 治療開始から 6 ヵ月（治療 26 週）時点の奏効率であり，目標症例数は 10 名とした。

1.1.1.2.2 150 試験（参考）

本試験は，2 歳以上の未治療の SAA 患者に対してエルトロンボパグとウマ ATG / CsA を併用投与した際の有効性及び安全性を評価する，NIH により実施されたオープンラベル，単施設，単群，第 I/II 相試験である。コホート 1（エルトロンボパグを Day 14 から 6 ヵ月まで投与），コホート 2（エルトロンボパグを Day 14 から 3 ヵ月まで投与）及びコホート 3（エルトロンボパグを Day 1 から 6 ヵ月間投与）の 3 コホートからなる試験であった。

エルトロンボパグの初回投与量は被験者の年齢及び人種によって調整した。12 歳以上では，初回投与量を 150 mg/日（東アジア人では 75 mg / 日）とし，ウマ ATG / CsA は NIH の標準治療に従って投与された。また，患者報告アウトカムはベースライン，治療 3 ヵ月，6 ヵ月，その後 1 年ごとに 5 年間収集した。

1.1.1.3 その他の情報源

本承認申請後に The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE（NEJM）に公表された 150 試験の有効性成績を 3.4 項に示す。また，当該公表論文は第 5 部に添付した。

1.2 有効性の評価方法

本項では，国内第 II/III 相試験（E1201 試験及び E1202 試験：評価資料）及び外国の医師主導試験（154 試験，133 試験及び 150 試験：参考資料）の有効性の評価方法を示す。

1.2.1 評価項目

1.2.1.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.1.1.1 E1201 試験（評価）

主要有効性評価項目

主要評価項目は投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率とした。血液学的反応が認められた場合とは，Table 1-2 に示す効果判定基準のうち 1 項目以上の基準に合致した場合と定義した。

Table 1-2 血液学的反応の基準（E1201 試験）

判定項目	効果判定基準
血小板	ベースラインから 20000/μL 以上の増加，又は 8 週間血小板輸血が不要
ヘモグロビン	（ベースラインでヘモグロビン値が 9 g/dL 未満で赤血球輸血を実施していない場合）1.5 g/dL 以上の増加 （ベースラインで赤血球輸血を実施している場合）投与前 8 週間に比べ投与後 8 週間に赤血球輸血量が 4 単位（1 単位 = 血液 200 mL に由来）以上減少
好中球	ベースラインから 500/μL 以上の増加，又は（好中球数が 500/μL 未満なら）100%以上の増加

血算値は輸血（血小板，赤血球）や顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）の影響のない状態で評価した。

輸血依存／非依存の定義については，5.3.5.2-1-E1201 試験-9.7.6.1.2 項参照。

副次有効性評価項目

主な副次評価項目を以下に示す。

- 投与 13 週及び 52 週時点の血液学的反応率
- 最良効果時点（改善した血球系統の数が最も多い時点）の血液学的反応率
  - エルトロンボパグの継続投与により血球改善効果がさらに向上するか否かを評価するため
- 最終評価時点の血液学的反応率
  - エルトロンボパグの継続投与による効果の持続性を評価するため
- 効果発現までの期間及び効果持続期間
- 輸血量が減少又は輸血非依存となった被験者の割合
- 輸血非依存となった被験者の割合
  - 血小板輸血非依存：少なくとも 28 日間（4 週間）血小板輸血を実施しなかった状態
  - 赤血球輸血非依存：少なくとも 56 日間（8 週間）赤血球輸血を実施しなかった状態
- 輸血非依存期間の最長期間

1.2.1.1.2 154 試験（参考）

主要有効性評価項目

SAA 患者における有効性は血液学的な改善に基づき評価した。一般的には，SAA の基準に合致しなくなった被験者や赤血球又は血小板輸血非依存となった被験者は臨床的に意義のある治療効果が得られたと考えられる（[Scheinberg et al. 2012]，[Marsh et al. 2009]）。

主要評価項目は投与 12 週又は 16 週時点（主要評価時点）における医師評価による血液学的反応率とした。血液学的反応が認められた場合とは，Table 1-3 の効果判定基準のうち 1 項目以上の基準に合致した場合と定義した。

Table 1-3　血液学的反応の効果判定基準（154 試験）

判定項目	効果判定基準
血小板	ベースラインから 20000/μL 以上の増加，又は輸血非依存下で血小板数が安定した状態で 8 週間以上持続
ヘモグロビン	1.5 g/dL 以上の増加（ベースラインでヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の場合），又は投与前 8 週間に比べ輸血量が 4 単位以上減少した状態が 8 週間以上持続
好中球	ベースラインから 100%以上の増加（好中球数が 500/μL 未満の場合），又は 500/μL を超えて増加

副次有効性評価項目

主な副次評価項目を以下に示す。

- 最良効果時点の血液学的反応率
- 最終評価時点の血液学的反応率
- 効果持続期間及びエルトロンボパグ投与中止後の効果の持続
- 輸血非依存となった被験者の割合
- 輸血非依存期間の最長期間
- 骨髄細胞密度及び造血回復（骨髄の再構築を評価するため）
- 健康関連 quality of life（QOL，ベースライン時及び投与 12 週～16 週時）

1.2.1.1.3 133 試験（参考）

主要有効性評価項目

主要評価項目は投与 6 ヵ月（24 週）時点の血液学的反応率とした。血液学的反応が認められた場合とは，Table 1-4 に示す効果判定基準のうち 1 項目以上の基準に合致した場合と定義した。

Table 1-4　血液学的反応の効果判定基準（133 試験）

判定項目	効果判定基準
血小板	ベースラインから 20000/μL 以上の増加，又は輸血非依存下で血小板数が安定した状態で 8 週間以上持続
ヘモグロビン	1.5 g/dL 以上の増加（ベースラインでヘモグロビン値が 9 g/dL 未満の場合），又は

判定項目	効果判定基準
	投与前 8 週間に比べ投与後の連続した 8 週間での赤血球輸血量が 4 単位以上減少
好中球	ベースラインから 100%以上の増加（好中球数が 500/μL 未満の場合），又は 500/μL を超えて増加

副次有効性評価項目

主な副次評価項目を以下に示す。

- 反応例における効果持続期間（投与 3 ヵ月，12 ヵ月，それ以降は 1 年ごとに評価）
- 再発
- クローン性造血障害への進展
  - 発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）への進展，染色体異常，骨髄異形成又は急性白血病への進行
- 生存
- 健康関連 QOL

1.2.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.1.2.1 E1202 試験（評価）

主要有効性評価項目

主要評価項目は治療 6 ヵ月時点の奏効率とした。奏効率とは，Table 1-5 に示す complete response（CR）基準又は partial response（PR）基準に合致した被験者の割合と定義した。

Table 1-5 効果判定基準（E1202 試験）

	重症／最重症	中等症／やや重症
NR (No response)	悪化又は重症／最重症のまま	悪化／以下の基準を満たさない
PR (Partial response)	輸血（血小板及び赤血球）非依存，かつ重症の基準ではない	輸血非依存［ベースライン時に輸血（血小板，赤血球）依存の場合］ 又は少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化又はベースライン値に比べて ヘモグロビン値 > 3 g/dL 上昇（ベースライン値 < 6 g/dL の場合），又は 好中球数 > 500/μL 上昇（ベースライン値 < 500/μL の場合），又は 血小板数 > 20000/μL 上昇（ベースライン値 < 20000/μL の場合）
CR (Complete response)	ヘモグロビン値 ≥ 12 g/dL（女性）／13 g/dL（男性），かつ 好中球数 ≥ 1500/μL，かつ 血小板数 ≥ 150000/μL	

血算値は輸血（血小板，赤血球）や G-CSF の影響のない状態で評価した。

輸血依存／非依存の定義やベースラインの血小板数及びヘモグロビン値の定義については，5.3.5.2-2-E1202 試験-9.5.2.1 項参照。

副次有効性評価項目

主な副次評価項目を以下に示す。

- 治療 3 ヵ月（14 週）時点の奏効率
- 治療 3 ヵ月（14 週）及び 6 ヵ月（26 週）時点の CR 率及び PR 率
- 150 試験の効果判定基準に基づく CR 率
- 効果発現までの期間及び持続期間
- 輸血量が減少又は輸血非依存となった被験者の割合
- 輸血非依存となった被験者の割合
    - 血小板輸血非依存：少なくとも 28 日間（4 週間）血小板輸血を実施しなかった状態
    - 赤血球輸血非依存：少なくとも 56 日間（8 週間）赤血球輸血を実施しなかった状態

1.2.1.2.2 150 試験（参考）

主要有効性評価項目

主要評価項目は治療 6 ヵ月時点の CR 率とした。CR とは，以下の 3 つの基準に合致した状態が，治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月の評価時に 1 週間以上連続して持続した場合と定義した。

- 好中球数 > 1000/μL
- 血小板数 > 100000/μL
- ヘモグロビン値 >10 g/dL

副次有効性評価項目

主な副次評価項目は PR 率とした。PR とは，SAA の汎血球減少の標準的な基準（Camitta の基準）に合致しなくなった場合，若しくは以下の 3 つの基準のうち 2 項目に合致した状態が，治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月の評価時に 1 週間以上持続した場合と定義した。

- 好中球数 > 500/μL
- 血小板数 > 20000/μL
- 網赤血球数 > 60000/μL

1.2.2 解析対象

1.2.2.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

1.2.2.1.1 E1201 試験（評価）

有効性の主要な解析対象集団は，以下の基準を満たす最大の解析対象集団（full analysis set, FAS）とした。

- 試験に組み入れられ，エルトロンボパグが少なくとも 1 回投与された被験者
- ベースライン及び投与開始後に有効性評価に関するデータ（血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，輸血に関する情報）が得られている被験者

1.2.2.1.2 154 試験（参考）

すべての解析の主要な解析対象集団は，試験に組み入れられ，エルトロンボパグが少なくとも1回投与された被験者集団とした（SP）。

1.2.2.1.3 133 試験（参考）

エルトロンボパグが 3 ヵ月又は 6 ヵ月間投与された被験者，又は早期中止した被験者を投与 3 ヵ月又は 6 ヵ月時点の有効性の評価対象とした。

1.2.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.2.2.1 E1202 試験（評価）

有効性の主要な解析対象集団は，E1201 試験と同様の FAS とした。

1.2.2.2.2 150 試験（参考）

エルトロンボパグが治療 3 ヵ月又は 6 ヵ月時点まで投与された被験者，又は早期中止した被験者を治療 3 ヵ月又は 6 ヵ月時点の有効性の評価対象とした。ただし，コホート 2 においてエルトロンボパグが治療 3 ヵ月時点まで投与されたが，治療 6 ヵ月の評価時期に達していない被験者は治療 6 ヵ月時点の有効性の評価対象に含めなかった。

1.2.3 統計方法

1.2.3.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.3.1.1 E1201 試験（評価）

評価項目及び解析方法を Table 1-6 に示す。

Table 1-6 評価項目及び解析方法（E1201 試験）

評価項目	解析方法
主要評価項目	
投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率	血液学的反応率とその 95%CI を算出した。 血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。
主な副次評価項目	
投与 13 週及び投与 52 週時点の血液学的反応	血液学的反応率とその 95%CI を算出した。 血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。
最良効果時点の血液学的反応	投与 26 週時点で血液学的反応を認めた被験者において，最良効果時点（改善した血球系統の数が最も多い時点）の血液学的反応率とその 95%CI を算出した。 血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。
最終評価時点の血液学的反応	血液学的反応率とその 95%CI を算出した。

評価項目	解析方法
	血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。
効果発現までの期間	Kaplan-Meier 法で推定し，プロットした。投与 26 週時までに血液学的反応が認められなかった場合は最終評価時点で打ち切りとした。
効果持続期間	投与 13 週又は 26 週時点で血液学的反応を認めた被験者において，効果発現から再発（血液学的反応の基準に合致しなくなった場合）又は効果が評価された最後の日までの期間について要約統計量を算出した。
輸血量が減少した被験者の割合及び輸血非依存となった被験者の割合	輸血の種類ごとに輸血量が減少した被験者（輸血非依存となった被験者を含む）の割合を算出した。また，輸血の種類ごとに輸血非依存となった被験者の割合を算出した。
輸血非依存期間の最長期間	ベースライン時に輸血依存であった被験者において，輸血の種類ごとに非依存期間の最長期間の要約統計量を算出した。

CI：confidence interval（信頼区間）

1.2.3.1.2 154 試験（参考）

当初計画ではエルトロンボパグの血液学的反応率が 10%を超えないことを帰無仮説として検定するため，最大 25 名の 2 段階試験法としてデザインされた。投与 12 週以内の反応例が 25 名中 6 名以上となった場合は，帰無仮説は棄却されたと判断することとした。11 名に血液学的反応が認められたため，帰無仮説は棄却された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験実施計画書を改訂し，パラメータ推定値の精度を上げるため組入れ例数を 20～25 名追加した。

投与 12 週又は 16 週時点（主要評価時点）における血液学的反応率とその Clopper-Pearson の両側 95%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。本解析では，当初計画の 2 段階法のデザインとその後の症例数の追加は考慮しなかった。3 つの基準（血小板数／血小板輸血に関する基準，ヘモグロビン値／赤血球輸血に関する基準，好中球の基準）のうち 1 項目以上の基準に合致した場合は血液学的反応が認められたと判断した。

評価項目及び解析方法を Table 1-7 に示す。

Table 1-7　　評価項目及び解析方法（154 試験）

評価項目	解析方法
主要評価項目	
主要評価時点の血液学的反応率	血液学的反応率とその Clopper-Pearson の両側 95%CI を算出した。 血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。
主な副次評価項目	
最良効果時点の血液学的反応	主要評価時点で血液学的反応が認められた被験者において，最良効果時点の血液学的反応率とその 95%CI を算出した。 血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。
最終評価時点の血液学的反応	血液学的反応率とその 95%CI を算出した。 血球系統別，個々の基準別に血液学的反応が認められた被験者数とその割合を算出した。

評価項目	解析方法
効果持続期間	主要評価時点で血液学的反応が認められた被験者において，効果発現から再発又は効果が評価された最後の日までの期間について要約統計量を算出した。
輸血非依存となった被験者の割合	輸血の種類ごとに輸血非依存となった被験者の割合を算出した。
輸血非依存期間の最長期間	ベースライン時に輸血依存であった被験者において，輸血の種類ごとに輸血非依存期間の最長期間の要約統計量を算出した。
健康関連 QOL	SF-36v2 を用いて，臨床的に意味のある変化（ベースラインスコアの 0.5SD 以上の変化）又は臨床における最小重要差を評価した。

CI：confidence interval（信頼区間）

1.2.3.1.3 133 試験（参考）

血液学的反応が認められた被験者の割合について要約統計量を算出した。その他の評価項目及び解析方法に関する記載はなかった。

1.2.3.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.3.2.1 E1202 試験（評価）

評価項目及び解析方法を Table 1-8 に示す。

Table 1-8 評価項目及び解析方法（E1202 試験）

評価項目	解析方法
主要評価項目	
治療 6 ヵ月（26 週）時点の奏効率	奏効率とその 95%CI を算出した。
主な副次評価項目	
治療 14 週時点の奏効率，治療 14 週又は 26 週時点の CR 率及び PR 率	奏効率，CR 率又は PR 率とその 95%CI を算出した。
150 試験の基準に基づく CR 率	CR 率とその 95%CI を算出した。
効果発現までの期間	少なくとも 1 回 CR 又は PR が認められた被験者において，CR 又は PR が得られるまでの期間について，要約統計量を算出した。
効果持続期間	少なくとも 1 回 CR 又は PR が認められた被験者において，効果発現から再発（効果判定基準の CR 又は PR の基準に合致しなくなった場合）又は効果が評価された最後の日までの期間について要約統計量を算出した。
輸血量が減少した被験者の割合及び輸血非依存となった被験者の割合	輸血の種類ごとに輸血量が減少した被験者（輸血非依存となった被験者を含む）の割合を算出した。また輸血の種類ごとに輸血非依存となった被験者の割合を算出した。

CI：confidence interval（信頼区間）

1.2.3.2.2 150 試験（参考）

CR 又は PR が認められた被験者の割合について要約統計量を算出した。その他の評価項目及び解析方法に関する記載はなかった。

1.2.4 部分集団の検討

E1201 試験及び E1202 試験において主要評価項目に関する部分集団の検討を実施した。

1.2.4.1 E1201 試験

主要評価項目である投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率について，以下の項目に関する部分集団解析を実施した。

- 性別：男性，女性
- 年齢：65 歳未満，65 歳以上
- ベースライン時の血小板数：15000/μL 未満，15000/μL 以上
- スクリーニング時の重症度：非重症例（中等症及びやや重症），重症例（重症及び最重症）
- 前治療としての ATG 療法：あり，なし
- AA 治療薬（CsA，蛋白同化ステロイド，又はデフェラシロクス）の併用：あり，なし

1.2.4.2 E1202 試験

主要評価項目である治療 6 ヵ月（26 週）時点の奏効率，CR 率及び PR 率について，以下の項目に関する部分集団解析を実施した。

- 性別：男性，女性
- 年齢：65 歳未満，65 歳以上
- スクリーニング時の重症度：非重症例（中等症及びやや重症），重症例（重症及び最重症）
- PNH 型血球：陰性，陽性

2 個々の試験結果の要約

2.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.1 E1201 試験（評価）

本試験には 21 名が組み入れられ，全例にエルトロンボパグが投与された。被験者の重症度は「中等症」が 2 名（9.5%），「やや重症」が 13 名（61.9%），「重症」が 6 名（28.6%）であった。ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値及び好中球数の中央値は，それぞれ 11500/μL，7.0 g/dL 及び 648/μL であり，28.6%（6 名）が血小板輸血依存，90.5%（19 名）が赤血球輸血依存であった。21 名中 18 名（85.7%）は免疫抑制療法の治療歴があった。スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。ベースライン時点で 8 名（38.1%）が CsA を併用中であった。21 名中 16 名（76.2%）が投与 26 週時の評価を完了し，うち 10 名（47.6%）が Extension パートに移行した。

Extension パートに移行し，投与を継続した 10 名中 8 名（38.1%）がデータカットオフ時点で継続中であった。

- 投与 26 週時点で 47.6%の被験者に 1 系統以上の血球改善が認められた。
- エルトロンボパグの投与継続により血球改善効果はさらに向上し，投与 26 週時点で 2 血球系統の改善であった 4 名が投与 52 週時点では 3 系統が改善した。
- 血液学的反応には持続性が認められ，投与 26 週時点で血液学的反応が認められた被験者における効果持続期間の中央値は 9.12 ヵ月であった。投与 52 週時までに明らかな再発は認められていない。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 6 名中 5 名（83.3%）で輸血量が減少し，うち 4 名が輸血非依存となった。また，ベースライン時に赤血球輸血依存であった 19 名中 14 名（73.7%）で輸血量が減少し，うち 9 名が輸血非依存となった。ベースライン時に輸血依存であった被験者において，血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間（中央値）はそれぞれ 68 日及び 41 日であった。

2.1.2 154 試験（参考）

2[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で，44 名が組み入れられ，43 名にエルトロンボパグが投与された。1 名はエルトロンボパグ投与前に診断名が低形成骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome，MDS）に変更されたため，エルトロンボパグは投与されなかった。すべての被験者は血小板輸血依存であり，ベースラインの血小板数は輸血非施行下で 30000/μL 未満であった。被験者の多くは，ベースライン時点で 2 系統又は 3 系統の血球減少を呈しており，血小板輸血かつ赤血球輸血依存例であった。すべての被験者は免疫抑制療法（ウマ ATG，ウサギ ATG，アレムツズマブ及びシクロホスファミドを含む）にて十分な効果が認められなかった。2 回以上の免疫抑制療法の治療歴のある被験者は全体の 84%であった。

- 複数回の治療歴を有する被験者において，主要評価時点で 40%の被験者に 1 系統以上の血球改善が認められた。
- 血液学的反応には持続性が認められ，効果持続期間の中央値は 12 ヵ月であった。再発した被験者はほとんどなく，2 系統以上の血球が改善した被験者では再発は認められなかった。また，投与 6 ヵ月以降にも再発は認められなかった。
- 複数系統の血球改善が反応例の約半数の被験者で認められ，骨髄細胞密度の回復とも関連した。
- 反応例において，血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間は中央値で 8 ヵ月超であった。3 系統の造血改善が認められた被験者では，エルトロンボパグの漸減中止後も効果は持続し，フォローアップ期間の中央値は 20.6 ヵ月であった。

2.1.3 133 試験（参考）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で，目標症例数の 60 名中 28 名が組み入れられた。投与 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点で評価可能若しくは投与を中止した被験者数はそれぞれ 24 名及び 21 名であった。投与 3 ヵ月時点で評価可能であった 24 名中 11 名（46%）で 1 系統以上の血液学的反応が認められた。投与 6 ヵ月時点（主要評価時点）では，評価可能であった 21 名中 11 名（52%）で 1 系統以上の血液学的反応が認められた。

投与 3 ヵ月時点で血液学的反応が認められた 11 名中 7 名は，投与 6 ヵ月時点も評価可能であり，反応も持続していた。残りの 4 名のうち，1 名は投与 6 ヵ月時点で反応が認められず，1 名は投与 3 ヵ月時点で染色体異常を発現し投与中止となった。また，2 名はデータカットオフ時点で投与 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。

投与 3 ヵ月時点で反応が認められなかった 13 名のうち，4 名は投与 6 ヵ月時点で反応が認められ，1 名はデータカットオフ時点で投与 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。残りの 8 名は投与 6 ヵ月時点でも血液学的反応は認められなかった。

投与 3 ヵ月時点の血液学的反応率は 154 試験の結果と類似していた。投与期間を 6 ヵ月間にすることにより，血液学的反応が認められる被験者数が増加した。

2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.2.1 E1202 試験（評価）

本試験には 11 名が組み入れられ，10 名にエルトロンボパグが投与された。1 名は ATG / CsA 投与後に治験実施計画書の中止基準に合致することが判明し，エルトロンボパグ投与前に治験中止となった。エルトロンボパグが投与された 10 名を有効性の評価対象（FAS）とした。被験者の重症度は，「中等症」が 2 名（20.0%），「やや重症」が 1 名（10.0%），「重症」が 3 名（30.0%）及び最重症が 4 名（40.0%）であった。ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値及び好中球数の中央値は，それぞれ 14250/μL，7.75 g/dL 及び 262.4/μL であり，8 名（80.0%）が血小板輸血依存，6 名（60.0%）が赤血球輸血依存であった。また，6 名（60.0%）が PNH 型血球陽性であった。10 名中 9 名（90.0%）が治療 26 週時の評価を完了し，Extension パートに移行した。治療 26 週時のデータカットオフ時点での主な有効性成績は以下のとおりであった。

- 治療 26 週時点での奏効率は 70.0%であった。
- 治療 14 週時点の奏効率は 20.0%であり，奏効した 2 名は治療 26 週時まで効果が持続した。また，治療 26 週時に奏効が得られた他の 5 名は治療 14 週時に治療効果判定基準には合致しなかったものの，造血の回復傾向（好中球数 > 1000/μL，又は網赤血球数 > 60000/μL）が認められた。
- 輸血等の支持療法の影響を否定できない検査値も一部含まれるものの，血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値はいずれも治療 14 週時までに改善傾向を

示した（それぞれ 53500/μL，9.30 g/dL，1272/μL 及び 61350/μL）。治療 26 週までに奏効した 7 名における効果発現までの期間の中央値は 3.75 ヵ月であった。

- 治療 26 週までに奏効した 7 名における効果持続期間［奏効した時点から無効となった時点（若しくはデータカットオフ時点）］の中央値は 2.33 ヵ月であった。治療 26 週時までに再発した被験者（奏効した後に無効となった被験者）はいなかった。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 6 名（75.0%）で輸血量が減少し，そのうち 5 名（62.5%）で輸血非依存となった。また，ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）で輸血非依存となった。

E1202 試験 52 週解析

Extension パートに移行した 9 名中 6 名が治療 52 週時の評価を完了し，3 名が治療 52 週までに試験治療を中止した。52 週時のデータカットオフ時点での主な有効性成績は以下のとおりであった。

- 治療 52 週時点での奏効率（95%CI）は 60.0%（26.2～87.8）であった。治療 26 週時点で PR が得られた 7 名中 6 名は，Extension パート移行後に治験実施計画書の用量調節基準に従いエルトロンボパグを休薬し，治療 52 週時点でも休薬中であったが，PR が持続した。他の 1 名は Extension パート移行後に再発を認め，治療 52 週以前に試験治療を中止した。
- 52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回 PR 又は CR の基準を満たした被験者（7 名）における効果持続期間の中央値（範囲）は 8.31（6.0～9.5）ヵ月であった。治療 52 週までに再発した被験者（奏効した後に無効となった被験者）は 1 名であった。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 5 名（62.5%）が治療 52 週までに少なくとも 1 回，輸血非依存となり，うち 4 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。また，ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）が治療 52 週までに少なくとも 1 回，輸血非依存となり，うち 3 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。

2.2.2 150 試験（参考）

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日のデータカットオフ時点で，目標症例数 93 名中 63 名が組み入れられた（コホート 1：31 名，コホート 2：31 名，コホート 3：1 名）。62 名がエルトロンボパグの投与を受けた。1 名はウマ ATG / CsA を開始したが，ベースライン時の骨髄検査において染色体異常が検出されたため，エルトロンボパグの投与は行われなかった。4 名が投与を継続しており，53 名が計画されたエルトロンボパグの投与期間を完了した。残り 5 名は計画されたエルトロンボパグの投与期間を完了する前に中止した。

治療 6 ヵ月時点で評価可能であった 51 名中 15 名（29%，95%CI: 17～44）が主要評価項目である CR の基準に達し，43 名（84%）が CR 又は PR の基準に達した。治療 3 ヵ月時点では，59 名中 13 名（22%）が CR の基準に達し，46 名（78%）が CR 又は PR の基準に達した。

データカットオフ時点で，治療 3 ヵ月時点で CR の基準を満たした 13 名中 7 名が治療 6 ヵ月時点の評価が可能であり，CR が持続していた。治療 3 ヵ月時点で CR の基準を満たした 2 名（いずれもエルトロンボパグを 3 ヵ月時点で中止するコホート 2 の被験者）は，治療 6 ヵ月時点では PR であった。残り 4 名はデータカットオフ時点で治療 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。

治療 6 ヵ月時点で CR の基準を満たした 8 名は，治療 3 ヵ月時点では PR であった。治療 6 ヵ月時点で CR の基準を満たした 15 名中 13 名は，ベースラインにおいて 3 血球系統ともに SAA の基準に合致していた。

エルトロンボパグとウマ ATG / CsA を併用した際の血液学的反応率（CR 率：22～29%，奏効率：78～84%）は，ウマ ATG / CsA の反応率（CR 率：～10～15%，奏効率：60～70%）に比べ高くなる傾向がみられた（[Scheinberg et al. 2006]，[Scheinberg et al. 2009]，[Scheinberg et al. 2011]，[Tichelli et al. 2011]）。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項では，国内 2 試験（E1201 試験，E1202 試験：評価資料）及び外国で実施された 3 試験（154 試験，133 試験，150 試験：参考資料）の有効性の成績を示す。

3.1 試験対象集団

3.1.1 選択・除外基準の比較

有効性評価に用いた 5 試験の詳細な選択・除外基準は，第 5 部に添付した各試験の試験総括報告書又は Short Study Summary に示す。

3.1.1.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.1.1.1.1 E1201 試験（評価）

本試験では，ATG 治療に抵抗性又は再発，若しくは ATG 療法が受けられない，かつ血小板数が 30000/μL 未満の中等症以上の AA 患者（18 歳以上，80 歳未満）を対象とした。ただし，同胞ドナーのいる患者，染色体異常のある患者，及び以下の検査基準に合致した患者は除外した。

- AST 又は ALT > 基準値上限の 3 倍
- 総ビリルビン ≥ 基準値上限の 1.5 倍
- クレアチニン，アルカリホスファターゼ ≥ 基準値上限の 1.5 倍

また，過去 12 ヵ月以内に ATG が投与された患者は除外した。スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

3.1.1.1.2 154 試験（参考）

本試験では，ウマ又はウサギ ATG / CsA に治療抵抗性，かつ血小板数が 30000/μL 以下の SAA 患者（12 歳以上）を対象とした。ただし，以下の検査基準に合致した患者は除外した。

- AST 又は ALT > 基準値上限の 5 倍
- ビリルビン > 2.0
- クレアチニン > 2.5

また，過去 6 ヵ月以内にウマ又はウサギ ATG 又はアレムツズマブが投与された患者は除外した。CsA 及び顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）は試験期間中の併用を許容した。

3.1.1.1.3 133 試験（参考）

本試験では，ATG，アレムツズマブ又はシクロホスファミドによる治療に抵抗性であった SAA 患者（2 歳以上，かつ 12 kg 超）のうち，以下のいずれかの基準に合致した患者を対象とした。なお，過去 12 週以内の染色体検査でクローン性疾患が認められた患者及び過去 6 ヵ月以内に ATG，アレムツズマブ又はシクロホスファミドが投与された患者は除外した。

- 血小板数 ≤ 30000/μL，又は血小板輸血依存（登録前 8 週間以内に血小板輸血を 4 回以上実施）
- 好中球数 < 500/μL
- ヘモグロビン値 < 9 g/dL，又は赤血球輸血依存（登録前 8 週間以内に赤血球輸血を 4 回以上実施）

3.1.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.1.1.2.1 E1202 試験（評価）

本試験では，未治療の中等症以上の AA 患者（18 歳以上，原則 70 歳以下）を対象とした。ただし，同胞ドナーのいる患者，造血幹細胞移植例，染色体異常のある患者，及び以下の検査基準に合致した患者は除外した。また，過去 6 ヵ月以内に CsA が投与された患者も除外した。

- AST 又は ALT > 基準値上限の 3 倍
- 総ビリルビン ≥ 基準値上限の 1.5 倍
- クレアチニン，アルカリホスファターゼ ≥ 基準値上限の 1.5 倍

3.1.1.2.2 150 試験（参考）

本試験では，骨髄細胞密度が 30%未満，かつ以下の基準のうち 2 つ以上の基準に合致した未治療の SAA 患者（2 歳以上，かつ 12 kg 以上）を対象とした。なお，過去 12 週以内の染色体検査でクローン性疾患が認められた患者は除外した。

- 血小板数 < 20000/μL
- 好中球数 < 500/μL

- 網赤血球数 < 60000/μL

3.1.2 被験者の内訳

3.1.2.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.1.2.1.1 E1201 試験（評価）

被験者の内訳を Table 3-1 に示す。

本試験には 21 名が組み入れられ，全例にエルトロンボパグが投与された。21 名中 16 名（76.2%）が投与 26 週時の評価を完了し，うち 10 名（47.6%）が Extension パートに移行した。Extension パートに移行した 10 名のうち，データカットオフ時点で 8 名（38.1%）が継続中，2 名が効果不十分又は同意撤回により投与が中止された。投与 52 週時までの投与中止理由では，効果不十分（8 名，38.1%）による中止が最も多く，有害事象により投与を中止した被験者は 1 名であった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 30）。

Table 3-1 被験者の内訳（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag n (%)
Enrolled	21
SP	21
Completion Status (at Week 26)	
Completed [a)]	16 (76.2)
Withdrawn	5 (23.8)
Primary reason for withdrawal [b)]	
Investigator discretion	1 (4.8)
Lack of efficacy	1 (4.8)
Protocol deviation	1 (4.8)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	2 (9.5)
Go to the Extension part	10 (47.6)
Investigational product status at Week 52	
Still on study drug	8 (38.1)
Discontinued study drug	13 (61.9)
Primary reason for discontinuation [b)]	
Decision by subject or proxy	1 (4.8)
Investigator discretion	1 (4.8)
Lack of efficacy	8 (38.1)
Protocol deviation	1 (4.8)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	2 (9.5)

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 5-1, Table 5-2-1, Table 5-3

a) 投与 26 週時の評価を完了した被験者

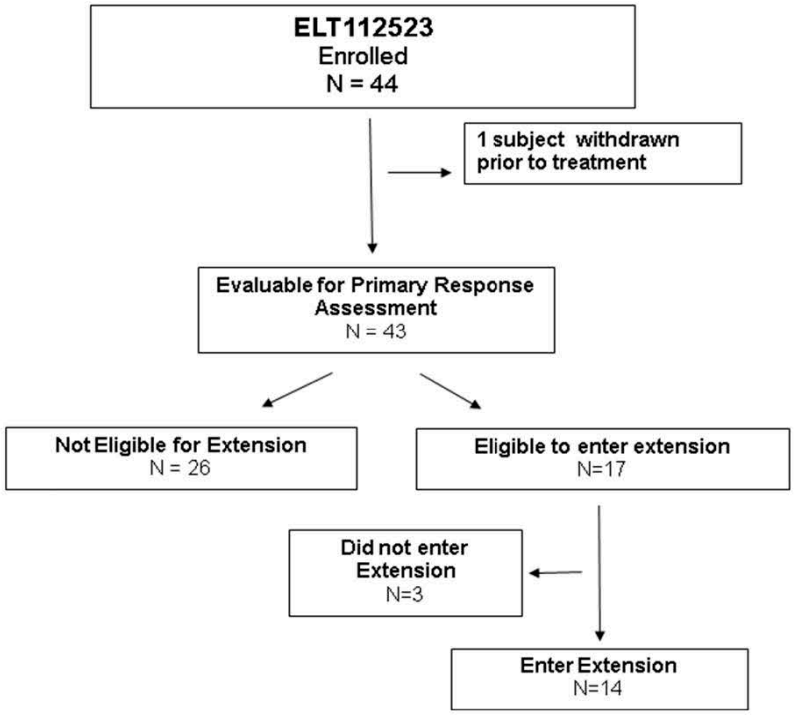
b) 中止理由は代表的な理由（1 つ）のみ選択された。

安全性解析対象集団（safety population，SP）を用いて集計した。SP は FAS と同一であった。SP は試験に組み入れられ，エルトロンボパグが少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団である。

3.1.2.1.2 154 試験（参考）

本試験には 44 名が組み入れられ，43 名にエルトロンボパグが投与された（Figure 3-1）。1 名はエルトロンボパグ投与前に診断名が低形成 MDS に変更されたため，エルトロンボパグは投与されなかった。データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，すべての被験者について主要評価時点（投与 12 週又は 16 週時点）の有効性の評価が可能であった。

Figure 3-1　被験者の内訳（154 試験，All Subjects）



本試験では，主要評価時点で血液学的反応が認められた被験者はエルトロンボパグの継続投与が許容され，非反応例では投与を中止された。反応例は Extension パートに移行し，3 系統の造血改善（輸血非依存下で血小板数 > 50000/μL，輸血非依存下でヘモグロビン値 > 10 g/dL，かつ好中球数 > 1000/μL）が 8 週間を超えて持続した場合は投与量の漸減中止を可とした。

血液学的反応が認められなかった 26 名のうち，22 名は治験実施計画書に従い投与が中止された。残りの 4 名は，追跡不能（1 名），同意撤回（1 名），有害事象（2 名）のため，主要評価時点若しくはそれ以前に投与が中止された。

データカットオフ時点における被験者の内訳を Table 3-2 に示す。

主要評価時点で血液学的反応が認められた 17 名中 3 名は，有害事象（2 名）又は担当医師の判断（1 名）により Extension パートに移行しなかった。残りの 14 名のうち，4 名はデータカットオフ時点でエルトロンボパグは継続中であり，5 名は治験実施計画書に規定した 3 系統の造血改善を認めたためエルトロンボパグを漸減中止した。また，1 名が有害事象，2 名が染色体異常，2 名が効果不十分により Extension パート期間中に投与が中止された（5.3.5.2-3-154 試験-5.3 項）。

データカットオフ時点で，Extension パートに移行後，継続中の被験者（投与継続中の被験者又は投与中止後の追跡期間中の被験者）は 10 名であった。

Table 3-2 被験者の内訳（154 試験，SP）

	Eltrombopag n (%)
Enrolled	44
SP	43
Subject Status	
Ongoing in Study [a)]	10 (23)
Completed [b)]	7 (16)
Died	6 (14)
Withdrawn from Study [c)]	20 (47)
Primary reason for study withdrawal [d)]	
Subject reached protocol defined study withdrawal criteria [e)]	14 (33)
Adverse event	2 (5)
Withdrew consent	2 (5)
Lost to follow-up	1 (2)
Lack of efficacy	1 (2)
Treatment Status, n	
Still on treatment	4 (9)
Withdrawn from treatment	39 (91)
Primary reason for eltrombopag treatment discontinuation [d)]	
Completed scheduled treatment period [f)]	22 (51)
Adverse event	5 (12)
Responders tapered off due to continued efficacy	5 (12)
Lack of efficacy	2 (5)
Clonal evolution	2 (5)
Lost to follow-up	1 (2)
Decision by subject or proxy	1 (2)
Investigator discretion	1 (2)

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 1.0020, Table 1.0025

a) Extension パートに移行後，投与継続中の被験者又は投与中止後の追跡期間中の被験者（死亡例を除く）

b) 治験実施計画書に規定された追跡期間を完了した被験者

c) 同意撤回及び治験実施計画書に規定された追跡期間を完了しなかった被験者

d) 中止理由は代表的な理由（1 つ）のみ選択された。

e) 中止基準は他の治療又は移植を選択，染色体異常の検出又は骨髄形成異常

f) 規定の投与期間を完了した被験者

3.1.2.1.3 133 試験（参考）

被験者の内訳を Table 3-3 に示す。

本試験の目標症例数は 60 名であったが，データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，28 名が本試験に組み入れられた。16 名が 6 ヵ月間の投与を完了し，主要評価時点である投与 6 ヵ月時点の有効性の評価が可能であった。16 名中 11 名は Extension パートに移行した。7 名は投与期間が 6 ヵ月未満であった。残りの 5 名は 6 ヵ月間の投与期間を完了する前に投与が中止された。

Table 3-3 被験者の内訳（133 試験）

	Eltrombopag n
Received Eltrombopag Treatment	28
Completed 6 months of treatment [a)]	16
Ongoing, < 6 months of treatment	7
Withdrawn [b)]	5

Source：5.3.5.2-4-133 試験

a) 16 名中 5 名は投与 24 週時に血液学的反応が認められず，Extension パートに移行しなかった。
b) 中止理由は，染色体異常（3 名），白血病への進展（1 名），ウサギ ATG / CsA への治療変更（1 名）であった。

3.1.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.1.2.2.1 E1202 試験（評価）

被験者の内訳を Table 3-4 に示す。

本試験には 11 名が組入れられ，10 名にエルトロンボパグ及びウサギ ATG / CsA が投与された。1 名は ATG / CsA 投与後に治験実施計画書の中止基準に合致することが判明し，エルトロンボパグ投与前に治験中止となった。

エルトロンボパグ及び ATG / CsA が投与された 10 名中 9 名（90.0%）が治療 26 週時の評価を完了し，全例が Extension パートに移行した。1 名は，治験実施計画書に規定した中止基準（心電図 QT 延長）に合致し，Day 149 にエルトロンボパグの投与を中止した（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 21）。データカットオフ時点で 9 名が試験治療を継続中である。なお，9 名中 2 名は治療 26 週時に PR の基準に達しなかったものの，血球数の改善傾向を認め，試験治療が継続された。

Table 3-4 被験者の内訳（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag + ATG / CsA n (%)
Enrolled	11
SP	10
Completion Status (at Week 26)	
Completed [a)]	9 (90.0)
Withdrawn	1 (10.0)
Primary reason for withdrawal [b)]	
Subject reached protocol-defined stopping criteria	1 (10.0)
Go to the Extension part	9 (90.0)
Investigational product status at Week 26	
Still on study drug	9 (90.0)
Discontinued study drug	1 (10.0)
Primary reason for discontinuation [b)]	
Subject reached protocol-defined stopping criteria	1 (10.0)

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 5-1, Table 5-2-1, Table 5-3

a) 治療 26 週時の評価を完了した被験者
b) 中止理由は代表的な理由（1 つ）のみ選択された。

SP を用いて集計した。SP は FAS と同一であった。SP は試験に組み入れられ，エルトロンボパグが少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団である。

3.1.2.2.2 150 試験（参考）

被験者の内訳を Table 3-5 に示す。

本試験の目標症例数は 93 名であったが，データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で 63 名が本試験に組み入れられ（コホート 1：31 名，コホート 2：31 名，コホート 3：1 名），62 名にエルトロンボパグが投与された。1 名はウマ ATG / CsA による治療を開始したが，ベースラインの骨髄検査において染色体異常が検出されたため，エルトロンボパグの投与は行われなかった。4 名が投与継続中であり，53 名が規定の投与期間を完了した。残りの 5 名は規定の投与期間を完了する前に中止された。

Table 3-5 被験者の内訳（150 試験）

	Eltrombopag + ATG / CsA N = 63 n (%)
Received Eltrombopag Treatment	
Discontinued Treatment	58 (92)
Ongoing	4 (6)
Not Treated	1 (2)
Primary reason for eltrombopag treatment discontinuation	
Completed scheduled treatment period	53 (84)
Detection of cytogenetic abnormality [a)]	2 (3)
Allogenic bone marrow transplant [a)]	1 (2)
Death [a)]	1 (2)
Unknown	1 (2)

Source：5.3.5.2-5-150 試験

a) 被験者番号 2 は約 2 ヵ月後に同種骨髄移植を受けた。被験者番号 9 及び 14 は投与 3 ヵ月時に染色体異常が検出された（被験者番号 14 の投与 3 ヵ月時点の効果は CR）。被験者番号 23 は投与 3 ヵ月の評価前に死亡した。

3.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

3.1.3.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.1.3.1.1 E1201 試験（評価）

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-6 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 53（19～79）歳であり，18～64 歳の被験者が多くを占めた（16 名，76.2%）。3 名（14.3%）が 65～74 歳，2 名（9.5%）が 75 歳以上であった。男性は 9 名（42.9%），女性は 12 名（57.1%）であった。

診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間の中央値（範囲）は 75.4（1～297）ヵ月であった。やや重症（13 名，61.9%）又は重症（6 名，28.6%）の被験者が多かった。中等症の被験者も 2 名（9.5%）組み入れられたが，最重症の被験者はいなかった。ベースラインの血小板数，ヘモ

グロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値は，それぞれ 11500/μL，7 g/dL，648/μL 及び 31059/μL であった。ベースライン時点で，6 名（28.6%）が血小板輸血依存，19 名（90.5%）が赤血球輸血依存であった。

21 名中 18 名（85.7%）は免疫抑制療法の治療歴があった。本試験では，スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。このため，ベースライン時点で AA 治療薬（CsA，蛋白同化ステロイド又はデフェラシロクス）の併用例は 15 名（71.4%），CsA 併用例は 8 名（38.1%）であった。

Table 3-6　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1201 試験，SP）

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag N = 21
Age (years)	Mean ± SD	52.5 ± 15.84
	Median (Min～Max)	53 (19～79)
Age group (years), n (%)	< 18	0
	18～64	16 (76.2)
	65～74	3 (14.3)
	≥ 75	2 (9.5)
Sex, n (%)	Male	9 (42.9)
	Female	12 (57.1)
Race, n (%)	Asian - Japanese Heritage	21 (100)
Time since diagnosis (months)	Mean ± SD	121.2 ± 107.69
	Median (Min～Max)	75.4 (1～297)
Stage at Screening, n (%)	II	2 (9.5)
	III	13 (61.9)
	IV	6 (28.6)
	V	0
Prior Immunosuppressive Therapies, n (%)	Yes	18 (85.7)
	No	3 (14.3)
Concomitant use of CsA, anabolic steroid or Exjade at baseline, n (%)	Yes	15 (71.4)
	No	6 (28.6)
Concomitant use of CsA at baseline, n (%)	Yes	8 (38.1)
	No	13 (61.9)
Baseline Transfusion RBC, n (%)	Dependence	19 (90.5)
	Independence	2 (9.5)
Baseline Transfusion Platelet, n (%)	Dependence	6 (28.6)
	Independence	15 (71.4)
Baseline Laboratory Values		
Platelet Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	11.50 (2.0～28.0)
Hemoglobin, G/L	Median (Min～Max)	70.0 (33～101)
Neutrophil Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	0.6480 (0.369～2.126)
Reticulocytes, Gi/L	Median (Min～Max)	31.0590 (5.040～72.800)
Thrombopoietin, NG/L	Median (Min～Max)	524.8672 (334.780～1092.291)

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 5-7

SP を用いて集計した。SP は FAS と同一であった。SP は試験に組み入れられ，エルトロンボパグが少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団である。

RBC：red blood cell（赤血球），SD：standard deviation（標準偏差）

3.1.3.1.2 154 試験（参考）

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-7 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 45（17～77）歳であり，18～64 歳の被験者が多くを占めた（27 名，63%）。18 歳未満及び 75 歳以上の被験者はそれぞれ 2 名（5%）であった。男性は 24 名（56%），女性は 19 名（44%）であった。白人の割合が高く（47%），次いで黒人（30%），ヒスパニック系（21%）であった。

ベースラインの疾患特性は治療歴を有する予後不良な SAA 患者の特性と一致していた。診断からの期間の中央値（範囲）は 30.9（10～190）ヵ月であった。ベースライン時点で被験者の 7%に染色体異常が認められた。すべての被験者は SAA の診断基準に合致した。輸血を受けた被験者の検査値が含まれるものの，ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値は SAA 患者の汎血球減少を呈していた（それぞれ 20000/μL，8.4 g/dL，580/μL，24300/μL）。ベースライン時点で 91%が血小板輸血依存，86%が赤血球輸血依存であった。試験開始前 4 週間以内には，血小板輸血を中央値で 4 回，赤血球輸血を 4 回受けていた。

すべての被験者は ATG を含む免疫抑制療法による治療歴があった。ウマ ATG（95%）及びウサギ ATG（58%）による治療歴が最も多く，その他，アレムツズマブ（35%）及びシクロホスファミド（14%）を受けた被験者も含まれた。また，93%の被験者で SAA の他の治療薬の治療歴があった。アンドロゲンは 37%の被験者で使用され，その他，免疫抑制療法（CsA，タクロリムス，シロリムス，リツキシマブ，ダクリズマブ，ステロイド，免疫グロブリン），支持療法［顆粒球単球コロニー刺激因子（granulocyte macrophage colony-stimulating factor，GM-CSF），G-CSF，エポエチンアルファ，ロミプロスチム］及びメトトレキサートが使用されていた（5.3.5.2-3-154 試験-Table 1.0310）。免疫抑制療法による治療歴が 2 回以上ある被験者は全体の 84%，3 回以上は 33%であった（5.3.5.2-3-154 試験-Table 1.0320）。

Table 3-7　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（154 試験，FAS）

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag N=43
Age (years)	Mean ± SD	45.5 (19.82)
	Median (Min～Max)	45.0 (17～77)
Age group (years), n (%)	< 18	2 (5)
	18～64	27 (63)
	65～74	12 (28)
	≥ 75	2 (5)
Sex, n (%)	Male	24 (56)
	Female	19 (44)

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag N=43
Race/Ethnicity, n (%)	White	20 (47)
	Black	13 (30)
	Hispanic	9 (21)
	Asian	1 (2)
Time Since Diagnosis (months)	Median (Min～Max)	30.9 (10～190)
Transfused at Referral - Platelets, n (%)	Yes	39 (91)
Number of Platelet Transfusions per Month	n	39
	Median (Min～Max)	4.0 (1-9)
Transfused at Referral - RBC, n (%)	Yes	37 (86)
Number of RBC Transfusions per 8 Weeks	n	37
	Median (Min～Max)	4.0 (1～17)
Karyotype, n (%)	Normal	38 (88)
	Abnormal	3 (7)
	Insufficient metaphases	1 (2)
Baseline Laboratory Values		
Neutrophils, Gi/L	Median (Min～Max)	0.58 (0.07～2.81)
Platelet Count, Gi/L	Median (Min～Max)	20.0 (6.0～90.0)
Hemoglobin, g/dL	Median (Min～Max)	8.4 (6.6～13.8)
Reticulocytes, Gi/L	Median (Min～Max)	24.3 (1.7～96.9)
Baseline Severe Cytopenias, n (%)		
Neutropenia	< 0.5 Gi/L	18 (42)
Thrombocytopenia	< 20 Gi/L	18 (42)
Anemia	< 10.0 g/dL	35 (81)

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 1.0110, Table 1.0220, Table 3.0250

RBC：red blood cell（赤血球），SD：standard deviation（標準偏差）

3.1.3.1.3 133 試験（参考）

年齢の中央値（範囲）は 54.5（12～70）歳であり，18 歳超が 89%（28 名中 25 名）を占めた。12～17 歳の被験者は 3 名（11%）であった。被験者の多く（15 名，54%）は男性であった。

3 名（11%）はヒスパニック系／ラテン系の被験者であった。被験者の多くは白人（22 名，79%）であり，次いでアジア人（3 名，11%），黒人／アフリカ系アメリカ人（2 名，7%）及び不明（1 名，4%）の順であった。

ベースラインの血液学的パラメータ（中央値）を Table 3-8 に示す。好中球数，血小板数，網赤血球数及びヘモグロビン値の中央値は，治療歴のある SAA 患者で見られる検査所見と一致していた。ベースラインの骨髄検査（エルトロンボパグ投与前）において，2 名に染色体異常が検出された（46X, inv (Y)(p11.2.q11.23)[4]，45X, -Y[7]/46XY[13]）。

Table 3-8　　ベースラインの血液学的パラメータの中央値（133 試験）

		Eltrombopag N = 28
ANC (Gi/L)	Median (Min～Max)	0.695 (0.01～3.1)
Platelets (Gi/L)	Median (Min～Max)	14 (4～36)
ARC (Gi/L)	Median (Min～Max)	30 (1.9～130.4)
Hemoglobin (g/dL)	Median (Min～Max)	8.7 (6.6～12.4)

Source：5.3.5.2-4-133 試験

ANC：absolute neutrophil count（好中球絶対数），ARC：absolute reticulocyte count（網赤血球の絶対数）

3.1.3.2　未治療の再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

3.1.3.2.1 E1202 試験（評価）

E1202 試験における主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 3-9 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 55.5（39～67）歳であり，ほとんどが 18～64 歳未満の被験者であった（10 名中 9 名）。1 名が 65 歳以上の被験者であったが，70 歳以上の被験者はいなかった（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 1-1）。女性の割合が高く（7 名），男性は 3 名であった。

診断から ATG 投与開始までの期間の中央値（範囲）は 0.59（0.1～3.4）ヵ月であった。重症度の内訳は，中等症が 2 名（20.0%），やや重症が 1 名（10.0%），重症が 3 名（30.0%），最重症が 4 名（40.0%）であった。ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値は，それぞれ 14250/μL，7.75 g/dL，262.4/μL 及び 10000/μL であった。ベースライン時点で 8 名（80.0%）が血小板輸血依存，6 名（60.0%）が赤血球輸血依存であった。また，6 名（60.0%）が PNH 型血球陽性であった。

Table 3-9　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1202 試験，SP）

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag + ATG / CsA N = 10
Age (years)	Mean ± SD	52.4 ± 10.31
	Median (Min～Max)	55.5 (39～67)
Age group (years), n (%)	< 18	0
	18～64	9 (90.0)
	65～74	1 (10.0)
	≥ 75	0
Sex, n (%)	Male	3 (30.0)
	Female	7 (70.0)
Race, n (%)	Asian - Japanese Heritage	10 (100)
Time since diagnosis (months)	Mean ± SD	1.04 ± 1.154
	Median (Min～Max)	0.59 (0.1～3.4)
Stage at Screening, n (%)	II	2 (20.0)
	III	1 (10.0)
	IV	3 (30.0)

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag + ATG / CsA N = 10
	V	4 (40.0)
Baseline Transfusion RBC, n (%)	Dependence	6 (60.0)
	Independence	4 (40.0)
Baseline Transfusion Platelet, n (%)	Dependence	8 (80.0)
	Independence	2 (20.0)
PNH, n (%)	Positive	6 (60.0)
	Negative	4 (40.0)
Baseline Laboratory Values		
Platelet Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	14.25 (3.0～31.0)
Hemoglobin, G/L	Median (Min～Max)	77.5 (71～85)
Neutrophil Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	0.2624 (0.030～1.122)
Reticulocytes, Gi/L	Median (Min～Max)	10.0000 (2.380～66.330)
Thrombopoietin, NG/L	Median (Min～Max)	419.7164 (215.621～1354.725)

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 5-6

SP を用いて集計した。SP は FAS と同一であった。SP は試験に組み入れられ，エルトロンボパグが少なくとも 1 回投与された被験者からなる集団である。

RBC：red blood cell（赤血球），SD：standard deviation（標準偏差）

3.1.3.2.2 150 試験（参考）

年齢の中央値（範囲）は 32（3～72）歳であった。18 歳超が 81%（51 名）を占めた。65 歳以上も 7 名（11%）含まれた。12 名（19%）が 18 歳未満の被験者であり，12 歳未満も 2 名（3 歳，7 歳）含まれた。被験者の過半数（34 名，54%）は男性であった。9 名（14%）はヒスパニック系／ラテン系の被験者であった。被験者の多くは白人（35 名，56%）であり，次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（14 名，22%）及びアジア人（7 名，11%）の順であった。3 名（5%）は混血，4 名（6%）は人種が不明であった。ベースラインの血液学的パラメータは SAA 患者でみられる検査所見と一致していた。また，年齢及びベースラインの汎血球減少の程度は 154 試験の結果と類似していた。ベースラインの血液学的パラメータ（中央値）を Table 3-10 に示す。

Table 3-10　ベースラインの血液学的パラメータの中央値（150 試験）

		Eltrombopag + ATG / CsA N = 63
ANC (Gi/L)	Median (Min～Max)	0.33 (0.00～1.38)
Platelets (Gi/L)	Median (Min～Max)	9 (1～74)
ARC (Gi/L)	Median (Min～Max)	19.2 (1.6～51.6)
Hemoglobin (g/dL)	Median (Min～Max)	7.6 (3.7～11.9)

Source：5.3.5.2-5-150 試験

ANC：absolute neutrophil count（好中球絶対数），ARC：absolute reticulocyte count（網赤血球の絶対数）

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.2.1.1 国内 E1201 試験（評価）

3.2.1.1.1 血液学的反応（主要評価項目）

投与 26 週時点の血液学的反応率を Table 3-11 に示す。

投与 26 週時点の血液学的反応率（95%CI）は 47.6%（25.7～70.2）であった。反応例の内訳は，3 系統の血球の改善が 1 名，2 系統の改善が 5 名，1 系統の改善が 4 名であった。系統別では，赤血球系が改善した被験者が多く（10 名），血小板系及び好中球系が改善した被験者は 4 名及び 3 名であった。

Table 3-11 投与 26 週時点の血液学的反応率（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21
Hematological response, n (%)	
Meet the response criteria	10 (47.6)
(95%CI) [a]	(25.7, 70.2)
Response Criteria: Response Due To, n (%)	
Uni-lineage	
Platelets	0
Red Cells	4 (19.0)
Neutrophils	0
Bi-lineage	
Platelets / Red Cells	3 (14.3)
Platelets / Neutrophils	0
Red Cells / Neutrophils	2 (9.5)
Tri-lineage	
Platelets / Red Cells / Neutrophils	1 (4.8)
Response Criteria Details, n (%) [b]	
Platelet Count	3 (14.3)
Platelet Transfusion	2 (9.5)
Hemoglobin Level	1 (4.8)
RBC Transfusion	9 (42.9)
ANC	3 (14.3)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-1

a) 正確な両側 95%CI［confidence interval（信頼区間）］

b) 1 名で 2 つ以上の基準に合致している場合は，それぞれの基準にカウントした。1 名（JPN/213090/57）が血小板系の 2 つの基準に合致したため，血小板系の血液学的反応が認められた被験者数とは一致しない（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 19）。

ANC：absolute neutrophil count（好中球絶対数），RBC：red blood cell（赤血球）

3.2.1.1.2 その他の血液学的反応（副次評価項目）

投与 13 週，26 週，52 週時点の血液学的反応率，最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率を Table 3-12 に示す。

投与 13 週時点の血液学的反応率

投与 13 週時点の血液学的反応率（95%CI）は 61.9%（38.4～81.9）であった。エルトロンボパグの継続投与により，投与 26 週時には複数系統に血球が改善を示した被験者数が増加した。

投与 52 週時点の血液学的反応率

投与 52 週時点の血液学的反応率（95%CI）は 42.9%（21.8～66.0）であった。エルトロンボパグの継続投与より，投与 26 週時点で 2 系統の血球が改善した 4 名（JPN/211276/07，JPN/211984/19，JPN/212020/37，JPN/212944/52）が，投与 52 週時点では 3 系統が改善した。なお，投与 26 週時に 3 系統の改善を認めた 1 名（JPN/212052/28）は，投与 52 週時には好中球数の基準を満たさず 2 系統の改善となった。同意撤回により投与 52 週以前に中止となった他の 1 名は（JPN/212019/31），投与 52 週時の評価では反応例として取り扱わなかったが，投与中止時点では 2 系統の血球が改善していた（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 19）。

最良効果時点の血液学的反応率

エルトロンボパグの継続投与により血球改善効果がさらに向上するか否かを検討するため，投与 26 週以降（投与 26 週時を含む）の最良効果時点（改善した血球系統の数が最も多い時点）の血液学的反応率について評価した。Extension パートに移行した 10 名中 6 名では，最良評価時点で血球改善効果のさらなる向上（4 名：2 系統から 3 系統への改善，2 名：1 系統から 2 系統への改善）が認められた。

最終評価時点の血液学的反応率

エルトロンボパグの効果の持続性を検討するため，投与 26 週以降の最終評価時点の血液学的反応率について評価した。最終評価時点では，12 名（57.1%，95%CI：34.0～78.2）で血液学的反応が認められ，効果の持続性が確認された。反応例の内訳は，3 系統の改善が 4 名，2 系統の改善が 4 名，1 系統の改善が 4 名であった。

Table 3-12　投与 13 週，26 週，52 週時点の血液学的反応率，最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率（E1201 試験，FAS）

	Week 13 Eltrombopag N = 21	Week 26 Eltrombopag N = 21	Week 52 Eltrombopag N = 21	Last assessment Eltrombopag N = 21	Best response [c)] Eltrombopag N = 21
Hematological response, n (%)					
Meet the response criteria	13 (61.9)	10 (47.6)	9 (42.9)	12 (57.1)	10 (47.6)
(95%CI) [a)]	(38.4, 81.9)	(25.7, 70.2)	(21.8, 66.0)	(34.0, 78.2)	—

	Week 13 Eltrombopag N = 21	Week 26 Eltrombopag N = 21	Week 52 Eltrombopag N = 21	Last assessment Eltrombopag N = 21	Best response [c] Eltrombopag N = 21
Response Criteria: Response Due To, n (%)					
Uni-lineage					
Platelets	0	0	0	0	0
Red Cells	6 (28.6)	4 (19.0)	3 (14.3)	4 (19.0)	2 (9.5)
Neutrophils	5 (23.8)	0	0	0	0
Bi-lineage					
Platelets / Red Cells	0	3 (14.3)	2 (9.5)	2 (9.5)	1 (4.8)
Platelets / Neutrophils	0	0	0	1 (4.8)	0
Red Cells / Neutrophils	1 (4.8)	2 (9.5)	0	1 (4.8)	2 (9.5)
Tri-lineage					
Platelets / Red Cells / Neutrophils	1 (4.8)	1 (4.8)	4 (19.0)	4 (19.0)	5 (23.8)
Response Criteria Details, n (%) [b]					
Platelet Count	1 (4.8)	3 (14.3)	5 (23.8)	5 (23.8)	5 (23.8)
Platelet Transfusion	0	2 (9.5)	2 (9.5)	3 (14.3)	2 (9.5)
Hemoglobin Level	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)
RBC Transfusion	7 (33.3)	9 (42.9)	8 (38.1)	10 (47.6)	9 (42.9)
ANC	7 (33.3)	3 (14.3)	4 (19.0)	6 (28.6)	7 (33.3)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-1, Table 6-3, Table 6-4, Table 6-5, Table 6-6

a) 正確な両側 95%CI

b) 1 名で 2 つ以上の基準に合致している場合は，それぞれの基準にカウントした。また 1 名（JPN/213090/57）が血小板系の 2 つの基準に合致したため，血小板系の血液学的反応が認められた被験者数とは一致しない[5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 19]。

c) 投与 26 週時に血液学的反応を認めた被験者において，改善した血球系統の数が最も多い投与 26 週以降の評価時点を最良効果時点と定義した。ただし，改善した血球系統の数が最も多かったポイントが複数あり，かつ改善した血球系統の組み合わせが異なる場合には最初に合致した時点の効果を最良効果とした。

ANC: absolute neutrophil count（好中球絶対数），RBC：red blood cell（赤血球）

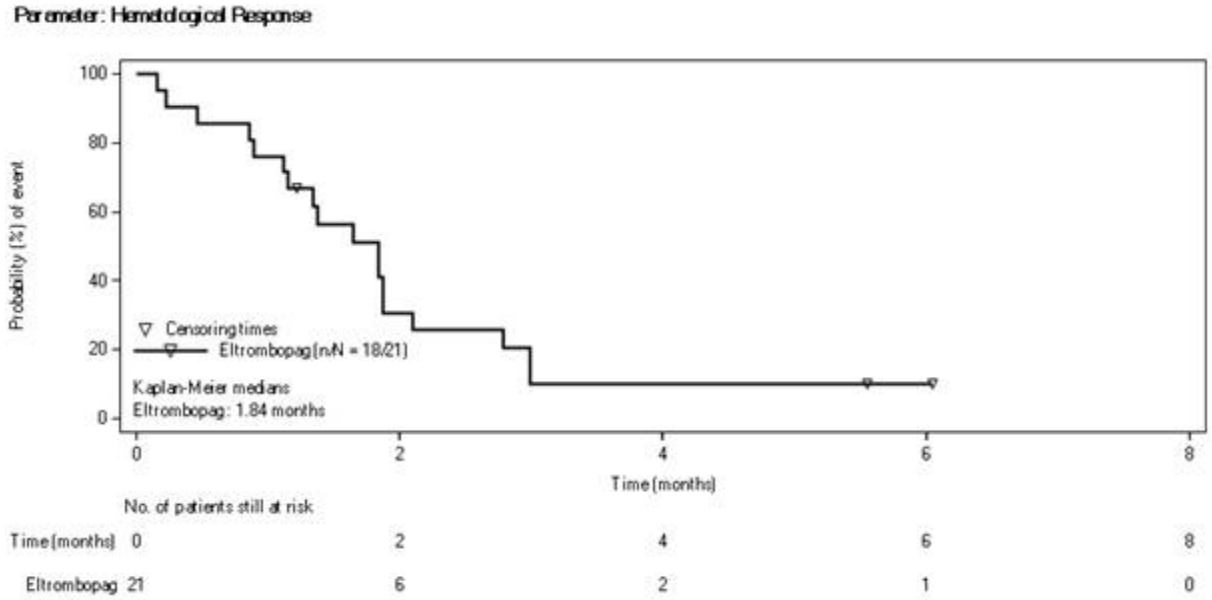
投与 26 週以降の再発

血液学的反応の基準に合致しなくなった場合を再発と定義した。投与 26 週時に血液学的反応が認められた被験者のうち，投与 52 週の評価時期までに再発した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-1）。しかし，1 名（JPN/212019/32）が投与 52 週時点で赤血球系の基準には合致していたものの，治験責任（分担）医師により効果不十分と判定され（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 19），エルトロンボパグの投与が中止された。2 系統以上の血球が改善した被験者では再発は認められなかった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 3）。

3.2.1.1.3 効果発現までの期間（副次評価項目）

投与 26 週時までに 18 名（85.7%）が血液学的反応の基準（1 系統以上の血球改善）に合致した。Kaplan-Meier 法による効果発現までの期間を Figure 3-2 に示す。効果発現までの期間の中央値（95%CI）は 1.84（1.12～2.10）ヵ月であった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-7）。

Figure 3-2 Kaplan-Meier 法による効果発現までの期間（E1201 試験，FAS）



Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Figure 6-1

3.2.1.1.4 効果持続期間

効果持続期間は，投与 13 週又は 26 週時点で血液学的反応が認められ，かつ少なくとも 2 回の評価時期で効果の持続が確認された被験者において評価された。

投与 13 週又は 26 週時点で血液学的反応が認められた被験者の効果持続期間を Table 3-13 に示す。

投与 13 週時点で血液学的反応を認めた 13 名の効果持続期間の中央値（範囲）は 9.00（1.0～10.2）ヵ月であった。また，投与 26 週時点で血液学的反応を認めた 10 名の効果持続期間の中央値（範囲）は 9.12（6.2～10.2）ヵ月であった。

なお，Extension パートに移行した 10 名中 8 名は投与継続中であり，これら 8 名の効果持続期間はデータカットオフ時点における最終評価日を用いて算出した。

Table 3-13 投与 13 週又は 26 週時点で血液学的反応が認められた被験者の効果持続期間（E1201 試験，FAS）

	Week 13 Eltrombopag N = 21	Week 26 Eltrombopag N = 21
Duration of response (months)		
n	13	10
Minimum	1.0	6.2
Median	9.00	9.12
Maximum	10.2	10.2

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-8, Table 6-9

3.2.1.1.5 輸血に対する効果（副次評価項目）

血小板輸血

血小板輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合を Table 3-14 に，血小板輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 3-15 に示す。

ベースライン時点で，6 名（28.6%）が血小板輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回以上実施）であった。エルトロンボパグの投与開始後，6 名中 5 名（83.3%）で血小板輸血量の減少が認められ，うち 4 名が血小板輸血非依存となった。ベースライン時に血小板輸血非依存であった 15 名では，投与開始後も輸血非依存状態が維持された。

Table 3-14 血小板輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21
Baseline transfusion dependence, n	6
Transfusion decrease or free, n (%)	5 (83.3)

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 6-14

ベースライン時における血小板輸血依存とは，投与開始前 28 日（4 週間）以内に輸血が実施された場合と定義した。

Table 3-15 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21	Eltrombopag N = 21	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	6 (28.6)	4 (19.0)	2 (9.5)
Transfusion independence, n (%)	15 (71.4)	15 (71.4)	0

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-12

血小板輸血非依存とは，投与開始後に少なくとも 28 日間（4 週間）血小板輸血を実施しなかった状態と定義した。

血小板輸血非依存となった期間の最長期間を Table 3-16 に示す。データカットオフ時点では，血小板輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は 68.0（7～327）日であった。

Table 3-16 血小板輸血非依存となった期間の最長期間（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21
Maximum duration of transfusion independence (days)	
Baseline transfusion dependence, n	6
Minimum	7
Median	68.0
Maximum	327

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-10

輸血非依存期間とは，輸血の翌日から次の輸血の前日までの期間と定義した。

赤血球輸血

赤血球輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合を Table 3-17 に，赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 3-18 に示す。

ベースライン時点で，19 名（90.5%）が赤血球輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 8 週間以内に赤血球輸血を 1 回以上実施）であった。エルトロンボパグの投与開始後，19 名中 14 名（73.7%）で赤血球輸血量の減少が認められ，うち 9 名が赤血球輸血非依存となった。ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 2 名では，投与開始後も輸血非依存状態が維持された。

Table 3-17 赤血球輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21
Baseline transfusion dependence, n	19
Transfusion decrease or free, n (%)	14 (73.7)

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-15

ベースライン時における赤血球輸血依存とは，投与開始前 56 日（8 週間）以内に輸血が実施された場合と定義した。

Table 3-18 赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21	Eltrombopag N = 21	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	19 (90.5)	9 (42.9)	10 (47.6)
Transfusion independence, n (%)	2 (9.5)	2 (9.5)	0

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-13

赤血球輸血非依存とは，投与開始後に少なくとも 56 日間（8 週間）赤血球輸血を実施しなかった状態と定義した。

赤血球輸血非依存となった期間の最長期間を Table 3-19 に示す。データカットオフ時点では，赤血球輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は，41（7～368）日であった。

Table 3-19 赤血球輸血非依存となった期間の最長期間（E1201 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 21
Maximum duration of transfusion independence (days)	
Baseline transfusion dependence, n	19
Minimum	7
Median	41.0
Maximum	368

Source：5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-11

輸血非依存期間とは，輸血の翌日から次の輸血の前日までの期間と定義した。

3.2.1.1.6 エルトロンボパグ中止後の効果の持続

データカットオフ時点で 3 系統の血球改善によりエルトロンボパグを中止した被験者はいなかったため，エルトロンボパグ中止後の効果の持続に関する検討は行っていない。

3.2.1.2 154 試験（参考）

3.2.1.2.1 血液学的反応率（主要評価項目）

主要評価時点（投与 12 週又は 16 週時点）の血液学的反応率を Table 3-20 に示す。

主要評価時点の血液学的反応率（95%CI）は 40%（25～56）であった。

Table 3-20 投与 12 週又は 16 週時点の血液学的反応率（154 試験，SP）

	Eltrombopag N = 43
Hematologic Response, n (%)	17 (40)
(95%CI) [a]	(25, 56)

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0010

a) Clopper-Pearson の両側 95%CI

反応例の内訳は，3 系統の改善が 1 名，2 系統の改善が 3 名，1 系統の改善が 13 名であった。系統別では，血小板系が改善した被験者が最も多く（65%），次いで好中球系の改善（47%），赤血球系の改善（18%）の順であった。反応例（17 名）の 24%（4 名）に複数系統の血球の改善が認められ，反応例の 82%（14 名）が Extension パートに移行した。

血液学的反応が認められた被験者（反応例）において，免疫抑制療法の治療歴が 2 回以上ある被験者の割合は全体の 82%であり（5.3.5.2-3-154 試験-Table 1.0320），試験全体の患者集団における割合と類似していた。また，反応例と非反応例のベースラインの疾患特性は類似していた（5.3.5.2-3-154 試験-Table 1.0220）。

3.2.1.2.2 その他の血液学的反応（副次評価項目）

本試験では，主要評価時点で血液学的反応が認められた場合にはその後もエルトロンボパグの継続投与が可能であった。主要評価時点で血液学的反応が認められた 17 名中 14 名が Extension パートに移行し，データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）で 10 名が継続中であり，反応も持続していた。

主要評価時点（投与 12 週又は 16 週時点），最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率を Table 3-21 に示す。

最良効果時点の血液学的反応率

Extension パートに移行した 14 名中 7 名では，エルトロンボパグの投与継続により改善した血球系統が増加した。

- 5 名：1 系統から 2 系統又は 3 系統への血球改善
- 2 名：2 系統から 3 系統への血球改善

最良効果時点では，3 系統の血球改善が 5 名（29%），2 系統の血球改善が 4 名（24%）に認められた。2 系統が改善した 4 名中 3 名はベースライン値からヘモグロビン値が 1.5 g/dL 超上昇したが，ベースライン値が 9 g/dL を超えていたため，赤血球系の改善としてはカウントしなかった。残りの 8 名は最良効果時点で 1 系統の血球の改善であった。

最終評価時点の血液学的反応率

主要評価時点で血液学的反応が認められた 17 名中 14 名では，最終評価時点の血球改善効果は最良効果時点の結果と同様であった（複数系統の血球の改善が認められたすべての被験者［9 名（53%）を含む］。残りの 3 名（いずれも 1 系統の血球の改善が認められた被験者）は Extension パートの 3 ヵ月時点で再発した。

Table 3-21 主要評価時点，最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応率（154 試験，SP）

	Eltrombopag N = 17		
	Primary Response Assessment	Best Response Observed	Response at Last Assessment
Response Criteria: Response Due To, n (%)			
Uni-lineage	13 (76)	8 (47)	5 (29)
Platelets	7 (41)	3 (18)	3 (18)
Red Cells	2 (12)	2 (12)	0
Neutrophils	4 (24)	3 (18)	2 (12)
Multi-lineage	4 (24)	9 (53)	9 (53)
Bi-lineage	3 (18) [a)]	4 (24)	4 (24)
Platelets / Red Cells	0	1 (6)	1 (6)
Platelets / Neutrophils	3 (18)	3 (18)	3 (18)
Red Cells / Neutrophils	0	0	0
Tri-lineage (Platelets / Red Cells / Neutrophil)	1 (6)	5 (29)	5 (29)
Response By Lineages [b)], n (%)			
Platelet	11 (65)	12 (71)	12 (71)
Platelet Count	3 (18)	4 (24)	7 (41)
Platelet Transfusion	8 (47)	9 (53)	9 (53)
Hemoglobin	3 (18)	8 (47)	6 (35)
Hemoglobin Level	1 (6)	3 (18)	5 (29)
RBC Transfusion	2 (12)	5 (29)	4 (24)
Neutrophils	8 (47)	11 (65)	10 (59)
Relapsed by Last Assessment			3 (18)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 14, Table 2.0010, Table 2.0020, Table 2.0030

a) 1 名（Subject 1）は投与 12 週時点で好中球系の基準に合致し，その後投与 16 週時点で好中球系及び血小板系の基準に合致した。

b) 1 名で 2 つ以上の基準に合致している場合は，それぞれの基準にカウントした。

RBC：red blood cell（赤血球）

3.2.1.2.3 効果持続期間

効果持続期間は，主要評価時点に血液学的反応が認められ，かつ少なくとも 2 回の評価時期で効果の持続が確認された被験者において評価された。主要評価時点で血液学的反応が認められた 17 名のうち，2 名は少なくとも 2 回の評価時期で効果が確認できなかったため，効果持続期間の評価には含めなかった。

評価可能であった 15 名の効果持続期間の中央値（範囲）は 12（3.0～54.8）ヵ月であった（Table 3-22）。15 名中 10 名は Extension パートで投与継続中であったため，効果持続期間はデータカットオフ時点における最終評価日を用いて集計した。最終評価時点では，投与継続中であった 10 名の効果持続期間の中央値（範囲）は 32.9（11.0～54.8）ヵ月であった。残りの 5 名は Extension パート期間中にエルトロンボパグの投与を中止し，その後の有効性の評価が行われなかった（1 名は有害事象，1 名は染色体異常，3 名は再発のため投与を中止した）。8 名が 1 年間以上，うち 6 名が 2 年間以上再発することなく経過観察された（5.3.5.2-3-154 試験-6.4 項）。

Table 3-22　投与 12 週又は 16 週時点に血液学的反応の基準を満たした被験者の効果持続期間（154 試験，SP）

	Eltrombopag N = 43
Duration of response (months)	
n	15
Minimum	3.0
Median	12
Maximum	54.8

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0040

3.2.1.2.4 輸血に対する効果（副次評価項目）

ベースライン時点の血小板輸血及び赤血球輸血依存の被験者とは，エルトロンボパグの投与開始前 4 週間以内に少なくとも 1 回の輸血を受けた被験者と定義した。ベースライン以降の輸血非依存とは，ベースライン時に輸血依存であった被験者が血小板輸血の場合は 28 日間（4 週間），赤血球輸血の場合は 56 日間（8 週間）輸血不要となった場合と定義した。

ただし，血小板輸血の主要評価項目の評価にあたっては，血小板輸血非依存と判定するためには効果の確定のために 8 週間以上の期間を要することとした。このため，血小板輸血非依存の定義（4 週間輸血不要）には合致していても，主要評価時点の血小板輸血非依存の判定では有効とは判断されない場合がある。

血小板輸血

血小板輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 3-23 に示す。

ベースライン時点で，39 名（91%）が血小板輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回以上実施）であった。エルトロンボパグの投与開始後，39 名中 23 名が輸

血非依存となった。ベースライン時に血小板輸血非依存であった 4 名では，試験期間中は輸血非依存状態が維持された。

Table 3-23 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（154 試験，SP）

	Eltrombopag N = 43	Eltrombopag N = 43	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	39 (91)	23 (53)	16 (37)
Transfusion independence, n (%)	4 (9)	4 (9)	0

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0150

血小板輸血非依存となった期間の最長期間を Table 3-24 に示す。データカットオフ時点で，血小板輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は 33（7～1190）日であった。非反応例における血小板輸血非依存期間の最長期間は中央値で 27 日（7～84）と同程度であったが，反応例では 287 日（8～1190）であった（5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0130）。2 名を除き，他の反応例は試験開始前 1 ヵ月以内に血小板輸血が 1 回以上実施されていた。

Table 3-24 血小板輸血非依存となった期間の最長期間（154 試験，SP）

Duration (Days)	Eltrombopag Responder N = 17	Eltrombopag Non-Responder N = 26	Eltrombopag Total N = 43
Median (Min～Max)	287 (8～1190)	27 (7～84)	33 (7～1190)
Mean (SD)	418.2 (434.7)	29.8 (22.53)	183.3 (330.47)

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0130

輸血非依存の期間には，エルトロンボパグ投与中の輸血から次の輸血までの期間のほか，エルトロンボパグ投与開始から最初の輸血までの期間，最後の輸血からエルトロンボパグの最終投与日まで（又は最後の来院日まで）の期間も含めた。被験者ごとの輸血非依存の最長期間を求め，要約統計量を算出した。

SD：standard deviation（標準偏差）

赤血球輸血

赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 3-25 に示す。

ベースライン時点で 37 名（86%）が赤血球輸血依存（エルトロンボパグ投与開始前 4 週間以内に赤血球輸血を 1 回以上実施）であった。エルトロンボパグの投与開始後，37 名中 10 名が輸血非依存となった。ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 6 名（4 名が反応例，2 名が非反応例）では，試験期間中は輸血非依存状態が維持された。

Table 3-25 赤血球輸血依存性の推移（154 試験，SP）

	Eltrombopag N = 43	Eltrombopag N = 43	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	37 (86)	10 (23)	27 (63)
Transfusion independence, n (%)	6 (14)	6 (14)	0

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0160

赤血球輸血非依存となった期間の最長期間を Table 3-26 に示す。データカットオフ時点では，赤血球輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は 32（8～1190）日であった。非反応例における赤血球輸血非依存期間の最長期間は中央値で 28.5 日（8～115）であったが，反応例では 266 日（15～1190）であった。4 名を除き，他の反応例は試験開始前 1 ヵ月以内に赤血球輸血が 1 回以上実施されていた。血液学的反応が認められた 17 名中 7 名は，ヘモグロビン値の基準若しくは赤血球輸血非依存の基準に合致した。

Table 3-26 赤血球輸血非依存となった期間の最長期間（154 試験，SP）

Duration (Days)	Eltrombopag Responder N = 17	Eltrombopag Non-Responder N = 26	Eltrombopag Total N = 43
Median (Min～Max)	266 (15～1190)	28.5 (8～115)	32 (8～1190)
Mean (SD)	392.5 (417.87)	35.8 (25.88)	176.9 (313.14)

Source：5.3.5.2-3-154 試験-Table 2.0140

輸血非依存の期間には，エルトロンボパグ投与中の輸血から次の輸血までの期間のほか，エルトロンボパグ投与開始から最初の輸血までの期間，最後の輸血からエルトロンボパグの最終投与日まで（又は最後の来院日まで）の期間も含めた。被験者ごとの輸血非依存の最長期間を求め，要約統計量を算出した。

SD：standard deviation（標準偏差）

3.2.1.2.5 エルトロンボパグ中止後の効果の持続

データカットオフ時点で，エルトロンボパグの投与を中止した 7 名で効果の持続が確認された（5.3.5.2-3-154 試験-6.6 項）。

- 5 名は，治験実施計画書に規定した 3 血球系統の造血改善が 8 週間以上維持し，エルトロンボパグを漸減中止した。いずれの被験者もエルトロンボパグの投与中止後も追加治療することなく 3 系統の造血改善が持続した［観察期間の中央値（範囲）：20.6（5.7～22.5）ヵ月］。また，いずれの被験者もデータカットオフ時点で効果は維持していた。5 名中 4 名はベースライン時点では輸血依存例であった。4 名の被験者において，輸血（血小板／赤血球）非依存となった期間は 42 ヵ月以上であり，データカットオフ時点でエルトロンボパグ中止後も 17 ヵ月超が経過していた。
- 1 名は，血小板系及び好中球系の血液学的反応の基準に達し，ヘモグロビン値にも改善を認めたが，有害事象のため投与開始 9 週後にエルトロンボパグ（150 mg を 1 日 1 回）

を中止した。投与中止後も追加治療することなく血小板数，好中球数及びヘモグロビン値の改善は持続した。エルトロンボパグ中止 6 ヵ月後の最終来院時点でも血小板系及び好中球系の血液学的反応は持続し，ヘモグロビン値も増加していた（ベースライン時：13.8 g/dL，最終来院時：14.9 g/dL）。

- 1 名は，3 系統の造血改善の基準に達したため 295 日目にエルトロンボパグを 50%の用量（75 mg）に減量した。9 日後，染色体異常が検出されたためエルトロンボパグを中止した。エルトロンボパグ中止 9 ヵ月後の最終来院時点でも，血小板数，好中球数及びヘモグロビン値の改善は持続していた。

3.2.1.2.6 造血系の再構築

骨髄検査はスクリーニング，主要評価時点，及びその後 6 ヵ月ごとに実施した。骨髄細胞密度の回復や 3 血球系統の造血回復は血液学的反応が認められた被験者（反応例）で認められた。反応例の病理報告書の内容は骨髄細胞密度，造血に関する所見及び形態学的な所見（異形成及びレチクリンを含む）に基づき要約した。

骨髄細胞密度

血液学的反応が認められた 17 名中 15 名では，ベースライン時の骨髄細胞密度は低形成（variable な低形成～高度の低形成）であった。残りの 2 名は moderately cellular（limited specimen）及び variably cellular であった。Extension パートの期間中に 6 名が正形成髄となり［中央値（範囲）で 548.5 日（274～812 日）］，他の 6 名でも骨髄細胞密度のベースラインからの改善が認められた。その他，5 名では骨髄細胞密度に変化は認められなかった。骨髄細胞密度が正形成に改善した 2 名は，エルトロンボパグの漸減中止後に徐々に低形成になったが，いずれの被験者も 3 系統の造血改善は維持していた（5.3.5.2-3-154 試験-6.7 項）。

造血に関する所見

血液学的反応が認められた被験者の多く（9 名）は，ベースライン時の骨髄検査で 3 血球系統が低形成又は造血能がほとんどない状態であった。1 名ではベースライン時の骨髄検査報告書に骨髄細胞及び巨核球の低形成が記載されていた。また，1 名では 3 血球系統の造血に関する所見が，2 名では赤芽球系の過形成及び巨核球の著減の所見がベースライン時の骨髄検査報告書に記載されていた。残りの 4 名では，病理報告書にベースラインの造血に関する記載がなかった。エルトロンボパグの投与開始からの期間の中央値（範囲）で，635（85～824）日後の骨髄検査で，3 血球系統の造血回復が 7 名の被験者で認められ，骨髄系，赤血球系及び巨核球系細胞の産生が示された。1 名は，その後の骨髄検査報告書で複数の系統において造血の低下が報告された（5.3.5.2-3-154 試験-6.7 項）。

形態学的な所見

血液学的反応が認められた被験者のうち 4 名では，ベースライン時に異形成，dyspoiesis の所見又は dyspoietic changes が報告されていたが，試験中に新たに染色体異常が発現した被験者はなく，骨髄異形成症候群と診断された被験者もいなかった。反応例の 1 名は，投与開始 419 日目の骨髄検査で異形成，軽度の巨赤芽球性変化及び 5%未満の環状鉄芽球が認められ，同検体にて染色体異常（13 番染色体の欠失）も検出された。

3.2.1.2.7 健康関連 QOL

健康関連 QOL は，SF-36 v2 の各ドメイン及びサマリースコアを用いて評価した（5.3.5.2-3-154 試験-CSR 8 項）。

ベースラインの身体的側面の QOL 及び精神的側面の QOL サマリースコアは米国の一般集団より低かった。ベースライン時点で，身体的及び精神的側面の QOL サマリースコアと同様に，健康関連 QOL の 8 つのドメインすべてで軽度から中等度の低下が認められた。また，身体的側面の QOL サマリースコアは米国の一般集団に比べ 1 標準偏差（standard deviation，SD）を超える差が認められ，SAA 患者では臨床的に意味のある身体的側面の QOL の低下があると考えられた。

投与 12 週又は 16 週時点で，健康関連 QOL のベースラインからの変化は認められなかった（ベースラインのスコアの 0.5 SD 未満の変化）。反応例と非反応例ともに健康関連 QOL の意味のある改善又は悪化は認められなかったが，反応例においては健康関連 QOL の 10 項目中 9 項目がポジティブな変化を示しており，非反応例（健康関連 QOL の 10 項目中 5 項目）と比較して一貫した変化があった。

一般的健康状態の尺度の結果から健康関連 QOL の改善や悪化は示されなかった。しかし，投与後の評価を投与 12 週又は 16 週時（又は中止時）のみ実施したところ，反応例では，赤血球輸血及び血小板輸血非依存の日数の増加，輸血頻度の低下，感染に伴う入院リスクの低下が認められた。

担当医師からの被験者の事例報告では，仕事や家事への復帰，帰郷，運動能力など，エルトロンボパグ投与後に顕著な改善が認められた。

3.2.1.3 133 試験（参考）

3.2.1.3.1 血液学的反応率

本試験における主要評価項目は投与 6 ヵ月時点の血液学的反応率である。

データカットオフ時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）における評価可能例数は，投与 3 ヵ月で 24 名，投与 6 ヵ月で 21 名であった。投与 3 ヵ月時点で評価可能であった 24 名中 11 名（46%）で 1 系統以上の血液学的反応が認められた。投与 6 ヵ月時点（主要評価時点）では，評価可能であった 21 名中 11 名（52%）で 1 系統以上の血液学的反応が認められた。投与 3 ヵ月及び投与 6 ヵ月時点の血液学的反応率を Table 3-27 に示す。

投与 3 ヵ月時点で血液学的反応が認められた 11 名中 7 名は，投与 6 ヵ月時の評価も可能であり，反応も持続していた。残りの 4 名のうち，1 名は投与 6 ヵ月時点で反応が認められず，1 名は投与 3 ヵ月時点で染色体異常を発現し，投与中止となった。また，2 名はデータカットオフ時点で投与 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。

投与 3 ヵ月時点で反応が認められなかった 13 名のうち，4 名は投与 6 ヵ月時点では反応が認められ，1 名はデータカットオフ時点で投与 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。残りの 8 名は投与 6 ヵ月時点でも血液学的反応は認められなかった。

Table 3-27　投与 3 ヵ月又は 6 ヵ月時点の血液学的反応率（133 試験）

	3 Months Eltrombopag N = 24	6 Months Eltrombopag N = 21
Hematologic Response, n (%)	11 (46)	11 (52)
Response Criteria; Response Due to, n (%)		
Uni-lineage	8 (73)	6 (55)
Multi-lineage	3 (27)	5 (45)
Bi-lineage	2	2
Tri-lineage	1	3

Source：5.3.5.2-4-133 試験

3.2.2　未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

3.2.2.1　国内 E1202 試験（評価）

3.2.2.1.1 治療 26 週時点の奏効率（主要評価項目）

治療 26 週時点の奏効率を Table 3-28 に示す。

主要評価項目である治療 26 週時点の奏効率（95%CI）は，70.0%（34.8～93.3）であった。効果はいずれの被験者も PR であった。

Table 3-28　投与 26 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS）

	Week 26 Eltrombopag + ATG / CsA N=10
Overall Response, n (%)	
CR + PR	7 (70.0)
(95% CI) [a)]	(34.8, 93.3)
Response, n (%)	
CR	0
(95% CI) [a)]	(0.0, 30.8)
PR	7 (70.0)
(95% CI) [a)]	(34.8, 93.3)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-1

a) 正確な両側 95%CI

3.2.2.1.2 治療 14 週及び 26 週時点の奏効率，CR 率及び PR 率（副次評価項目）

治療 14 週及び 26 週時点の奏効率，CR 率及び PR 率を Table 3-29 に示す。

治療 14 週時点の奏効率（95%CI）は 20.0%（2.5～55.6）であり，いずれも効果は PR であった。中等症の 1 名（JPN/216417/118）及びやや重症の 1 名（JPN/216417/117）に奏効が得られた。治療 26 週時点で奏効した 7 名中 5 名は治療 14 週時点には PR の基準に達しなかったものの，治療 14 週以内に好中球数 1000/μL 以上，及び／又は網赤血球数 60000/μL 以上への改善を認め，明らかな造血の回復傾向を認めた（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 19-2, Listing 19-3）。これらの被験者では，治療 16 週時に 2 名［JPN/216542/146（中等症），JPN/216542/149（重症）］，治療 18 週時に 2 名［JPN/215602/111（重症）及び JPN/216542/147（最重症）］，治療 20 週時に 1 名［JPN/215297/106（最重症）］で奏効が得られた（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 6, Listing 19-1）。

治療 14 週及び 26 週時点で CR が認められた被験者はいなかった。しかし，重症の 1 名（JPN/215602/111）が治療 19 週時点で CR の基準に合致した（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 19-1）。本被験者は治験実施計画書の用量調節基準に従い，治療 16 週時よりエルトロンボパグを漸減し，治療 20 週時点で中止したが（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 17-1），CsA の投与は継続された（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 17-2）。本被験者の治療 26 週時の効果は PR であった。

また，150 試験の効果判定基準による評価では，投与 26 週時点で重症例の 1 名（JPN/216542/149）が CR の基準に合致した（5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-3, Listing 19-1）。

Table 3-29　治療 14 週及び 26 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS）

	Week14 Eltrombopag + ATG / CsA N=10	Week 26（主要評価） Eltrombopag + ATG / CsA N=10
Overall Response, n (%)		
CR + PR	2 (20.0)	7 (70.0)
(95%CI) [a)]	(2.5, 55.6)	(34.8, 93.3)
Response, n (%)		
CR	0	0
(95% CI) [a)]	(0.0, 30.8)	(0.0, 30.8)
PR	2 (20.0)	7 (70.0)
(95% CI) [a)]	(2.5, 55.6)	(34.8, 93.3)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-1, Table 6-2

a) 正確な両側 95%CI

3.2.2.1.3 効果発現までの期間（副次評価項目）

効果発現までの期間は，少なくとも 1 回 PR 又は CR の基準を満たした被験者（7 名）において評価された。

ATG の投与開始から効果発現までの期間の中央値（範囲）は 3.75（2.5～4.8）ヵ月であった（5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-5）。

3.2.2.1.4 効果持続期間（副次評価項目）

効果持続期間は奏効した時点から効果判定基準に合致しなくなった時点又はデータカットオフ時点における最終評価日のいずれか早い時点までと定義した。

効果持続期間の中央値（範囲）は 2.33（1.4～3.7）ヵ月であった（5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-6）。なお，いずれの被験者もデータカットオフ時点で試験治療を継続中であり，効果持続期間はデータカットオフ時点における最終評価日を用いて集計した。

データカットオフ時点で再発した被験者（奏効した後に効果判定基準に合致しなくなった被験者）はいなかった。

3.2.2.1.5 輸血に対する評価（副次評価項目）

血小板輸血

血小板輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合を Table 3-30 に，血小板輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 3-31 に示す。

ベースライン時点で 8 名（80.0%）が血小板輸血依存（ATG の投与開始前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回以上実施）であった。治療開始後，8 名中 6 名（75.0%）に血小板輸血量の減少が認められ，うち 5 名が血小板輸血非依存となった。ベースライン時に輸血非依存であった 2 名（20.0%）では，治療開始後に血小板輸血を要したが，治療 10 週時には輸血非依存状態に回復した（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 19-1）。

Table 3-30 血小板輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1202 試験，FAS）

	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10
Baseline transfusion dependence, n	8
Transfusion decrease or free, n (%)	6 (75.0)

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 6-9

ベースライン時における血小板輸血依存とは，治療開始前 28 日（4 週間）以内に輸血が実施された場合と定義した。

Table 3-31 血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS）

	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	8 (80.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
Transfusion independence, n (%)	2 (20.0)	2 (100)	0

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-7
血小板輸血非依存とは，治療開始後に少なくとも 28 日間（4 週間）血小板輸血を実施しなかった状態と定義した。

赤血球輸血

赤血球輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合を Table 3-32 に，赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 3-33 に示す。

ベースライン時点で 6 名（60.0%）が赤血球輸血依存（ATG の投与開始前 8 週間以内に赤血球輸血を 1 回以上実施）であった。治療開始後，6 名中 4 名が輸血非依存となった。ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 4 名（40.0%）では，ATG / CsA 投与後に赤血球輸血を要したが，遅くとも治療 20 週時までに輸血非依存状態となった（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 19-1）。

Table 3-32 赤血球輸血量が減少した被験者（非依存となった被験者を含む）の割合（E1202 試験，FAS）

	Eltrombopag N = 10
Baseline transfusion dependence, n	6
Transfusion decrease or free, n (%)	4 (66.7)

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-10
ベースライン時における赤血球輸血依存とは，治療開始前 56 日（8 週間）以内に輸血が実施された場合と定義した。

Table 3-33 赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS）

	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	6 (60.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
Transfusion independence, n (%)	4 (40.0)	4 (100)	0

Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-8
赤血球輸血非依存とは，治療開始後に少なくとも 56 日間（8 週間）赤血球輸血を実施しなかった状態と定義した。

3.2.2.1.6 エルトロンボパグ中止後の効果の持続

血小板数の 200000/μL を超える増加により，治験実施計画書の用量調節基準に従い 1 名がエルトロンボパグを中止したが，データカットオフ時点で効果は持続していた。

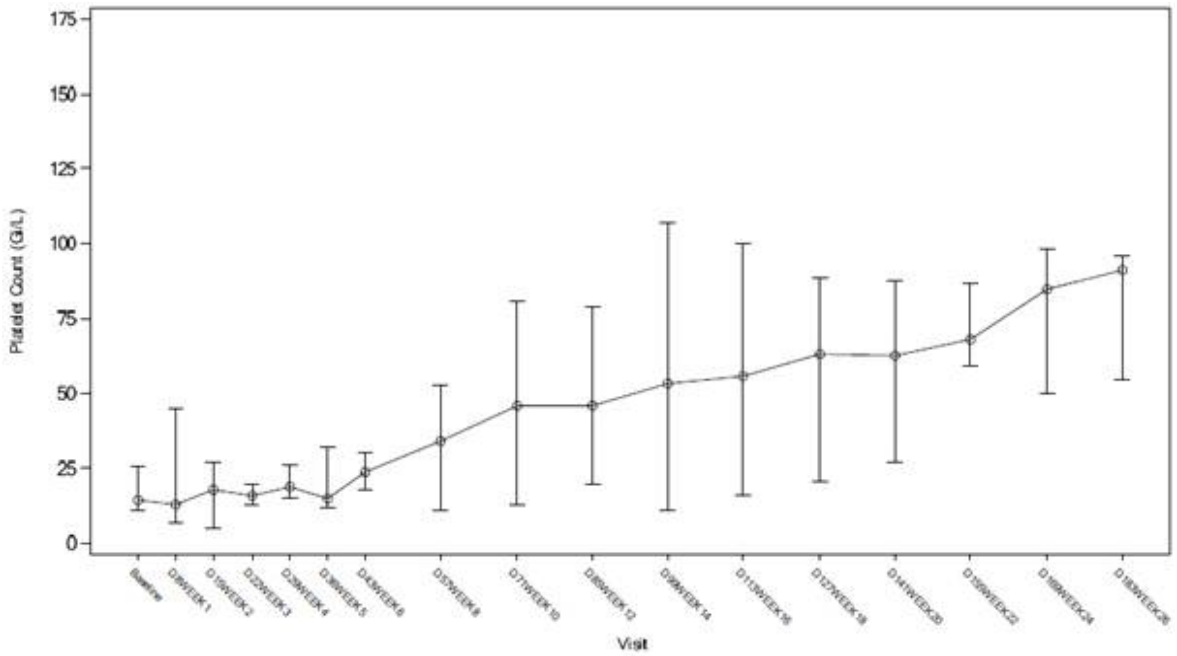
3.2.2.1.7 血球数の推移

血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数について，来院ごとの中央値の推移を Figure 3-3，Figure 3-4，Figure 3-5 及び Figure 3-6 に示す。

集計に用いた検査値には輸血等の支持療法の影響を否定できない検査値も一部含まれるものの，血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値はいずれも治療 14 週時までに改

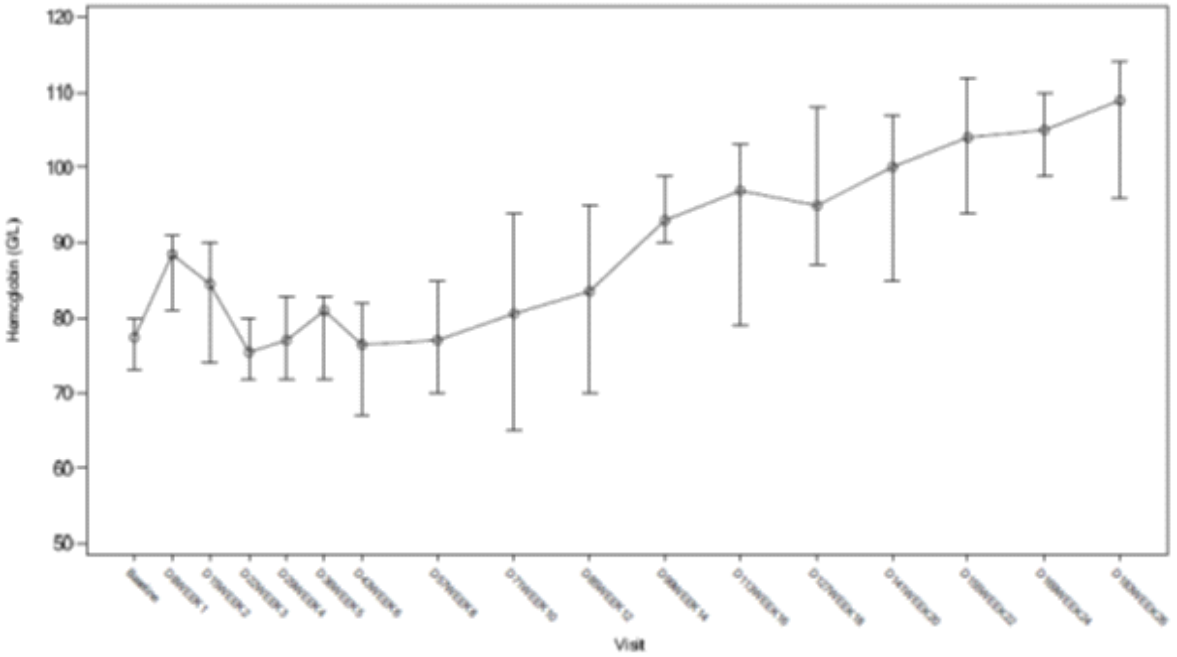
善傾向を示した（それぞれ 53500/μL，9.30 g/dL，1272/μL 及び 61350/μL）（5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-15, Table 6-17, Table 6-19, Table 6-21）。

Figure 3-3　　血小板数の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS）



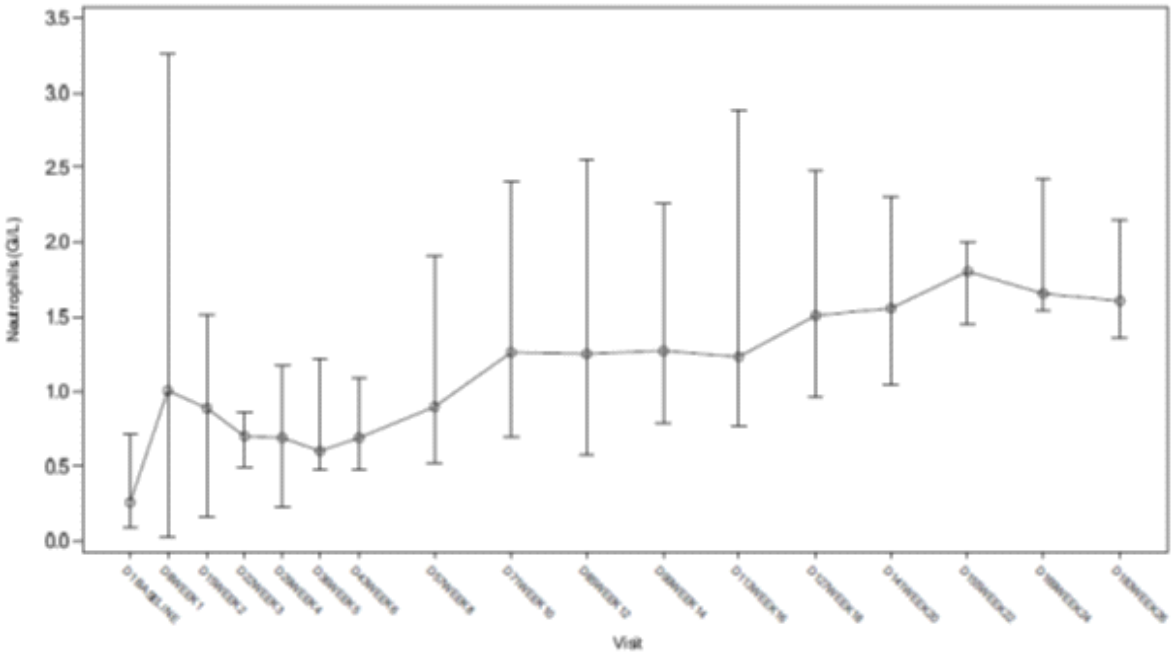
Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Figure 6-1

Figure 3-4　　ヘモグロビン値の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS）



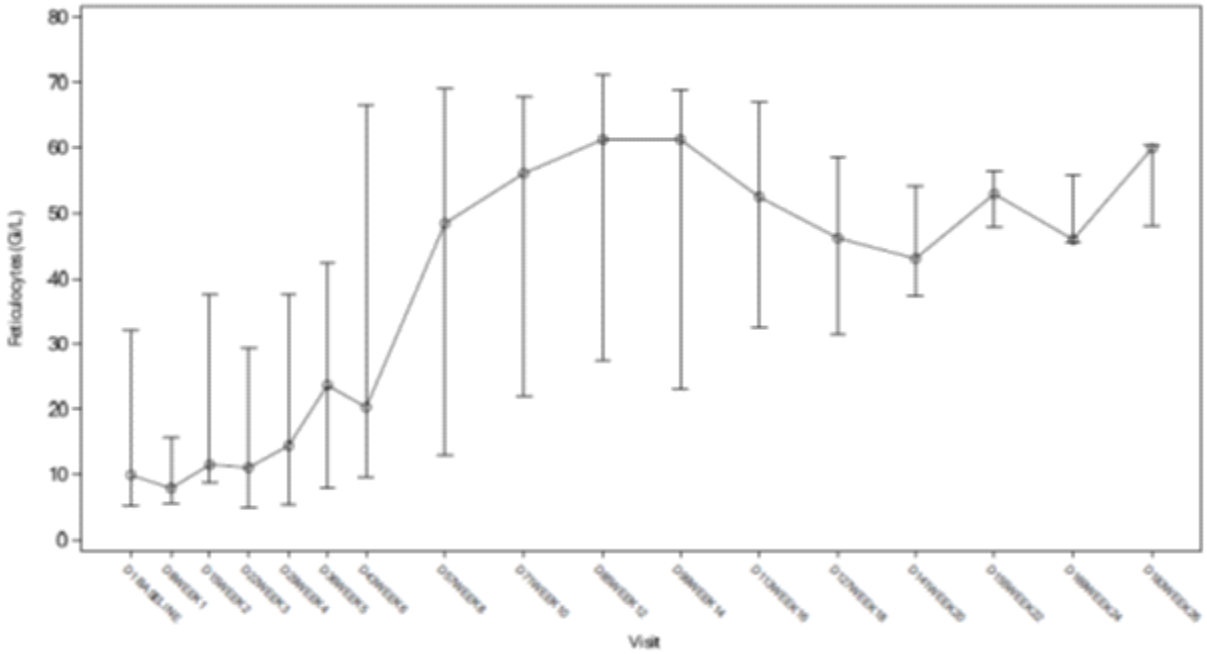
Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Figure 6-2

Figure 3-5　　好中球数の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Figure 6-3

Figure 3-6　　網赤血球数の中央値（四分位範囲）の推移（E1202 試験，FAS）



Source：5.3.5.2-2-E1202 試験-Figure 6-4

3.2.2.2 150 試験（参考）

3.2.2.2.1 奏効率（CR 率，PR 率及び奏効率）

本試験における主要評価項目は治療 6 ヵ月時点の CR 率であり，主要な有効性の副次評価項目は PR 率である。

治療 6 ヵ月時点で評価可能であった 51 名中 15 名（29%，95%CI: 17～44）が CR の基準に達し，43 名（84%）が CR 又は PR の基準に達した。治療 3 ヵ月時点では，59 名中 13 名（22%）が CR の基準に達し，46 名（78%）が CR 又は PR の基準に達した。治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の CR 率，PR 率及び奏効率を Table 3-34 に示す。

データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，治療 3 ヵ月時点で CR の基準を満たした 13 名中 7 名では治療 6 ヵ月時点の評価も可能であり，CR が持続していた。治療 3 ヵ月時点で CR の基準を満たした 2 名（いずれもエルトロンボパグを 3 ヵ月時点で中止するコホート 2 の被験者）は，治療 6 ヵ月時点では PR であった。残り 4 名はデータカットオフ時点で治療 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。

治療 6 ヵ月時点で CR の基準を満たした 8 名は，治療 3 ヵ月時点では PR であった。治療 6 ヵ月時点で CR の基準を満たした 15 名中 13 名は，ベースラインにおいて 3 血球系統ともに SAA の基準に合致していた。

Table 3-34 治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の CR 率，PR 率及び奏効率（150 試験）

	3 Months Eltrombopag + ATG / CsA N = 59 [a)]	6 Months Eltrombopag + ATG / CsA N = 51 [a)]
Hematologic Response, n (%)		
Overall Response	46 (78)	43 (84)
CR	13 (22)	15 (29)
PR	33 (56)	28 (55)
Non-responder	13 (22) [b)]	8 (16) [c)]

Source：5.3.5.2-5-150 試験

a) データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点の評価例数。組み入れられた 63 名中 1 名はエルトロンボパグの投与を受けなかった。3 名は治療 3 ヵ月の評価時期に達しておらず（3 ヵ月時点の評価可能例数は 59 名），8 名が治療 6 ヵ月の評価時期に達していなかった（6 ヵ月時点の評価可能例数は 51 名）。

b) 非奏効例 11 名，治療 3 ヵ月の評価時期までに中止又は死亡した 2 名を含む。

c) 非奏効例 5 名，治療 3 ヵ月の評価時期までに中止又は死亡した 2 名，治療 3 ヵ月時点で PR であったが染色体異常のため治療 3 ヵ月時点で投与を中止した 1 名を含む。

データカットオフ時点で 21 名が治療開始 1 年後の評価が可能であり，奏効率は 62%（CR：7 名，PR：6 名）であった。さらに，7 名が治療開始 2 年後の評価が可能であり，奏効率は 86%（CR：4 名，PR：2 名）であった。

奏効した被験者のうち，18 名は治療 3 ヵ月又は 6 ヵ月以降に再発した。エルトロンボパグの投与中に再発した被験者はいなかった。エルトロンボパグ中止から再発までの期間の中央値（範囲）は 3.8（0.4～9.9）ヵ月であった。

3.2.2.2.2 輸血に対する効果

輸血に対する効果について利用可能な情報はなかった。

3.3 部分集団における結果の比較

国内 2 試験（E1201 試験，E1202 試験）では，主要評価項目（投与 26 週時点の血液学的反応率）について，人口統計学的特性及びその他の特性に関する部分集団解析を実施した。また，E1201 試験では，スクリーニング時点で，AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容していたことから，併用 AA 治療薬，特に CsA 併用例における血液学的反応率についても評価した。

E1201 試験

人口統計学的特性別（性別及び年齢別），ベースラインの血小板数，重症度，前治療歴の有無別の主要評価時点の血液学的反応率の結果を以下に示す[5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-28]。

- 女性：50%（6/12 名），男性：44.4%（4/9 名）
- 65 歳未満：37.5%（6/16 名），65 歳以上：80.0%（4/5 名）
- ベースラインの血小板数 15000/μL 未満：43.8%（7/16 名），15000/μL 以上：60.0%（3/5 名）
- 重症以上： 33.3%（2/6 名），非重症（中等症，やや重症）：53.3%（8/15 名）
- ATG 治療歴あり：25.0%（3/12 名），なし：77.8%（7/9 名）
- 併用 AA 治療薬あり：60.0%（9/15 名），なし：16.7%（1/6 名）

少数例での検討のため明確な結論には至らなかったものの，ATG 治療歴のない被験者及び併用 AA 治療薬のある被験者では血液学的反応率が高くなる傾向が認められた。

併用 AA 治療薬のうち使用頻度が高かった CsA 併用例における血液学的反応率を Table 3-35 に示す。本試験は血球数の改善傾向が認められない場合に限り CsA の併用を許容する試験デザインであったが，投与 26 週時に血液学的反応が得られた 10 名中 6 名は CsA 併用例であり，投与 52 週時に 3 系統の血球改善を認めた 4 名中 3 名が CsA 併用例であった。

Table 3-35 CsA 併用例における血液学的反応率（E1201 試験，FAS，Neoral FAS）

	Concomitant use of ciclosporin		Overall	
	Week 26 N = 8	Week 52 N = 8	Week 26 N = 21	Week 52 N = 21
Hematological response, n (%)				
Meet the response criteria	6 (75.0)	6 (75.0)	10 (47.6)	9 (42.9)
(95% CI) [a)]	(34.9, 96.8)	(34.9, 96.8)	(25.7, 70.2)	(21.8, 66.0)
Response Criteria: Response Due To, n (%)				
Platelets	0	0	0	0
Red Cells	1 (12.5)	1 (12.5)	4 (19.0)	3 (14.3)
Neutrophils	0	0	0	0

	Concomitant use of ciclosporin		Overall	
	Week 26 N = 8	Week 52 N = 8	Week 26 N = 21	Week 52 N = 21
Platelets / Red Cells	2 (25.0)	2 (25.0)	3 (14.3)	2 (9.5)
Platelets / Neutrophils	0	0	0	0
Red Cells / Neutrophils	2 (25.0)	0	2 (9.5)	0
Platelets / Red Cells / Neutrophils	1 (12.5)	3 (37.5)	1 (4.8)	4 (19.0)
Response Criteria Details, n (%) [b]				
Platelet Count	3 (37.5)	5 (62.5)	3 (14.3)	5 (23.8)
Platelet Transfusion	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (9.5)	2 (9.5)
Hemoglobin Level	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (4.8)	1 (4.8)
RBC Transfusion	5 (62.5)	5 (62.5)	9 (42.9)	8 (38.1)
ANC	3 (37.5)	3 (37.5)	3 (14.3)	4 (19.0)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 6-1, Table 6-4, 5.3.5.2-6-E1201 試験-Table 6-1-n, Table 6-4-n

a) 正確な両側 95%CI

b) 1 例で 2 つ以上の基準に合致している場合は，それぞれの基準にカウントした。また非重症例 1 名（JPN/213090/57）が血小板系の 2 つの基準に合致したため，血小板系の血液学的反応が認められた被験者数とは一致しない（5.3.7.1-E1201 試験-Listing 19-n）。

ANC： absolute neutrophil count（好中球絶対数）

E1202 試験

人口統計学的特性別（性別及び年齢別），ベースラインの重症度及び PNH 型血球別の治療 26 週時点の奏効率を Table 3-36 に示す。なお，治療 26 週時点で CR の基準を満たした被験者はなく，奏効した被験者はすべて PR であった（Table 3-28）。

性別による奏効率に大きな違いを認めなかった（奏効例は女性 5/7 名，男性 2/3 名）。65 歳以上が 1 名であったため，年齢別の奏効率の検討には至らなかった。重症度別では，非重症のすべての被験者（3 名：中等症 2 名及びやや重症 1 名）で奏効が得られ，重症例でも 7 名中 4 名（重症例では 2/3 名，最重症例では 2/4 名）に奏効が得られた（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 6, Listing 19-1）。また，PNH 型血球陰性例では 4 名中 3 名（やや重症 1 名，最重症 2 名）に，陽性例では 6 名中 4 名（中等症 2 名，重症 2 名）で奏効が得られており，PNH 型血球の有無にかかわらず奏効が認められた（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 6, Listing 19-1）。

Table 3-36　治療 26 週時点の奏効率（部分集団解析）（E1202 試験，FAS）

	性別		年齢		重症度		PNH 型血球	
	女性	男性	< 65	≥ 65	非重症	重症	陰性	陽性
	N = 7	N = 3	N = 9	N = 1	N = 3	N = 7	N = 4	N = 6
Overall Response (CR + PR), n (%)	5 (71.4)	2 (66.7)	7 (77.8)	0	3 (100)	4 (57.1)	3 (75.0)	4 (66.7)
(95%CI) [a]	(29.0, 96.3)	(9.4, 99.2)	(40.0, 97.2)	(0.0, 97.5)	(29.2, 100.0)	(18.4, 90.1)	(19.4, 99.4)	(22.3, 95.7)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 6-1-1

a) 正確な両側 95%CI

3.4 公表論文としての報告状況

本承認申請後に NEJM に公表された 150 試験の有効性成績を以下に示す（試験の概略は 1.1.1.2.2 項及び 1.2.1.2.2 項を参照）。

本試験には 93 名の重症例（最重症例を含む）が組み入れられ，92 名（コホート 1：30 名，コホート 2：31 名，コホート 3：31 名）にエルトロンボパグが投与された。コホート 1 の 1 名は，染色体異常を認めたためエルトロンボパグは投与されなかった。各コホートの人口統計学的特性及び他の基準値の特性は類似していた（Table 3-37）。

Table 3-37 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（150 試験）

		Cohort 1 (N=30)	Cohort 2 (N=31)	Cohort 3 (N=31)	All (N=92)
Age (years)	median	39	28	29	32
	range	12～72	3～68	11～82	3～82
Age group (years), n (%)	< 18	5 (17)	6 (19)	8 (26)	19 (21)
	18 - 64	20 (67)	23 (74)	18 (58)	61 (66)
	≥ 65	5 (17)	2 (6)	5 (16)	12 (13)
Sex, n (%)	male	16 (53)	17 (55)	17 (55)	50 (54)
	female	14 (47)	14 (45)	14 (45)	42 (46)
GPI-deficient neutrophils, n/total (%)	< 1%	20/28 (71)	18/30 (60)	15/26 (58)	53/84 (63)
	≥ 1%	8/28 (29)	12/30 (40)	11/26 (42)	31/84 (37)
Baseline Laboratory Values, median (range)					
Platelet Counts, /μL		9500 2000-37000	8000 1000-14000	8000 0-27000	9000 0-37000
Neutrophil Counts, /μL		275 0-1380	330 0-900	300 0-1810	310 0-1810
Reticulocytes, /μL		22550 2400-51600	14600 1600-52900	24300 2000-60400	19950 1600-60400
Thrombopoietin, pg/mL		3133 1945-4443	3255 1806-4955	3111 2003-4793	3163 1806-4955

有効性の主要評価項目である治療 6 ヵ月時点の CR 率はコホート 1 で 33%（95%CI: 15～31），コホート 2 で 26%（95%CI: 9～42），コホート 3 で 58%（95%CI: 40～76）であり，エルトロンボパグを Day 1 から開始したコホート 3 で最も高かった。また，各コホートの奏効率は，それぞれ 80%（95%CI: 65～95），87%（95%CI: 75～100），94%（95%CI: 84～103）であった。治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の CR 率，PR 率及び奏効率を Table 3-38 に示す。

Table 3-38 治療 3 ヵ月及び 6 ヵ月時点の CR 率，PR 率及び奏効率（150 試験）

	3 Months Eltrombopag + ATG / CsA	6 Months Eltrombopag + ATG / CsA
Cohort 1		
n	30	30
Response, n (%, [95% CI])		
Overall Response	23 (77, [61-93])	24 (80, [65-95])

	3 Months Eltrombopag + ATG / CsA	6 Months Eltrombopag + ATG / CsA
PR	18 (60, [41-79])	14 (47, [28-66])
CR	5 (17, [3-31])	10 (33, [15-31])
Cohort 2		
n	31	31
Response, n (%, [95% CI])		
Overall Response	24 (77, [62-93])	27 (87, [75-100])
PR	16 (52, [33-70])	19 (61, [43-79])
CR	8 (26, [9-42])	8 (26, [9-42])
Cohort 3		
n	31	31
Response, n (%, [95% CI])		
Overall Response	27 (87, [75-100])	29 (94, [84-103])
PR	12 (39, [21-57])	11 (35, [18-53])
CR	15 (48, [30-67])	18 (58, [40-76])
All		
n	92	92
Response, n (%, [95% CI])		
Overall Response	74 (80, [72-89])	80 (87, [80-94])
PR	46 (50, [40-60])	44 (48, [37-58])
CR	28 (30, [21-40])	36 (39, [29-49])

最重症例（好中球数 200/μL 未満）における反応例 26 名において，好中球数が 500/μL 超に増加するまでの期間の中央値は 48 日（interquartile range, IQR：35～54）であった。また，反応例において，血小板輸血及び赤血球輸血非依存となるまでの期間の中央値は，それぞれ 32 日（IQR: 12～38）及び 39 日（IQR: 10～73）であった。治療後に 92 名中 79 名（86%）で細胞密度が改善した。また，治療後に細胞密度，CD34+細胞数及び造血前駆細胞の頻度が顕著に増加した[Townsley et al. 2017]。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

日本人再生不良性貧血患者におけるエルトロンボパグの推奨用法・用量は，国内 E1201 試験及び E1202 試験の成績に基づき以下のとおり設定した。

用法・用量（案）

既存治療が効果不十分又は不適当な場合

通常，成人には，エルトロンボパグとして初回投与量 25 mg を 1 日 1 回，食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお，血小板数に応じて適宜増減する。また，1 日最大投与量は 100 mg とする。

抗胸腺細胞グロブリンと併用する場合

通常，成人には，エルトロンボパグとして 75 mg を 1 日 1 回，食事の前後 2 時間を避けて空腹時に経口投与する。なお，血小板数に応じて適宜減量する。

4.1 用法・用量の検討

4.1.1 既存治療が効果不十分又は不適当な患者に対するエルトロンボパグの用法・用量

既存治療が効果不十分又は不適当な患者に対するエルトロンボパグの用法・用量は，E1201 試験の成績に基づき設定した。

E1201 試験の用法・用量は，治療抵抗性の SAA 患者を対象とした外国の 154 試験における東アジア人の用法・用量に基づき設定した。154 試験では，東アジア人の用量は非東アジア人の半量（25 mg を 1 日 1 回投与）と設定されていたため，E1201 試験では日本人難治性 AA 患者に対するエルトロンボパグの初回投与量を 25 mg/日と設定し，投与開始後の用量調節は血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ，最大 100 mg まで増量することとした。

AA 等の造血不全症では，エルトロンボパグは骨髄微小環境の造血前駆細胞や造血幹細胞を刺激する必要がある。一方，既承認効能の慢性特発性血小板減少性紫斑病（Idiopathic Thrombocytopenic Purpura，ITP）患者では，エルトロンボパグは巨核球の分化後期（主に巨核球系前駆細胞）に作用する。さらに，ITP 患者では造血機能及び骨髄細胞密度は正常であるのに対し，AA 患者の骨髄は低形成である。以上を踏まえ，AA 患者の治療においては，エルトロンボパグを高用量で使用し，かつ長期間の治療が必要となると考えられた。治療抵抗性の SAA 患者を対象とした外国 154 試験では，ほとんどすべての被験者において 1 日最大投与量である 150 mg まで増量が行われ，当該投与量の忍容性も良好であったことから，治療効果のさらなる向上を期待して日本人患者における 1 日最大投与量を 100 mg（日本人健康成人男性においてエルトロンボパグの忍容性が確認されている最高用量）と設定し，E1201 試験を実施した。その結果，既存治療が効果不十分又は不適当な AA 患者における有効性及び安全性が確認された。

有効性

エルトロンボパグが投与された 21 名中 16 名（76.2%）が投与 26 週時の評価を完了し，うち 10 名（47.6%）が Extension パートに移行した。Extension パートに移行し，投与を継続した 10 名中 8 名（38.1%）がデータカットオフ時点で継続中であった。

- 投与 26 週時点で 47.6%の被験者に 1 系統以上の血球改善が認められた。
- エルトロンボパグの投与継続により血球改善効果はさらに向上し，投与 26 週時点で 2 血球系統の改善であった 4 名が投与 52 週時点では 3 系統が改善した。
- 血液学的反応には持続性が認められ，投与 26 週時点で血液学的反応が認められた被験者における効果持続期間の中央値は 9.12 ヵ月であった。投与 52 週時点までに明らかな再発を認めた被験者はなかった。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 6 名中 5 名（83.3%）で輸血量が減少し，うち 4 名が輸血非依存となった。また，ベースライン時に赤血球輸血依存であった 19 名中 14 名（73.7%）で輸血量が減少し，うち 9 名が輸血非依存となった。ベースライン時に輸

血依存であった被験者において，血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間（中央値）はそれぞれ 68 日及び 41 日であった。

- 3 系統の造血改善（目安として，血小板数 > 50000/μL，ヘモグロビン値 > 10 g/dL，好中球数 > 1000/μL）が 8 週間以上認められ，減量後の投与量でも 8 週間以上効果が持続した場合には休薬することとしていたが，データカットオフ時点までに漸減中止した被験者はいなかった。一方，外国 154 試験では，上記の基準に合致し，5 名がエルトロンボパグを漸減中止し，中央値で 20.6 ヵ月にわたり再発は認められていない。
- ほとんどすべての被験者が 100 mg まで増量され，かつ治療効果も高用量で認められた。

安全性

- 21 名中 20 名で 1 日最大投与量である 100 mg まで増量され，100 mg の投与期間の中央値（範囲）はデータカットオフ時点で 145（7～329）日であった。また，平均 1 日投与量の中央値は 88.6 mg/日であった。
- 投与期間中に比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（8 名，38.1%）であり，次いで肝機能異常及び蕁麻疹（各 3 名，14.3%）の順に高かった。Grade 1 又は 2 の事象が多く，Grade 3 以上の発現頻度は 38.1%（8 名 10 件，Grade 3：7 名 9 件，Grade 4：1 名 1 件）であった。2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の蕁麻疹のみであった。
- データカットオフまでに死亡例は認められていない。投与期間中に重篤な有害事象は 4 名（19.0%）に発現し，その内訳は網膜剥離，腸炎，疼痛，食欲減退（各 1 名，4.8%）であった。2 名以上に発現した事象はなく，いずれの事象もエルトロンボパグの減量又は中止は行われなかった。腸炎及び食欲減退は投与期間中に回復し，網膜剥離及び疼痛はデータカットオフ時点で未回復であった。また，データカットオフ以降，最終被験者のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに，新たに 7 件の重篤な有害事象が 3 名に報告された（いずれも追跡調査中に発現）。事象の内訳は，1 名が細胞遺伝学的異常，1 名が肺炎，菌血症及び細菌性髄膜炎，1 名が栄養障害，くも膜下出血及び脳出血を発現し，うち細胞遺伝学的異常の 1 名がエルトロンボパグと関連ありと判断された。
- 1 名が Grade 3 の肝機能異常（ALT 及び AST 上昇）のためエルトロンボパグの投与が中止された。本事象はエルトロンボパグと関連ありと判断された。
- データカットオフまでに，血栓塞栓症，白内障，MDS 又は急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia，AML）への移行は認められていない。エルトロンボパグ投与開始以降，3 名に染色体異常（それぞれ，トリソミー8，Y 染色体異常，及び 13 番染色体欠失）が検出された。3 名中 1 名が重篤な有害事象として細胞遺伝学的異常（トリソミー8）が報告されたが，最終報告時点では正常核型に回復した。他の 2 名は治験責任（担当）医師により有害事象として判断されなかった。

血依存であった被験者において，血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間（中央値）はそれぞれ 68 日及び 41 日であった。

- 3 系統の造血改善（目安として，血小板数 > 50000/μL，ヘモグロビン値 > 10 g/dL，好中球数 > 1000/μL）が 8 週間以上認められ，減量後の投与量でも 8 週間以上効果が持続した場合には休薬することとしていたが，データカットオフ時点までに漸減中止した被験者はいなかった。一方，外国 154 試験では，上記の基準に合致し，5 名がエルトロンボパグを漸減中止し，中央値で 20.6 ヵ月にわたり再発は認められていない。
- ほとんどすべての被験者が 100 mg まで増量され，かつ治療効果も高用量で認められた。

安全性

- 21 名中 20 名で 1 日最大投与量である 100 mg まで増量され，100 mg の投与期間の中央値（範囲）はデータカットオフ時点で 145（7～329）日であった。また，平均 1 日投与量の中央値は 88.6 mg/日であった。
- 投与期間中に比較的よくみられた有害事象は鼻咽頭炎（8 名，38.1%）であり，次いで肝機能異常及び蕁麻疹（各 3 名，14.3%）の順に高かった。Grade 1 又は 2 の事象が多く，Grade 3 以上の発現頻度は 38.1%（8 名 10 件，Grade 3：7 名 9 件，Grade 4：1 名 1 件）であった。2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は Grade 3 の蕁麻疹のみであった。
- データカットオフまでに死亡例は認められていない。投与期間中に重篤な有害事象は 4 名（19.0%）に発現し，その内訳は網膜剥離，腸炎，疼痛，食欲減退（各 1 名，4.8%）であった。2 名以上に発現した事象はなく，いずれの事象もエルトロンボパグの減量又は中止は行われなかった。腸炎及び食欲減退は投与期間中に回復し，網膜剥離及び疼痛はデータカットオフ時点で未回復であった。また，データカットオフ以降，最終被験者のデータカットオフ（2016 年 3 月 10 日）までに，新たに 7 件の重篤な有害事象が 3 名に報告された（いずれも追跡調査中に発現）。事象の内訳は，1 名が細胞遺伝学的異常，1 名が肺炎，菌血症及び細菌性髄膜炎，1 名が栄養障害，くも膜下出血及び脳出血を発現し，うち細胞遺伝学的異常の 1 名がエルトロンボパグと関連ありと判断された。
- 1 名が Grade 3 の肝機能異常（ALT 及び AST 上昇）のためエルトロンボパグの投与が中止された。本事象はエルトロンボパグと関連ありと判断された。
- データカットオフまでに，血栓塞栓症，白内障，MDS 又は急性骨髄性白血病（acute myelogenous leukemia，AML）への移行は認められていない。エルトロンボパグ投与開始以降，3 名に染色体異常（それぞれ，トリソミー8，Y 染色体異常，及び 13 番染色体欠失）が検出された。3 名中 1 名が重篤な有害事象として細胞遺伝学的異常（トリソミー8）が報告されたが，最終報告時点では正常核型に回復した。他の 2 名は治験責任（担当）医師により有害事象として判断されなかった。

薬物動態

本試験では，エルトロンボパグ 25 mg 投与時の定常状態における薬物動態学的パラメータを算出した。その結果，tmax の中央値は 2 時間であり，Cmax，AUClast 及び AUCtau（=AUC0-24h）の平均は，それぞれ 6410 ng/mL，123000 hr*ng/mL 及び 99200 hr*ng/mL であった。また，定常状態における血漿中トラフ濃度は投与量の増加に伴い増加した。ITP 患者の試験（同適応症の承認申請時に提出した国内 TRA108109 試験）で得られた薬物動態パラメータと比較したところ，両試験で大きな違いはなかった（2.7.2-2.2.1 項, 2.7.2-3.1 項）。

4.1.2 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンと併用する場合のエルトロンボパグの用法・用量

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリンと併用する場合のエルトロンボパグの用法・用量は E1202 試験の成績に基づき設定した。

ATG / CsA の治療開始直後には血小板数が著減するため，血小板数を可能な限り早期に改善することを目的としてエルトロンボパグの初回投与量を高用量に設定する必要がある。

E1202 試験では，未治療の SAA 患者を対象とした外国の 150 試験におけるアジア人の用法・用量（75 mg，1 日 1 回投与）に基づき，日本人未治療 AA 患者に対するエルトロンボパグの初回投与量を 75 mg と設定した。また，投与開始後の用量調節は血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量することとした。なお，E1201 試験では 1 日最大投与量を 100 mg に設定したが，外国 150 試験においてエルトロンボパグ 150 mg とウマ ATG / CsA との併用時のエルトロンボパグの AUC0-τ の幾何平均値（694 μg.h/mL）が他の疾患における Dose-normalized AUC0-τ（ITP 患者：336 μg.h/mL）に比べ高かったことから，E1202 試験の初回投与量は 75 mg とした。

有効性

エルトロンボパグが投与された 10 名中 9 名（90.0%）が治療 26 週時の評価を完了した。9 名は Extension パートに移行し，エルトロンボパグの投与を継続した。

- 治療 26 週時点での奏効率は 70.0%であった。いずれも効果は PR であった。
- 治療 14 週時に 2 名（20.0%）で奏効が得られ，効果は治療 26 週時まで持続した。また，治療 26 週時に奏効が得られた他の 5 名は投与 14 週時に治療効果判定基準には合致しなかったものの，造血の回復傾向（好中球数 > 1000/μL 又は網赤血球数 > 60000/μL）が認められた。
- 輸血等の支持療法の影響を否定できない検査値も一部含まれるものの，血小板数，ヘモグロビン値，好中球数及び網赤血球数の中央値はいずれも治療 14 週時までに改善傾向を示した。
- 治療 26 週までに奏効した 7 名における効果発現までの期間の中央値は 3.75 ヵ月であった。

- 治療 26 週までに奏効した 7 名における効果持続期間の中央値は 2.33 ヵ月であった。治療 26 週時までに再発した被験者はいなかった。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 6 名（75.0%）で輸血量が減少し，そのうち 5 名（62.5%）で輸血非依存となった。また，ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）で輸血非依存となった。

安全性

- 各被験者におけるエルトロンボパグの平均 1 日投与量の中央値は 75.0 mg/日であった。10 名中 3 名が有害事象のためエルトロンボパグの減量又は休薬が行われた。
- 治療期間中に比較的よくみられた有害事象は悪心（6 名，60.0%）であり，次いで浮腫及び発熱（各 4 名，40.0%）の順に高かった。Grade 1 又は 2 の事象が多く， 2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった。
- データカットオフまでに死亡及び重篤な有害事象は認められていない。しかし，心電図 QT 延長のため，治療 19 週時にエルトロンボパグの投与が中止となった 1 名において，追跡期間中に Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現し，重篤な有害事象として報告された。本事象はエルトロンボパグとの関連はなしと判断された。
- 有害事象のため投与中止に至った被験者は心電図 QT 延長が認めた 1 名のみであった。本事象は，エルトロンボパグとの関連性はなしと判断された。
- 肝胆道系の有害事象が 7 名（70.0%）に 10 件発現した。発現率が最も高かった事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び血中ビリルビン増加（各 3 名，30.0%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり，エルトロンボパグ投与後に発現した 6 件（血中ビリルビン増加：2 名 2 件，血中ビリルビン増加，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加：1 名 3 件，血中アルカリホスファターゼ増加：1 名 1 件）のうち，血中ビリルビン増加の 1 件を除く 5 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。残りの 4 件はエルトロンボパグ投与前に発現した事象であった。血中アルカリホスファターゼ増加の 1 件を除き，データカットオフ時点で事象は回復していた。
- 血栓塞栓事象に分類される事象として，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名で認められた。本被験者では血栓症を示唆する他の所見の報告はなく，エルトロンボパグの投与量の調整は行われることなく事象は回復した。事象発現近傍の血小板数は 1000/μL であった。
- データカットオフまでに，白内障，染色体異常，MDS 又は AML への移行は認められていない。

薬物動態

E1202 試験において，エルトロンボパグを 25（n = 1），50（n = 2）及び 75 mg（n = 10）投与時の定常状態における血漿中トラフ濃度の平均値は，それぞれ，6070 ng/mL，20800 ng/mL，21800 ng/mL であった。被験者数が限られているものの，血漿中トラフ濃度の平均値は投与量に依存して増加した。また，E1201 試験及び ITP 患者の試験（同適応症の承認申請時に提出した国内 TRA108109 試験）から得られた薬物動態パラメータに比べ，曝露量が高くなる傾向がみられた（2.7.2-2.2.2 項, 2.7.2-3.1 項）。

5 効果の持続，耐薬性

5.1 効果の持続

5.1.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

5.1.1.1 E1201 試験（評価）

血液学的反応には持続性（エルトロンボパグ 100 mg の曝露期間の最長：329 日）が認められ，投与 26 週時点で血液学的反応が認められた被験者における効果持続期間の中央値は 9.12 ヵ月であった。投与 52 週時までに再発した被験者はなかった。ただし，1 名は投与 52 週時点で赤血球系の基準には合致していたものの，治験責任（分担）医師により効果不十分と判定され，エルトロンボパグの投与が中止された。2 系統以上の血球が改善した被験者では再発は認められなかった。

5.1.1.2 154 試験（参考）

血液学的反応には持続性が認められ（エルトロンボパグ 150 mg の曝露期間の最長：39 ヵ月），効果持続期間の中央値は 12 ヵ月であった。再発した被験者はほとんどなく，2 系統以上の血球が改善した被験者では再発は認められなかった。また，投与 6 ヵ月以降にも再発は認められなかった（5.3.5.2-3-154 試験-6.3 項）。

また，3 系統の造血改善を認めた被験者では，エルトロンボパグの漸減中止後も効果は持続し，フォローアップ期間の中央値は 20.6 ヵ月であった。

5.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

5.1.2.1 E1202 試験（評価）

5.1.2.1.1 26 週解析の成績

少なくとも 1 回 CR 又は PR が認められた 7 名における効果持続期間の中央値（範囲）は 2.33（1.4～3.7）ヵ月であった。データカットオフまでに再発は認められておらず，効果持続期間はデータカットオフまでの最終評価日を用いて集計した。奏効した 7 名は Extension パートに移行

し，エルトロンボパグの投与を継続した。また，血小板数の増加によりエルトロンボパグの投与を中止した 1 名において，中止後も効果の持続が認められた。

5.1.2.1.2 52 週解析の成績

E1202 試験は主要解析である 26 週解析に加えて，各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週時点以前に試験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）をデータカットオフとした 52 週解析を実施した。52 週解析での被験者の内訳，治療 52 週時点の奏効率，CR 率及び PR 率，効果発現までの期間，効果持続期間，並びに輸血に対する評価の結果を以下に示す。

（1）被験者の内訳

52 週解析のデータカットオフ時点で，エルトロンボパグ及び ATG / CsA が投与された 10 名中 6 名が試験治療を継続中であり，4 名が試験治療を中止していた（追跡期間中 2 名，追跡期間終了 2 名）（Table 5-1）。

治療 26 週以降も試験治療を継続した 9 名のうち，Extension パートで試験を中止した被験者は 3 名であり，いずれも中止理由は効果不十分であった。3 名中 2 名は治療 26 週時点で PR の基準に達しなかったものの血液学的な改善傾向を認め，投与を継続した被験者であった。他の 1 名［JPN/215602/111（重症，PNH 型血球陽性）］は，血小板の増加により治験実施計画書の用量調節基準に従い Day 142 よりエルトロンボパグを休薬中であったが，血小板の減少を認め，Day 282 よりエルトロンボパグの投与を再開した被験者である。本被験者は，投与再開後，治験実施計画書の用量調節基準に従い 75 mg まで用量を増加したが，治療効果に改善が認められず，Day 355 に効果不十分によりエルトロンボパグの投与を中止した（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 6，5.3.5.2-8-E1202 試験- Listing 17-1, Listing 19-1, Listing 19-2）。

Table 5-1　被験者の内訳（E1202 試験，SP，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%)
Status	
Ongoing [a)]	8 (80.0)
Withdrawn [b)]	2 (20.0)
Primary reason for withdrawal [c)]	
Lack of efficacy	1 (10.0)
Subject reached protocol-defined withdrawal criteria	1 (10.0)
Investigational Status	
Still on eltrombopag	6 (60.0)
Discontinued eltrombopag	4 (40.0)
Primary reason for discontinuation [c)]	
Lack of efficacy	3 (30.0)

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%)
Subject reached protocol-defined withdrawal criteria	1 (10.0)

Source：5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 5-2-2，Table 5-3

a) データカットオフ時点で本試験を継続中（追跡期間中を含む）の被験者。

b) データカットオフ時点で本試験を中止していた被験者。

c) 中止理由は代表的な理由（1 つ）のみ選択された。

（2）治療 52 週時点の奏効率，CR 率及び PR 率

治療 52 週時点の奏効率（95%CI）は 60.0%（26.2～87.8）であった（Table 5-2）。治療 26 週時点で PR が得られた 7 名中 6 名は，Extension パート移行後に血小板の増加又は 3 血球系統の持続的な改善により治験実施計画書の用量調節基準に従いエルトロンボパグを休薬し，治療 52 週時点でも休薬中であったが，PR が持続した。他の 1 名［JPN/215602/111（重症，PNH 型血球陽性）］は Extension パート移行後に再発を認め，治療 52 週前に試験治療を中止した（5.3.5.2-2-E1202 試験-Listing 6，5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 17-1，Listing 19-1）。

Table 5-2　治療 52 週時点の奏効率（E1202 試験，FAS，52 週解析）

	Eltrombopag+ATG/CsA N=10
Overall response-n (%)	
CR+PR	6 (60.0)
(95% CI) [a)]	(26.2, 87.8)
Response-n (%)	
CR	0
(95% CI) [a)]	(0.0, 30.8)
PR	6 (60.0)
(95% CI) [a)]	(26.2, 87.8)

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 6-2-1

a) 正確な両側 95%CI

（3）効果発現までの期間

52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回 PR 又は CR の基準を満たした被験者は 7 名であり，これらの被験者における ATG の投与開始から効果発現までの期間の中央値（範囲）は 3.75（2.5～4.8）ヵ月であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 6-5）。なお，Extension パートで新たに PR 又は CR の基準を満たした被験者はおらず，効果発現までの期間は 26 週解析の結果と同一であった。

（4）効果持続期間

52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回 PR 又は CR の基準を満たした被験者（7 名）における効果持続期間の中央値（範囲）は 8.31（6.0～9.5）ヵ月であった（5.3.5.2-8-E1202 試

験-Table 6-6）。52 週解析のデータカットオフ時点において 6 名で PR が持続しており，効果持続期間はデータカットオフ時点における最終評価日を用いて集計した。また，Extension パート移行後に 1 名に再発（奏効した後に無効となった被験者）を認めた。

（5）輸血に対する評価

血小板輸血

血小板輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 5-3 に示す。

ベースライン時点で血小板輸血依存であった 8 名中 5 名（62.5%）が 52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回，血小板輸血非依存となった。5 名中 4 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していたが，残り 1 名（JPN/215602/111）は Day 329（治療 47 週時点）で血小板輸血を再開した（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 19-1）。

ベースライン時に輸血非依存であった 2 名では，治療開始後に血小板輸血を要したが，治療 10 週時点には輸血非依存状態に回復し，治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 19-1）。

Table 5-3　血小板輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	8 (80.0)	5 (62.5)	3 (37.5)
Transfusion independence, n (%)	2 (20.0)	2 (100)	0

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 6-7

血小板輸血非依存とは，治療開始後に少なくとも 28 日間（4 週間）血小板輸血を実施しなかった状態と定義した。

赤血球輸血

赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移を Table 5-4 に示す。

ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名（66.7%）は 52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回，輸血非依存状態となった。4 名中 3 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していたが，残り 1 名（JPN/216417/116）は Extension パート移行後に効果不十分と判断され，赤血球輸血が再開された。なお，本被験者は治療 26 週時点に PR の基準に達しなかったものの血球数の改善傾向を認め，投与を継続した被験者であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 19-1）。

ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 4 名は ATG / CsA 投与後に赤血球輸血を要したが，治療 20 週時点までに輸血非依存状態に回復し，うち 3 名は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 4 名中 1 名（JPN/215602/111）はヘ

モグロビン値の低下を認め，Day 323（治療 46 週時点）で赤血球輸血依存を再開した（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 19-1，Listing 19-2）。

Table 5-4 赤血球輸血依存／非依存の被験者の推移（E1202 試験，FAS，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	Eltrombopag + ATG / CsA N = 10	
		Post-baseline transfusion independence	
	Baseline	Achieved	Not-achieved
Transfusion dependence, n (%)	6 (60.0)	4 (66.7)	2 (33.3)
Transfusion independence, n (%)	4 (40.0)	4 (100)	0

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 6-8

赤血球輸血非依存とは，治療開始後に少なくとも 56 日間（8 週間）赤血球輸血を実施しなかった状態と定義した。

5.1.2.2 150 試験（参考）

データカットオフ時点で，治療 3 ヵ月時点に CR の基準を満たした 13 名中 7 名が治療 6 ヵ月時点の評価も可能であり，CR が持続していた。ただし，治療 3 ヵ月時点で CR の基準を満たした 2 名（いずれもエルトロンボパグを 3 ヵ月時点で中止するコホート 2 の被験者）は，治療 6 ヵ月時点では PR であった。残り 4 名はデータカットオフ時点で治療 6 ヵ月の評価時期に達していなかった。

データカットオフ時点で，21 名が治療開始 1 年後の評価が可能であり，奏効率は 62%（CR：7 名，PR：6 名）であった。さらに，7 名が治療開始 2 年後の評価が可能であり，奏効率は 86%（CR：4 名，PR：2 名）であった。

奏効した被験者のうち，18 名は治療 3 ヵ月又は 6 ヵ月以降に再発した。エルトロンボパグの投与中に再発した被験者はいなかった。エルトロンボパグ中止から再発までの期間の中央値（範囲）は 3.8（0.4～9.9）ヵ月であった。

5.2 有効性に関する離脱症状及び反跳現象

E1201 試験，E1202 試験及び 154 試験では，血小板数の増加又は 3 系統の造血改善によりエルトロンボパグの投与を漸減中止した被験者において，再発は報告されていない。

2.7.4 臨床的安全性

目　次

目　次 2
表 一 覧 4
図 一 覧 6
略号一覧 7
用語の定義一覧 8
1 医薬品への曝露 9
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 9
1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観 9
1.1.2 安全性の評価方法 13
1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け 18
1.2 全般的な曝露状況 19
1.2.1 被験者の内訳 19
1.2.2 総合的な曝露の程度 23
1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 26
1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性 26
1.3.2 併用薬又は併用療法 32
2 有害事象 33
2.1 再生不良性貧血患者における有害事象の解析 33
2.1.1 比較的よくみられる有害事象 35
2.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用） 41
2.1.3 死亡 49
2.1.4 その他の重篤な有害事象 51
2.1.5 投与中止に至った有害事象 56
2.1.6 減量又は休薬に至った有害事象 57
2.1.7 器官別又は症候群別有害事象（臨床的に注目すべき有害事象）の解析 59
2.2 健康被験者における有害事象の解析 69
2.2.1 比較的よくみられる有害事象 70
2.2.2 死亡 72
2.2.3 その他の重篤な有害事象 72
2.2.4 その他の重要な有害事象 72
2.2.5 臨床検査値の評価 72
2.2.6 バイタルサイン 72
2.2.7 心電図 72
2.3 個別有害事象の文章による説明 72

3 臨床検査値の評価 73
3.1 血液学的検査 73
3.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験 73
3.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 75
3.2 血液生化学的検査 76
3.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験 76
3.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 81
3.3 骨髄線維化 85
3.3.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験 85
3.3.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 86
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 87
4.1 バイタルサイン 87
4.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験 87
4.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 87
4.2 心電図 87
4.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験 87
4.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験 87
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 88
5.1 内因性要因 88
5.1.1 年齢 88
5.1.2 性別 88
5.1.3 CsA の併用 89
5.1.4 重症度 89
5.2 外因性要因 89
5.3 薬物相互作用 89
5.4 妊娠及び授乳時の使用 89
5.5 過量投与 91
5.6 薬物乱用 91
5.7 離脱症状及び反跳現象 91
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 92
5.9 E1202 試験 52 週解析 92
5.9.1 全般的な曝露状況 92
5.9.2 有害事象 94
5.9.3 臨床検査値の評価 102
5.9.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目 103
6 市販後データ 104
6.1 公表論文 104

6.2 進行中の試験 104
6.3 市販後の経験 104
6.3.1 推定患者数 105
6.3.2 外国での医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）の概要 105
6.3.3 PSUR の要約 105
7 付録 106

表 一 覧

Table 1-1 安全性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料，参考資料） 9
Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約 13
Table 1-3 各試験の MedDRA version 15
Table 1-4 臨床検査項目一覧（E1201 試験） 16
Table 1-5 臨床検査項目一覧（E1202 試験） 16
Table 1-6 臨床検査項目一覧（154 試験） 17
Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧 18
Table 1-8 被験者の内訳（E1201 試験，SP） 19
Table 1-9 被験者の内訳（154 試験） 20
Table 1-10 被験者の内訳（133 試験） 21
Table 1-11 被験者の内訳（E1202 試験，SP） 21
Table 1-12 被験者の内訳（150 試験） 22
Table 1-13 治験薬の曝露状況 （E1201 試験，SP） 23
Table 1-14 治験薬の曝露状況（154 試験，SP） 24
Table 1-15 エルトロンボパグの曝露状況（E1202 試験，SP） 25
Table 1-16 CsA の曝露状況（E1202 試験，SP） 26
Table 1-17 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1201 試験，SP） 27
Table 1-18 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（154 試験，SP ） 28
Table 1-19 ベースラインの血液学的パラメータ（133 試験，SP） 30
Table 1-20 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1202 試験，SP） 30
Table 1-21 ベースライン時の血液学的パラメータ（150 試験，SP） 31
Table 2-1 有害事象の概要（E1201 試験，SP） 33
Table 2-2 有害事象の概要（154 試験，SP） 34
Table 2-3 有害事象の概要（133 試験，SP） 34
Table 2-4 有害事象の概要（E1202 試験，SP） 35
Table 2-5 有害事象の概要（150 試験，SP） 35
Table 2-6 投与期間中の SOC 別の有害事象（E1201 試験，SP） 36
Table 2-7 投与期間中の PT 別の有害事象： All grades で 2 名以上あるいは Grade 3/4 で 1 名以上（E1201 試験，SP） 36

Table 2-8 投与期間中の SOC 別の有害事象（154 試験，SP） 38
Table 2-9 投与期間中の PT 別の有害事象： 発現率 10%以上（154 試験，SP） 38
Table 2-10 治療期間中の SOC 別の有害事象（E1202 試験，SP） 39
Table 2-11 治療期間中の PT 別の有害事象：All grades で 2 名以上又は Grade 3/4 で 1 名以上（E1202 試験，SP） 40
Table 2-12 投与期間中の PT 別の副作用（E1201 試験，SP） 41
Table 2-13 投与期間中の PT 別の副作用：発現率 10%以上（154 試験，SP） 42
Table 2-14 治療期間中の PT 別の副作用（E1202 試験，SP） 43
Table 2-15 投与時期別の有害事象発現率（E1201 試験，SP） 43
Table 2-16 治療時期別の有害事象発現率（E1202 試験，SP） 46
Table 2-17 死亡した被験者の一覧（154 試験，SP） 49
Table 2-18 投与期間中の重篤な有害事象（E1201 試験，SP） 51
Table 2-19 重篤な有害事象一覧（E1201 試験，SP） 52
Table 2-20 投与期間中の重篤な有害事象（154 試験，SP） 52
Table 2-21 重篤な有害事象一覧（154 試験，SP） 53
Table 2-22 重篤な有害事象一覧（133 試験） 54
Table 2-23 重篤な有害事象一覧（150 試験） 55
Table 2-24 投与中止に至った有害事象一覧（154 試験，SP） 57
Table 2-25 減量又は休薬に至った有害事象（E1201 試験，SP） 58
Table 2-26 減量又は休薬に至った有害事象（154 試験，SP） 58
Table 2-27 減量又は休薬に至った有害事象（E1202 試験，SP） 59
Table 2-28 投与期間中の肝胆道系事象の発現率（E1201 試験，SP） 60
Table 2-29 投与期間中の肝胆道系の臨床検査値異常（E1201 試験，SP） 61
Table 2-30 投与期間中の肝胆道系の臨床検査値異常（154 試験，SP） 62
Table 2-31 治療期間中の肝胆道系事象の発現率（E1202 試験，SP） 63
Table 2-32 治療期間中の肝胆道系の臨床検査値異常（E1202 試験，SP） 63
Table 2-33 有害事象（583 試験，All treated population） 70
Table 2-34 治験薬と関連ありと判断された有害事象（583 試験，All treated population） 71
Table 3-1 血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化（E1201 試験，SP） 73
Table 3-2 血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化（154 試験，SP） 74
Table 3-3 血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化（E1202 試験，SP） 75
Table 3-4 血液生化学的検査のベースラインからの Grade の変化（E1201 試験，SP） 76

Table 3-5 血液生化学的検査のベースラインからの Grade の変化（154 試験，SP） 80
Table 3-6 血液生化学的検査のベースラインからの Grade の変化（E1202 試験，SP） 81
Table 5-1 エルトロンボパグの曝露状況（E1202 試験，SP，52 週解析） 92
Table 5-2 CsA の曝露状況（E1202 試験，SP，52 週解析） 93
Table 5-3 治療期間中の有害事象の概要（E1202 試験，SP，52 週解析） 94
Table 5-4 治療期間中の PT 別の有害事象：All grades で 2 名以上又は Grade 3/4 で 1 名以上（E1202 試験，SP，52 週解析） 95
Table 5-5 治療時期別の有害事象発現率（E1202 試験，SP，52 週解析） 96
Table 5-6 重篤な有害事象一覧（E1202 試験，SP，52 週解析） 100
Table 7-1 臨床的に注目すべき有害事象の定義（E1201 試験，E1202 試験） 106
Table 7-2 薬物性肝障害の基準 106

図 一 覧

Figure 3-1 ベースラインと最大値の scatter plot：ALT（E1201 試験，SP） 78
Figure 3-2 ベースラインと最大値の scatter plot ：AST（E1201 試験，SP） 78
Figure 3-3 ベースラインと最大値の scatter plot：総ビリルビン（E1201 試験，SP） 79
Figure 3-4 ベースラインと最大値の scatter plot：血清クレアチニン（E1201 試験，SP） 79
Figure 3-5 ベースラインと最大値の scatter plot：ALT（E1202 試験，SP） 83
Figure 3-6 ベースラインと最大値の scatter plot : AST（E1202 試験，SP） 84
Figure 3-7 ベースラインと最大値の scatter plot : 総ビリルビン（E1202 試験，SP） 84
Figure 3-8 ベースラインと最大値の scatter plot : 血清クレアチニン（E1202 試験，SP） 85

略号一覧

略号	略していない表現 (英)	略していない表現 (日)
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
AML	acute myeloid leukemia	急性骨髄性白血病
ALP	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANC	absolute neutrophil count	好中球絶対数
APTT	activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATG	anti-thymocyte globulin	抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン
AUCinf	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積（0～無限大）
Cmax	maximal drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DILI	Drug-Induced Liver Injury	薬物性肝障害
ECS	European Consensus Scale	―
PT/INR	international normalised ratio for prothrombin time	国際標準化プロトロンビン時間比
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	慢性特発性血小板減少性紫斑病
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCI	National Cancer Institute	―
NEJM	The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE	―
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute	国立心肺血液研究所血液部門
NIH	National Institutes of Health	米国国立衛生研究所
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QT	QT interval	QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate according to Fridericia’s formula	―
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SAA	severe aplastic anemia	重症再生不良性貧血
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
SP	safety population	安全性解析対象集団
TPO	Thrombopoietin	トロンボポエチン
UGT	uridine glucuronic acid transferase	UDP-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit normal	基準値上限

用語の定義一覧

用語	定義
試験の表記方法	本書では，治験実施計画書番号について，以下のとおり省略記載とした。 例） CETB115E1201 試験→E1201 試験

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性に関する臨床試験及び情報源の概観

本書では，再生不良性貧血（aplastic anemia，AA）患者に対するエルトロンボパグ　オラミン（以下，エルトロンボパグ）の安全性の成績を示す。安全性の評価にあたっては，国内で実施した 2 試験［CETB115E1201 試験（E1201 試験），CETB115E1202 試験（E1202 試験）］を評価資料，外国で実施された医師主導試験 3 試験［NIH 09-H-0154（ELT112523）試験（154 試験），NIH 13-H-0133（ELT116826）試験（133 試験），NIH 12-H-0150（ELT116643）試験（150 試験）］を参考資料とした。なお，E1202 試験については，主要解析である 26 週解析の成績に加え，52 週解析の成績を 5.9 項に要約した。また，外国 2 試験（133 試験及び 150 試験）は継続中であり，本書では利用可能な成績を要約した Short study summary に基づくデータカットオフ時点までの成績について記載した。また，外国で実施された臨床薬理試験［RAD201583 試験（583 試験）］の安全性の成績も記載した。

安全性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料，参考資料）を Table 1-1 に示す。

Table 1-1　安全性評価に使用した臨床試験の一覧（評価資料，参考資料）

地域	試験番号	試験デザイン	対象患者	初回投与量 用量調整幅	併用薬	投与期間	被験者数 c)	資料区分
国内	E1201	第 II/III 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 多施設	難治性 a)の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	25 mg 25～100 mg	なし b)	6 ヵ月 継続投与可	21	評価
	E1202	第 II/III 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 多施設	未治療の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）	75 mg 12.5～75 mg	ウサギ ATG / CsA	6 ヵ月 継続投与可	10	評価
外国	154	第 II 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 単施設	治療抵抗性の SAA 患者（12 歳以上）	50 mg 50～150 mg 人種によって調整	なし	4 ヵ月 継続投与可	43	参考
	133	第 II 相 オープンラベル 非ランダム化 単群 単施設	治療抵抗性の SAA 患者（2 歳以上）	150 mg 調整なし 年齢，人種によって調整	なし	6 ヵ月 継続投与可	28/60	参考
	150	第 I/II 相 オープンラベル 非ランダム化	未治療の SAA 患者（2 歳以上）	150 mg 25～150 mg 年齢，人種	ウマ ATG / CsA	コホート 1 Day 14～6 ヵ月 コホート 2	62/93	参考

地域	試験番号	試験デザイン	対象患者	初回投与量 用量調整幅	併用薬	投与期間	被験者数 c)	資料区分
		単群 単施設		によって調整		Day 14～3ヵ月 コホート3 Day 1～6ヵ月		
	583	第I相 オープンラベル ランダム化 3期クロスオーバー 単施設	健康成人	50 mg	CsA	エルトロンボパグ単剤及びCsA（200 mg, 600 mg）との単回併用投与	39	評価

154試験，133試験，150試験はNHLBI/NIH（National Heart, Lung and Blood Institute/ National Institutes of Health）により実施された医師主導試験であり，GSK（GlaxoSmithKline）社が支援した。

データカットオフ：E1201試験（各被験者の投与52週時点），E1202試験［各被験者の投与26週時点（26週解析），各被験者の投与52週時点（52週解析）］，154試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），133試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日），150試験（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

AA：再生不良性貧血（aplastic anemia），SAA：重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia），ATG：抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin），CsA：シクロスポリン（ciclosporin）

a) 難治性：ATGに治療抵抗性又は再発，若しくはATG治療が受けられない患者

b) スクリーニング時点で，AA治療薬であるCsA及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数に改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。

c) E1201試験，E1202試験，154試験及び583試験は安全性評価例数，133試験及び150試験は登録例数／目標症例数を示す。

1.1.1.1 評価・参考資料の概略

1.1.1.1.1 難治性再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201試験（評価）

本試験は，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）に治療抵抗性又は再発，若しくはATG治療が受けられない中等症以上のAA患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，オープンラベル，非ランダム化，単群，第II/III相試験である。

スクリーニング時点で，AA治療薬としてシクロスポリン（ciclosporin，CsA）及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数の改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。ただし，投与26週の効果判定終了まではAA治療薬の増量及び中止後の再投与を禁止とした。

エルトロンボパグの初回投与量は25 mg/日とし，血小板数に応じて最大100 mg/日まで，2週間ごとに25 mgずつ増量した。投与3ヵ月（13週）時点で血液学的反応が認められた場合又は血球数に改善傾向が認められた場合にはエルトロンボパグを継続投与した。投与6ヵ月（26週）時点で血液学的反応が認められた被験者はExtensionパートに移行できることとした。

Extensionパートでは，3系統の造血改善（輸血非依存下で血小板数 > 50000/μL，輸血非依存下でヘモグロビン値 > 10 g/dL，及び好中球数 > 1000/μL）が8週間以上持続した場合はエルトロン

ボパグを半量に減量し，減量後の投与量で 8 週間経過後も上記の造血改善が維持された場合はエルトロンボパグをいったん中止することとした。減量後に血算値が低下し，血小板数 < 30000/μL，ヘモグロビン値 < 9 g/dL，又は好中球数 < 500/μL のいずれかの基準に合致した場合には 1 日最大投与量の 100 mg を超えない範囲内で再増量を可能とした。 また，中止後に血算値が上記の基準まで低下した場合は，エルトロンボパグを再開することを可とした。

エルトロンボパグを完全に中止した被験者では，投与中止後 1，2，3，4 及び 26 週時に追跡調査を実施した。

154 試験（参考）

本試験は，ATG / CsA に治療抵抗性の 12 歳以上の重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia, SAA）患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，オープンラベル，単施設，非ランダム化，単群，第 II 相試験である。本試験は，米国国立衛生研究所（National Institutes of Health，NIH）により実施された。本書では，エルトロンボパグが投与された 43 名の安全性解析集団について評価した結果を記載した。

エルトロンボパグの初回投与量は 50 mg/日（東アジア人では 25 mg/日）とし，血小板数に応じて最大 150 mg/日（東アジア人では 75 mg/日）まで，2 週間ごとに 25 mg ずつ増量した。投与 12 週時点で血液学的反応が認められた被験者はエルトロンボパグを 4 週間追加投与し，効果が持続した被験者は Extension パートへ移行できることとし，その後 3 ヵ月ごとに調査を継続した。

133 試験（参考）

本試験は，2 歳以上の免疫抑制療法に抵抗性の SAA 患者に対してエルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，NIH により実施されたオープンラベル，単施設，非ランダム化，単群，第 II 相試験である。

エルトロンボパグの初回投与量は 150 mg/日とした（東アジア人及び小児患者では投与量を調整，詳細は 5.3.5.2-4-133 試験参照）。投与 24 週時点で効果を認めた被験者は Extension パートに移行し，エルトロンボパグの投与を継続できることとした。

1.1.1.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

本試験は，未治療の中等症以上の AA 患者に対してエルトロンボパグとウサギ ATG / CsA（以下，ATG / CsA）を併用投与した際の有効性及び安全性を評価する，オープンラベル，非ランダム化，単群，第 II/III 相試験である。

ウサギ ATG 及び CsA の用法・用量は各添付文書に従うこととした。エルトロンボパグの初回投与量は 75 mg/日とし，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg ずつ減量した。最小用量は 12.5 mg/日とした。エルトロンボパグによる肝毒性と ATG / CsA による肝毒性との重複を避けるため，エルトロンボパグは Day 15 から開始した。また，エルトロンボパグ 投与開始日の延期は

担当医師の臨床的判断に基づき，2 週間を限度として許容された。治療 6 ヵ月（26 週）時点で血球改善効果が認められ（no Response 以外），かつ治験担当医師により投与継続が適切と判断された被験者は Extension パートへ移行できることとした。

Extension パートでは， 3 系統の造血改善（輸血非依存下で血小板数 > 50000/μL，輸血非依存下でヘモグロビン値 > 10 g/dL，及び好中球数 > 1000/μL）が 8 週間を超えて認められた場合はエルトロンボパグを半量に減量し，減量後の投与量で 8 週間経過後も上記の造血改善が維持された場合はエルトロンボパグをいったん中止することとした。減量後に血算値が低下し，血小板数 < 30000/μL，ヘモグロビン値 < 9 g/dL，又は好中球数 < 500/μL のいずれかの基準に合致した場合には 1 日最大投与量の 75 mg を超えない範囲内で再増量を可能とした。 また，中止後に血算値が上記の基準まで低下した場合は エルトロンボパグを再開することを可とした。

エルトロンボパグを完全に中止した被験者では，投与中止後 1，2，3，4 及び 26 週時に追跡調査を実施した。

150 試験（参考）

本試験は，2 歳以上の未治療の SAA 患者に対してエルトロンボパグとウマ ATG / CsA を併用投与した際の有効性及び安全性を評価する，NIH により実施されたオープンラベル，単施設，単群，第 I/II 相試験である。 コホート 1 （エルトロンボパグを Day 14 から 6 ヵ月まで投与），コホート 2（エルトロンボパグを Day 14 から 3 ヵ月まで投与）及びコホート 3（エルトロンボパグを Day 1 から 6 ヵ月間投与）の 3 コホートからなる試験であった。

エルトロンボパグの初回投与量は被験者の年齢及び人種によって調整した。12 歳以上では，初回投与量を 150 mg/日（東アジア人では 75 mg/日）とし，ウマ ATG / CsA は NIH の標準治療に従って投与された。また，患者報告アウトカムは ベースライン，治療 3 ヵ月，6 ヵ月，その後 1 年ごとに 5 年間収集した。

1.1.1.1.3 その他の情報源

本承認申請後に The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE（NEJM）に公表された 150 試験の安全性成績を 6.1 項に示す。また，当該公表論文は第 5 部に添付した。

1.1.1.2 臨床薬理試験の概略

583 試験（評価）

本試験は，健康成人を対象とした第 I 相，オープンラベル，ランダム化，3 期クロスオーバー試験である。被験者は投与順序 1（D0，D1，D2），投与順序 2（D1，D0，D2），投与順序 3（D1，D2，D0）のいずれかに無作為に割り付けられた。

- D0：エルトロンボパグ 50 mg
- D1：エルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg の併用
- D2：エルトロンボパグ 50 mg と CsA 600 mg の併用

各投与期の間に 3～10 日間のウォッシュアウト期間をおいて，割り付けられた投与順に D0, D1, D2 の単回投与を行った。

1.1.1.3 安全性に関するその他の情報源

安全性に関するその他の情報源の要約を Table 1-2 に示す。

本書では，エルトロンボパグの定期的安全性最新報告（PSUR）を 6 項で要約した。

Table 1-2 安全性に関するその他の情報源の要約

項目	報告日	評価期間	添付資料番号
定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）	2015 年 11 月 23 日	2014 年 10 月 1 日～2015 年 9 月 30 日	5.3.6-1
PSUR	2016 年 11 月 17 日	2015 年 10 月 1 日～2016 年 9 月 30 日	5.3.6-2

1.1.2 安全性の評価方法

本項では，国内 2 試験（E1201 試験，E1202 試験）及び外国 154 試験の安全性の評価方法を示す。その他の臨床試験における安全性評価項目及び評価方法の詳細は「2.7.6 個々の試験のまとめ」及び第 5 部に添付した試験総括報告書又は Short study summary に示す。

1.1.2.1 安全性解析対象集団

いずれの試験も，安全性解析対象集団（safety population，SP）は「エルトロンボパグを少なくとも 1 回投与された被験者」とした。なお，E1202 試験において，ATG / CsA が投与されたが，エルトロンボパグが投与されなかった被験者の安全性データは集計には含めなかった。

1.1.2.2 安全性の評価項目

1.1.2.2.1 有害事象

有害事象の定義

治験薬との関連にかかわらず，「治験薬投与開始後に起こるあらゆる好ましくない徴候，症状，又は医療上の状態の発現又は悪化」を有害事象と定義した。

有害事象の収集方法

治験責任医師又は治験分担医師は，被験者の自発報告，問診及び各種検査（臨床検査，バイタルサイン，心電図等）により有害事象の情報を収集した。

有害事象の判定基準

1）重症度

国内試験では，米国国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版を用いて有害事象の重症度を評価した。NCI-CTCAE では Grade 1～5 を以下のとおり定義しており，有害事象ごとの基準が個別に設定されている。

Grade 1：軽度
Grade 2：中等度
Grade 3：高度
Grade 4：生命を脅かす又は活動不能とする有害事象
Grade 5：有害事象による死亡

外国試験（154 試験）では， Mild，Moderate，Severe，Life-threatening の 4 段階で有害事象の重症度を評価する計画であった。しかし，NIH の原資料では大部分の有害事象について重症度の記載がなかったため，有害事象の重症度別集計は実施できなかった。

2）治験薬との関連性

国内試験では，治験薬との関連は 2 段階（治験薬の投与により本事象が引き起こされたと考えられる合理的な可能性はありますか：Yes／No ）で判定した。「合理的な可能性がある」とは治験薬との因果関係を否定できないという結論ではなく，因果関係を示唆する事実／証拠又は論拠があることを意味する。「Yes」と判定された有害事象を副作用とした。

外国試験（154 試験）では，治験薬との関連は 5 段階（not relatred, unlikely, possibly, probably, defenitely）で判断した。「possibly，probably，definitely」と判定された有害事象を副作用とした。

3）重篤性

以下の 5 つの基準のいずれかに該当する有害事象を「重篤な有害事象」として定義した（6，7 は国内試験のみ）。

1. 死に至るもの又は生命を脅かすもの
2. 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
3. 永続的又は著明な障害・機能不全に陥るもの
4. 先天的異常を来すもの
5. その他の医学的に重要な状態
6. 高ビリルビン血症を伴う薬物性肝障害の基準に合致した場合［ALT が基準値上限（ULN）の 3 倍以上かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍以上（直接ビリルビンが 35%超），又は国際標準化プロトロンビン時間比（INR）が測定されている場合には ALT が ULN の 3 倍以上かつ INR が 1.5 超と定義］（Hy's Law）（INR の測定は必須ではなく， INR の基準は抗凝固薬投与中の患者には該当しない）
7. MDS（myelodysplastic syndrome，骨髄異形成症候群）又は AML（acute myeloid leukemia，急性骨髄性白血病）と診断された場合

使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化に際し ICH 国際医薬用語集（medical dictionary for regulatory activities，MedDRA）を使用した。また，有害事象の日本語への翻訳には，標準化に使用した辞書に対応する MedDRA 日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）を使用した。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）を記載した。各試験の MedDRA version を Table 1-3 に示す。

Table 1-3　　各試験の MedDRA version

試験番号	データカットオフ	MedDRA version
E1201 試験	各被験者の投与 52 週時点（最終登録被験者のデータカットオフは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	18.1
E1202 試験	各被験者の投与 26 週時点（最終登録被験者のデータカットオフは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	19.0
	各被験者の投与 52 週時点（最終登録被験者のデータカットオフは 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	19.1
154 試験	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	16.1
133 試験 a)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	記載なし
150 試験 a)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	記載なし
583 試験	最終報告書のためデータカットオフ日なし	17.1

a) 133 試験及び 150 試験では，short sutudy summary に MedDRA に関する記載がなかった。このため，本書ではこれら 2 試験における 有害事象の日本語への翻訳は MedDRA/J version 18.1 を使用した。

重要な有害事象

「治験薬の投与中止に至った有害事象」及び「治験薬の休薬又は減量に至った有害事象」をその他の重要な有害事象として定義した。

臨床的に注目すべき有害事象

MedDRA の SMQ 及び臨床的に関連があると考えられる PT に基づき有害事象を以下のカテゴリーに分類し，臨床的に注目すべき有害事象として包括的に評価した。国内試験において，各事象に分類された有害事象の一覧を Table 7-1 に示す。このほか，染色体異常の発現状況についても評価した。

- 肝胆道系事象
- 血栓塞栓事象
- 血液悪性腫瘍
- 腎関連事象：国内試験のみ
- 出血性事象：国内試験のみ
- 眼に関連する事象（特に白内障）：国内試験のみ
- 投与終了後の血小板減少症 ：国内試験のみ

有害事象の集計方法

有害事象は器官別大分類（SOC）別，PT 別に集計し，治験薬投与開始から投与終了後 30 日目（継続投与例ではデータカットオフ）までに発現した有害事象を「投与期間中の有害事象」として発現例数及び発現率を算出した。また，治験薬投与終了後 31 日目から投与終了後 26 週 までに発現した有害事象を「追跡期間中の有害事象」として発現例数及び発現率を求めた。なお，E1202 試験では，「ATG 投与開始からエルトロンボパグ投与終了後 30 日目（継続投与例ではデータカットオフ）」までに発現した事象を「治療期間中の有害事象」，エルトロンボパグ投与終了後 31 日目から投与終了後 26 週 までに発現した有害事象を「追跡期間中の有害事象」とした。

発現率（%）は，安全性解析対象例（N）に対する有害事象の発現例数（n）の割合とした。同一の被験者が，同一の有害事象を複数回発現した場合又は同一の SOC 内で複数の有害事象（PT）を発現した場合，該当する PT 及び SOC 別 に 1 名とカウントした。また，同一の被験者で重症度（Grade）の異なる同一の有害事象を複数回発現した場合，最悪 Grade で 1 名とカウントした。

1.1.2.2.2 臨床検査値

測定項目

各試験で評価した臨床検査項目を以下に示す。

Table 1-4 臨床検査項目一覧（E1201 試験）

カテゴリー	項目名
血液学的検査	網赤血球数，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球及び単球）
血液生化学的検査	ナトリウム，カリウム，ALP，ALT，AST，総蛋白，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルブミン，血中尿素窒素，クレアチニン
血液凝固検査	プロトロンビン時間（Prothrombin time；PT）/INR，活性化部分トロンボプラスチン時間（Activated partial thromboplastin time；APTT）
その他	血漿 TPO

Table 1-5 臨床検査項目一覧（E1202 試験）

カテゴリー	項目名
血液学的検査	網赤血球数，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，白血球分画（好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球及び単球），赤血球恒数（平均赤血球容積，平均赤血球血色素量，平均赤血球血色素濃度）
血液生化学的検査	ナトリウム，カリウム，ALP，ALT，AST，総蛋白，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルブミン，血中尿素窒素，クレアチニン，間接ビリルビン，CRP，LDH
血液凝固検査	PT/INR， APTT
その他	血漿 TPO

Table 1-6 臨床検査項目一覧（154 試験）

カテゴリー	項目名
血液学的検査	網赤血球数，血小板数，ヘモグロビン，ヘマトクリット，赤血球数，白血球数，好中球数，リンパ球，白血球分画（好酸球，好塩基球及び単球），赤血球指数，MCV（平均赤血球容積），RDW（赤血球容積粒度分布幅）
血液生化学的検査	ナトリウム，カリウム，ALP，ALT，AST，総蛋白，総ビリルビン，直接ビリルビン，アルブミン，血中尿素窒素，クレアチニン，クロール，カルシウム，重炭酸塩，グルコース，尿酸，CK，LDH，マグネシウム，無機リン

解析手法

- 国内試験：

各評価時点の要約統計量を算出した。血液学的検査，血液生化学的検査については，CTCAE 第 4.0 版の重症度分類に基づきベースラインから変化した被験者の割合を集計した。

肝胆道系の臨床検査値異常を包括的に評価するため，治験実施計画書に規定した肝機能検査値異常の中止基準及び FDA のドラフトガイダンス［Drug-Induced Liver Injury（DILI）：Premarketing Clinical Evaluation（July 2009）］に基づく薬物性肝障害の基準（Table 7-2）に合致した被験者数とその割合を算出した。

また，腎機能に関連する臨床検査値異常を評価するため，以下の血清クレアチニン増加の基準に連続して該当した被験者数とその割合を集計した。

- Increase from baseline of ≥ 26.6 µmol/L to < 44.3 µmol/L
- Increase from baseline of ≥ 44.3 µmol/L

- 154 試験：

CTCAE 第 3.0 版の重症度分類に基づき，ベースラインから変化した被験者の割合を集計した。また，FDA のドラフトガイダンスに基づく薬物性肝障害の基準（Table 7-2）に合致した被験者数とその割合を算出した。

1.1.2.2.3 バイタルサイン

測定項目

血圧，脈拍数

解析手法

国内試験では，各項目の要約統計量及びベースラインからの変化量を集計した。

1.1.2.2.4 心電図

測定項目

12 誘導心電図

解析手法

国内試験では，心電図異常を呈した被験者の割合及び測定値の要約統計量を集計した。また，QTc について以下の基準に該当した被験者数とその割合を集計した。

- Increase to ≥ 450 to < 481 msec
- Increase to ≥ 481 to < 501 msec
- Increase to ≥ 501 msec
- Increase from baseline of ≥ 31 to ≤ 60 msec
- Increase from baseline of > 60 msec

1.1.2.2.5 その他の安全性評価項目

その他の安全性評価項目として，国内試験では骨髄生検を実施し，染色体異常及び骨髄線維化の評価を行った。骨髄線維化の評価には，European Consensus Scale （ECS）及び Bauermeister Scale を用いた。

1.1.3 安全性解析における集団及びグループ分け

1.1.3.1 安全性データの併合

本書では，安全性データの併合は行っていない。

1.1.3.2 安全性データの提示

本書に提示した安全性データの一覧を Table 1-7 に示す。

Table 1-7 本書に提示した安全性データの一覧

	国内試験		外国試験			
	E1201 試験	E1202 試験	154 試験	133 試験	150 試験	583 試験
被験者の内訳	○	○	○	○	○	○
曝露情報	○	○	○	○	—	○
人口統計学的データ	○	○	○	○	○	○
有害事象						
有害事象	○	○	○	—	—	○
副作用	○	○	○	—	—	○
重症度別の有害事象	○	○	—	—	—	—
死亡	○	○	○	○	○	○
重篤な有害事象	○	○	○	○	○	○
重要な有害事象	○	○	○	—	—	—
注目すべき有害事象	○	○	○	○	○	—
臨床検査	○	○	○	—	—	○
バイタルサイン	○	○	—	—	—	○
心電図	○	○	—	—	—	○

	国内試験		外国試験			
	E1201 試験	E1202 試験	154 試験	133 試験	150 試験	583 試験
骨髄線維化	○	○	ー	—	—	—

ー：評価されていない

1.2 全般的な曝露状況

1.2.1 被験者の内訳

1.2.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.1.1.1 E1201 試験（評価）

被験者の内訳を Table 1-8 に示す。

本試験には 21 名が組み入れられ，全例にエルトロンボパグが投与された。21 名中 16 名（76.2%）が投与 26 週時の評価を完了し，うち 10 名（47.6%）が Extension パートに移行した。Extension パートに移行した 10 名のうち，データカットオフ時点で 8 名（38.1%）が継続中，2 名が効果不十分又は同意撤回により投与が中止された。投与 52 週までの中止理由では，効果不十分（8 名，38.1%）による中止が最も多く，有害事象により投与を中止した被験者は 1 名であった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 30）。

Table 1-8 被験者の内訳（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag n (%)
Enrolled	21
SP	21 (100)
Completion Status (at Week 26)	
Completed [a)]	16 (76.2)
Withdrawn	5 (23.8)
Primary reason for withdrawal [b)]	
Investigator discretion	1 (4.8)
Lack of efficacy	1 (4.8)
Protocol deviation	1 (4.8)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	2 (9.5)
Go to the Extension part	10 (47.6)
Investigational product status at Week 52	
Still on study drug	8 (38.1)
Discontinued study drug	13 (61.9)
Primary reason for discontinuation [b)]	
Decision by subject or proxy	1 (4.8)
Investigator discretion	1 (4.8)
Lack of efficacy	8 (38.1)
Protocol deviation	1 (4.8)
Subject reached protocol-defined stopping criteria	2 (9.5)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 5-1, Table 5-2-1, Table 5-3
a) 投与 26 週時の評価を完了した被験者
b) 中止理由は代表的な理由（1 つ）のみ選択された。

1.2.1.1.2 154 試験（参考）

被験者の内訳を Table 1-9 に示す。

本試験には 44 名が組み入れられ，43 名にエルトロンボパグが投与された。1 名はエルトロンボパグ投与前に診断名が低形成 MDS に変更されたため，エルトロンボパグは投与されなかった。

本試験では，投与 12 週～16 週の主要評価時点で血液学的反応を認めた被験者はエルトロンボパグの継続投与が許容され，非反応例では投与が中止された。主要評価時点で 17 名に血液学的反応が得られ，残りの 26 名では反応が認められなかった。26 名中 22 名は治験実施計画書に従い投与が中止され，残りの 4 名は追跡不能（1 名），同意撤回（1 名）及び有害事象（2 名）のため主要評価時点若しくはそれ以前に投与が中止された。

主要評価時点で血液学的反応が得られた 17 名 のうち，2 名が有害事象，1 名が治験担当医師の判断 により Extension パートに移行しなかった。残りの 14 名が Extension パートに移行した。

Extension パートに移行し，治験実施計画書に規定した 3 系統の血球改善が持続した場合は投与量の漸減中止を可とした。データカットオフ時点で 4 名が投与継続中であり，5 名が治験実施計画書に従いエルトロンボパグを漸減中止した。また， 1 名が有害事象，2 名が染色体異常，2 名が効果不十分のため Extension パート期間中に投与が中止された。

Table 1-9 被験者の内訳（154 試験）

	154 試験 Eltrombopag N=43
Treatment Status, n (%)	
Treatment Discontinued	39 (91)
Ongoing	4 (9)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment, n (%)	
Completed scheduled treatment period	22 (51)
Adverse event	5 (12)
Responders tapered off due to continued efficacy	5 (12)
Lack of efficacy	2 (5)
Clonal evolution	2 (5)
Lost to follow-up	1 (2)
Subject withdrew consent	1 (2)
Investigator discretion	1 (2)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Table 1.0025

1.2.1.1.3 133 試験（参考）

被験者の内訳を Table 1-10 に示す。

データカットオフ時点で，目標症例数 60 名中 28 名が試験に組み入れられた。

3 名が投与 3 ヵ月時に染色体異常の出現，1 名が白血病への進展，1 名がウサギ ATG / CsA への治療変更のため 6 ヵ月間の投与期間を完了する前に投与が中止された。また，16 名が 6 ヵ月間の投与期間を完了し，うち 11 名が Extension パートに移行した。残りの 7 名は投与期間が 6 ヵ月未満であった。

Table 1-10 被験者の内訳（133 試験）

	Eltrombopag N=28
Received Eltrombopag Treatment	28
Completed 6 months of treatment [a)]	16
Ongoing, < 6 months of treatment	7
Withdrawn [b)]	5

Source: 5.3.5.2-4-133 試験

a) 16 名中 5 名は投与 24 週時に血液学的反応が認められず，Extension パートに移行しなかった。
b) 中止理由は，染色体異常（3 名），白血病への進展（1 名），ウサギ ATG / CsA への治療変更（1 名）であった。

1.2.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.1.2.1 E1202 試験（評価）

被験者の内訳を Table 1-11 に示す。

本試験には 11 名が組み入れられ，10 名にエルトロンボパグ及び ATG / CsA が投与された。1 名は ATG/CsA 投与後に治験実施計画書の中止基準に合致することが判明し，エルトロンボパグ投与前に治験中止となった。

エルトロンボパグ及び ATG / CsA が投与された 10 名中 9 名（90.0%）が治療 26 週の評価を完了し，全例が Extension パートに移行した。1 名は治験実施計画書の中止基準（心電図 QT 延長）に合致し，Day 149 に投与を中止した。データカットオフ時点で 9 名が試験治療を継続中である。なお，9 名中 2 名は治療 26 週時に PR の基準に達しなかったものの，血球数の改善傾向を認め，試験治療が継続された。

Table 1-11 被験者の内訳（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag+ATG/CsA N=10 n (%)
Completion status	
Completed [a)]	9 (90.0)
Withdrawn [b)]	1 (10.0)
Primary reason for withdrawal [c)]	
Subject reached protocol-defined withdrawal criteria	1 (10.0)
Entered Extension part of study	9 (90.0)

Source: 5.3.5.2-2- E1202 試験- Table 5-1, Table 5-2-1

a) 投与 26 週の評価を完了した被験者
b) 投与 26 週以前にエルトロンボパグの投与を中止した被験者
c) 中止理由は代表的な理由（1 つ）のみ選択された。

1.2.1.2.2 150 試験（参考）

被験者の内訳を Table 1-12 に示す。

データカットオフ時点で，目標症例数 93 名中 63 名が試験に組み入れられ（コホート 1：31 名，コホート 2：31 名，コホート 3：1 名），62 名にエルトロンボパグが投与された。1 名はウマ ATG / CsA による治療を開始したが，ベースラインの骨髄検査において染色体異常が検出されたためエルトロンボパグの投与は行われなかった（本被験者は安全性の評価に含めなかった）。

データカットオフ時点で 58 名（94%）が投与を中止していた。58 名中 53 名は治験実施計画書で計画された規定の投与期間を完了したが，5 名は規定の投与期間を完了する前に投与が中止された。ウマ ATG / CsA 又はエルトロンボパグの中止理由の内訳は，染色体異常（2 名，3%），死亡（1 名，2%），同種骨髄移植の実施（1 名，2%），不明（1 名，2%）であった。

Table 1-12 被験者の内訳（150 試験）

	Eltrombopag + hATG/CsA N=62
Treatment Status, n (%)	
Treatment Discontinued	58 (94)
Ongoing	4 (6)
Primary Reason for Discontinuation of Treatment, n (%)	
Completed scheduled treatment period	53 (85)
Adverse event	0
Responders tapered off due to continued efficacy	0
Lack of efficacy	0
Detection of cytogenetic abnormality	2 (3)
Lost to follow-up	0
Subject withdrew consent	0
Investigator discretion	0
Died	1 (2)
Other	2 (3) [a)]

Source: 5.3.5.2-5-150 試験

a) 同種骨髄移植の実施及び不明（各 1 名）

1.2.1.3 健康被験者を対象とした試験

583 試験（評価）

計 86 名の被験者が試験に登録され，うち 32 名がスクリーニング脱落，15 名が予備被験者となった。39 名がランダム化され，各投与順序に 13 名ずつ割り付けられ，エルトロンボパグを投与された。39 名全例が本試験を完了した。

1.2.2 総合的な曝露の程度

1.2.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.2.1.1 E1201 試験（評価）

治験薬の曝露状況を Table 1-13 に示す。

エルトロンボパグが投与された 21 名中 20 名が最高用量である 100 mg / 日まで増量された。他の 1 名は肝機能検査値異常の中止基準に合致したため，Day 37 にエルトロンボパグの投与を中止した。本被験者における最大投与量は 75 mg / 日であった。

エルトロンボパグの平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 88.6（45～95）mg，投与期間の中央値（範囲）は 189（36～371）日であった。約半数（10 名）の被験者でエルトロンボパグが 6 ヵ月を超えて投与された。2 名（9.5%）は投与期間が 12 ヵ月を超え，データカットオフ時点で最長投与期間は 371 日であった。

Table 1-13 治験薬の曝露状況 （E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21
Average daily dose (mg/day) [a)]	
n	21
Mean ± SD	85.8 ± 11.48
Median (Min～Max)	88.6 (45～95)
Cumulative dose (mg) [b)]	
n	21
Mean ± SD	21878.6 ± 10383.78
Median (Min～Max)	16825.0 (1625～35000)
Days on study drug (days) [c)]	
n	21
Mean ± SD	247.8 ± 109.47
Median (Min～Max)	189.0 (36～371)
Time on study treatment, n (%) [d)]	
< 3 months	2 (9.5)
3 months - 6 months	7 (33.3)
> 6 months − 12 months	10 (47.6)
> 12 months	2 (9.5)
Days on 100 mg(days) [e)]	
n	20
Mean ± SD	197.6 ± 105.11
Median (Min～Max)	145.0 (7～329)
Time on 100 mg, n (%)	
< 3 months	2 (9.5)
3 months - 6 months	10 (47.6)
> 6 months − 12 months	8 (38.1)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 5-18-b

a) Average daily dose （平均 1 日投与量）=累積投与量／累積投与期間
b) Cumulative dose（累積投与量）= 総投与量
c) Days on study drug (days) = 休薬期間を含めた曝露期間
d) Time on study treatment = 最終投与日（又はデータカットオフ）− 投与開始日+ 1
e) Days on 100 mg (days) = 100 mg/日での曝露期間

1.2.2.1.2 154 試験（参考）

治験薬の曝露状況を Table 1-14 に示す。

エルトロンボパグが投与された 43 名中 40 名（93%）が最高用量である 150 mg / 日まで増量された。他の 3 名の最大投与量は 125 mg であった。

投与 12 週時に血液学的反応が認められなかった場合は投与を中止する試験デザインであったため，エルトロンボパグの投与期間の中央値（範囲）は 3.6（2〜39）ヵ月であった。約 3/4 の被験者（33 名）がエルトロンボパグを 3 ヵ月以上投与された。12 名は投与期間が 6 ヵ月を超え，9 名は投与期間が 12 ヵ月を超えた。最長投与期間は 39 ヵ月であった。

Table 1-14 治験薬の曝露状況（154 試験，SP）

	Eltrombopag N=43
Subject Daily Dose (mg) [a]	
Mean ±SD	113.2 ± 19.65
Median (Min〜Max) [b]	110.2 (47〜147)
Time on Study Treatment (Months)	
Mean ± SD	8.4 ± 10.44
Median (Min〜Max)	3.6 (2〜39)
< 3 months, n (%)	10 (23)
≥ 3 months, n (%)	33 (77)
> 6 months, n (%)	12 (28)
> 12 months, n (%)	9 (21)
Cumulative Actual Dose (mg)	
Mean ± SD	32508.1 ± 45466.65
Median (Min〜Max)	11300.0 (4025〜175075)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Section 7.1

SD : standard deviation（標準偏差）

a) The subject daily dose (the cumulative actual dose devided by the duration of exposure) is calculated for each subject first and the summary statistics are calculated based on the subject average daily dose.

b) The time on study drug does not exclude dose interruptions.

1.2.2.1.3 133 試験（参考）

エルトロンボパグ（最大投与量 150 mg）が投与された 28 名中 16 名が 6 ヵ月間の投与を完了し，うち 11 名が Extension パートに移行した。

1.2.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

1.2.2.2.1 E1202 試験（評価）

エルトロンボパグ及び CsA の曝露状況をそれぞれ Table 1-15 及び Table 1-16 に示す。

エルトロンボパグの平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 75.0 （33～75）mg であった。本試験では，エルトロンボパグを Day 15（治験担当医師の判断にて最大 2 週間の延期を許容）より開始したため，投与期間の中央値（範囲）は 168.5（125～172）日であった。

CsA の平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 141.1（105～310）mg であり，ベースラインの体重で除した際の投与開始時の体重あたりの平均 1 日投与量は概ね 5～6 mg/kg の範囲内であった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Listing 17-2）。また，CsA の投与期間の中央値（範囲）は 183.0（178～189）日であった。

ATG の 1 日投与量は 150～275 mg であり，投与期間はいずれの被験者も 5 日間であった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Listing 17-3）。

Table 1-15 エルトロンボパグの曝露状況（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10
Time on study treatment [a)]	
3 months - 6 months, n (%)	10 (100)
Average daily dose (mg/day) [b)]	
n	10
Mean ± SD	68.7 ± 13.49
Median (Min～Max)	75.0 (33～75)
Cumulative dose (mg) [c)]	
n	10
Mean ± SD	11230.0 ± 2359.14
Median (Min～Max)	12525.0 (5525～12900)
Days on study drug (days) [d)]	
n	10
Mean ± SD	163.8 ± 13.81
Median (Min～Max)	168.5 (125～172)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 5-12-1

a) Time on study treatment = エルトロンボパグの最終投与日（又はデータカットオフ）－エルトロンボパグの投与開始日＋1

b) Average daily dose (mg/day) = 累積投与量／累積投与期間

c) Cumulative dose (mg) = 総投与量

d) Days on study drug (days) = 休薬期間を含めた曝露期間

Table 1-16 CsA の曝露状況（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10
Time on study treatment [a)]	
3 months - 6 months, n (%)	4 (40.0)
> 6 months − 12 months, n (%)	6 (60.0)
Average daily dose (mg/day) [b)]	
n	10
Mean ± SD	169.7 ± 72.29
Median (Min～Max)	141.1 (105～310)
Cumulative dose (mg) [c)]	
n	10
Mean ± SD	31049.0 ± 13116.31
Median (Min～Max)	25665.0 (19455～56445)
Days on study drug (days) [d)]	
n	10
Mean ± SD	183.2 ± 2.94
Median (Min～Max)	183.0 (178～189)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 5-12-2

a) Time on study treatment = CsA の最終投与日（又はデータカットオフ）− CsA の 投与開始日+ 1

b) Average daily dose (mg/day) = 累積投与量／累積投与期間

c) Cumulative dose (mg) = 総投与量

d) Days on study drug (days) = 休薬期間を含めた曝露期間

1.2.2.2.2 150 試験（参考）

62 名がエルトロンボパグ 150 mg を投与された。

1.2.2.3 健康被験者を対象とした試験

583 試験（評価）

ランダム化された 39 名全例が，エルトロンボパグ 50 mg，エルトロンボパグ 50 mg + CsA 200 mg，エルトロンボパグ 50 mg + CsA 600 mg を単回投与され，試験を完了した。

1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1 人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1-17 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 53（19～79）歳であり，18～64 歳の被験者が多数を占めた（16 名，76.2%）。3 名（14.3%）が 65～74 歳，2 名（9.5%）が 75 歳以上であった。男性は 9 名（42.9%），女性は 12 名（57.1% ）であった。21 名すべてが日本人であった。

診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間の中央値（範囲）は 75.4（1～297）ヵ月であった。やや重症（13 名，61.9%）又は重症（6 名，28.6%）の被験者が多かった。中等症も 2 名（9.5%）組み入れられたが，最重症の被験者はいなかった。ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値及び好中球数の中央値は，それぞれ 11500/μL，7 g/dL 及び 648/μL であった。また，ベースライン時点で 6 名（28.6%）が血小板輸血依存，19 名（90.5%）が赤血球輸血依存であった。

21 名中 18 名（85.7%）は免疫抑制療法による治療歴があった。本試験では，スクリーニング時点で AA 治療薬である CsA 及び蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を併用している被験者であっても，医師判断にて血球数の改善傾向を認めない場合に限り，試験への組入れ及び試験中の継続使用を許容した。このため，ベースライン時点で CsA，蛋白同化ステロイド又はデフェラシロクスが 15 名（71.4%）で併用されており，うち 8 名（38.1%）が CsA 併用例であった。

Table 1-17　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1201 試験，SP）

		Eltrombopag N = 21
Age (years)	Mean ± SD	52.5 ± 15.84
	Median (Min～Max)	53 (19～79)
Age group (years), n (%)	<18	0
	18-64	16 (76.2)
	65-74	3 (14.3)
	≥ 75	2 (9.5)
Sex, n (%)	Male	9 (42.9)
	Female	12 (57.1)
Race -n (%)	Asian - Japanese Heritage	21 (100)
Time since diagnosis (Months)	Mean ± SD	121.2 ± 107.69
	Median (Min～Max)	75.4 (1～297)
Stage at Screening, n (%)	II	2 (9.5)
	III	13 (61.9)
	IV	6 (28.6)
	V	0
Prior Immunosuppressive Therapies, n (%)	Yes	18 (85.7)
	No	3 (14.3)
Concomitant use of CsA, anabolic steroid or Exjade at baseline, n (%)	Yes	15 (71.4)
	No	6 (28.6)
Concomitant use of CsA at baseline, n (%)	Yes	8 (38.1)
	No	13 (61.9)
Baseline Transfusion RBC, n (%)	Dependence	19 (90.5)
	Independence	2 (9.5)
Baseline Transfusion Platelet, n (%)	Dependence	6 (28.6)
	Independence	15 (71.4)

		Eltrombopag N = 21
Baseline Laboratory Values		
Platelet Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	11.50 (2.0～28.0)
Hemoglobin, G/L	Median (Min～Max)	70.0 (33～101)
Neutrophil Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	0.6480 (0.369～2.126)
Reticulocytes, Gi/L	Median (Min～Max)	31.0590 (5.040～72.800)
Thrombopoietin, NG/L	Median (Min～Max)	524.8672 (334.780～1092.291)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 5-7

RBC：red blood cell（赤血球），SD：standard deviation（標準偏差）

154 試験（参考）

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1-18 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 45（17～77）歳であり，18～64 歳の被験者が多数を占めた（27 名，63%）。18 歳未満，75 歳以上の被験者は各 2 名であった。男性は 24 名（56%），女性は 19 名（44%）であった。

ベースラインの疾患特性は治療歴を有する予後不良な SAA 患者の特性と一致していた。診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間の中央値（範囲）は 30.9（10～190）ヵ月であった。ベースラインの好中球数，血小板数，ヘモグロビン値，網赤血球数の中央値は，それぞれ 580 /μL，20000 /μL，8.4 g/dL，24300 /μL であった。また，ベースライン時点で 91%が血小板輸血依存，86%が赤血球輸血依存であった。ベースラインの染色体検査で 3 名（7%）に染色体異常が検出された。

すべての被験者は ATG を含む免疫抑制療法による治療歴があった。ウマ ATG（95%）及びウサギ ATG（58%）治療による治療歴を有する被験者が最も多く，その他，アレムツズマブ（35%）及びシクロホスファミド（14%）の治療歴を有する被験者も組入れられた。免疫抑制療法による治療歴が 2 回以上ある被験者は全体の 84%，3 回以上は 33%であった。また，93%の被験者が AA に対する他の治療歴があり，アンドロゲンは 37%の被験者で使用された。

Table 1-18　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（154 試験，SP ）

		Eltrombopag N=43
Age (years)	Mean ± SD	45.5 ± 19.82
	Median (Min～Max)	45.0 (17～77)
Age group (years), n (%)	<18	2 (5)
	18 − 64	27 (63)
	65 − 74	12 (28)
	≥75	2 (5)
Sex, n (%)	Male	24 (56)
	Female	19 (44)
Race/Ethnicity, n (%)	White	20 (47)

		Eltrombopag N=43
	Black	13 (30)
	Hispanic	9 (21)
	Asian	1 (2)
Time Since Diagnosis (Months)	Median (Min～Max)	30.9 (10～190)
Transfused at Referral - Platelets, n (%)	Yes	39 (91)
Prior Immunosuppressive Therapies, n (%)	Yes	43 (100)
Number of Platelet Transfusions per Month, n (%)	n	39
	Median (Min～Max)	4.0 (1～9)
Transfused at Referral - RBC, n (%)	Yes	37 (86)
Number of RBC Transfusions per 8 Weeks	n	37
	Median (Min～Max)	4.0 (1～17)
Karyotype, n (%)	Normal	38 (88)
	Abnormal	3 (7)
	Insufficient metaphases	1 (2)
Baseline Laboratory Values		
Neutrophils, Gi/L	Median (Min～Max)	0.58 (0.07～2.81)
Platelet Count, Gi/L	Median (Min～Max)	20.0 (6.0～90.0)
Hemoglobin, g/dL	Median (Min～Max)	8.4 (6.6～13.8)
Reticulocytes, Gi/L	Median (Min～Max)	24.3 (1.7～96.9)
Baseline Severe Cytopenias, n(%)		
Neutropenia	< 0.5 Gi/L	18 (42)
Thrombocytopenia	< 20 Gi/L	18 (42)
Anemia	< 10.0 g/dL	35 (81)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Table 1.0110, Table 1.0220, Table 3.0250, Table 1.0310

RBC: red blood cell（赤血球）, SD：standard deviation（標準偏差）

133 試験（参考）

年齢の中央値（範囲）は 54.5（12～70）歳であり，18 歳超の被験者が多数を占めた（25 名，89%）。12～17 歳の被験者は 11%（3 名）であった。被験者の過半数は男性であった（15 名，54%）。白人の割合が最も高く（22 名，79%），次いでアジア人（3 名，11%），黒人／アフリカ系アメリカ人（2 名，7%）の順に高かった。1 名（4%）は人種が不明であった。

ベースラインの血液学的パラメータを Table 1-19 に示す。ベースライン値は治療歴を有する SAA でみられる検査所見と一致した。ベースラインの骨髄検査において，2 名（7%）に染色体異常が検出された（46X, inv (Y) (p11.2.q11.23)[4]，45X, -Y[7]/46XY[13]）。

Table 1-19　　ベースラインの血液学的パラメータ（133 試験，SP）

		Eltrombopag N = 28
ANC (Gi/L)	Median (Min～Max)	0.695 (0.01～3.1)
Platelets (Gi/L)	Median (Min～Max)	14 (4～36)
ARC (Gi/L)	Median (Min～Max)	30 (1.9～130.4)
Hemoglobin (g/dL)	Median (Min～Max)	8.7 (6.6～12.4)

Source: 5.3.5.2-4-133 試験

ANC: absolute neutrophil count（好中球絶対数）, ARC: absolute reticulocyte count（網赤血球の絶対数）

1.3.1.2　未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

主な人口統計学的及び他の基準値の特性を Table 1-20 に示す。

年齢の中央値（範囲）は 55.5（39～67）歳であり，ほとんどが 18～64 歳の被験者であった（10 名中 9 名）。1 名が 67 歳であったが，70 歳以上の被験者はいなかった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Listing 1-1）。女性の割合が多く（7 名），男性は 3 名であった。10 名すべて日本人であった。

診断から ATG 投与開始までの期間の中央値（範囲）は 0.59（0.1～3.4）ヵ月であった。重症度の内訳は，中等症が 2 名，やや重症が 1 名，重症が 3 名，最重症 4 名であった。ベースラインの血小板数，ヘモグロビン値及び好中球数の中央値は，それぞれ 14250/μL，7.75 g/dL 及び 262.4/μL であった。ベースライン時点で 10 名中 8 名が血小板輸血依存，6 名が赤血球輸血依存であった。また，6 名が PNH 型血球陽性であった。

Table 1-20　　主な人口統計学的及び他の基準値の特性（E1202 試験，SP）

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag + ATG/CsA N = 10
Age (years)	Mean ± SD	52.4 ± 10.31
	Median (Min～Max)	55.5 (39～67)
Age group (years), n (%)	< 18	0
	18-64	9 (90.0)
	65-74	1 (10.0)
	≥ 75	0
Sex, n (%)	Male	3 (30.0)
	Female	7 (70.0)
Race -n (%)	Asian - Japanese Heritage	10 (100)
Time since diagnosis (Months)	Mean ± SD	1.04 ± 1.154
	Median (Min～Max)	0.59 (0.1～3.4)
Stage at Screening, n (%)	II	2 (20.0)
	III	1 (10.0)
	IV	3 (30.0)
	V	4 (40.0)

Demographic and other baseline characteristics		Eltrombopag + ATG/CsA N = 10
PNH, n (%)	Positive	6 (60.0)
	Negative	4 (40.0)
Baseline Transfusion RBC, n (%)	Dependence	6 (60.0)
	Independence	4 (40.0)
Baseline Transfusion Platelet, n (%)	Dependence	8 (80.0)
	Independence	2 (20.0)
Baseline Platelet Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	14.25 (3.0～31.0)
Baseline Hemoglobin, G/L	Median (Min～Max)	77.5 (71～85)
Baseline Neutrophil Counts, Gi/L	Median (Min～Max)	0.2624 (0.030～1.122)
Baseline Reticulocytes, Gi/L	Median (Min～Max)	10.0000 (2.380～66.330)
Baseline Thrombopoietin, NG/L	Median (Min～Max)	419.7164 (215.621～1354.725)

Source: 5.3.5.2-2- E1202 試験- Table 5-6

RBC：red blood cell（赤血球），SD：standard deviation（標準偏差）

150 試験（参考）

年齢の中央値（範囲）は 32（3～72）歳であり，18 歳超の被験者が 81%（51 名）を占めた。11%（7 名）は 65 歳以上であった。12 名（19%）が 18 歳未満であり，12 歳未満の被験者が 2 名含まれた（3 歳，7 歳）。被験者の過半数は男性であった（34 名，54%）。白人の割合が最も高く（35 名，56%），次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（14 名，22%），アジア人（7 名，11%）の順に高かった。3 名（5%）は混血，4 名（6%）は人種が不明であった。

ベースラインの血液学的パラメータを Table 1-21 に示す。ベースライン値は SAA 患者でみられる検査所見と一致していた。

Table 1-21　ベースライン時の血液学的パラメータ（150 試験，SP）

		Eltrombopag + ATG / CsA N = 63
ANC (Gi/L)	Median (Min, Max)	0.33 (0.00～1.38)
Platelets (Gi/L)	Median (Min, Max)	9 (1～74)
ARC (Gi/L)	Median (Min, Max)	19.2 (1.6～51.6)
Hemoglobin (g/dL)	Median (Min, Max)	7.6 (3.7～11.9)

Source: 5.3.5.2-5-150 試験

ANC: absolute neutrophil count（好中球絶対数）, ARC: absolute reticulocyte count（網赤血球数の絶対数）

1.3.1.3　健康被験者を対象とした試験

583 試験（評価）

エルトロンボパグの投与を受けた 39 名では，男性（28 名，71.8%）及び白人（27 名，69.2%）の割合が高く，年齢の平均値（範囲）は 39（20～63）歳であった。

体重の平均値（範囲）は 85.8 （68.5～104.4）kg，BMI の平均値（範囲）は 28.4（24.8～32.4）kg/m^2 であり，人口統計学的特性はいずれの投与順序でも同様であった（5.3.3.4-1-583 試験-Table 14.1.3）。

1.3.2 併用薬又は併用療法

E1201 試験，E1202 試験及び 154 試験の併用薬及び併用療法を以下に示す。

1.3.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

AA 治療薬を併用した被験者は 13 名（61.9%）であった。最も使用頻度が高かった AA 併用薬は，酢酸メテノロン（9 名，42.9%）であり，次いで CsA（8 名，38.1%），ATG（1 名，4.8%）の順であった （5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 5-10-b）。なお，ATG はエルトロンボパグの投与終了後に再投与された（5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 8, Listing 17）。

また，AA 治療薬以外で最も使用頻度が高かった併用薬は，パラセタモール（9 名，42.9%）及びレボフロキサシン（8 名，38.1%）であった（5.3.5.2-1-E1201 試験 Table 5-15-b）。

154 試験（参考）

使用頻度が高かった併用薬は，パラセタモール，デフェラシロクス，バラシクロビル，ジフェンヒドラミン，ベナドリル，シプロフロキサシンであった （5.3.5.2-3-154 試験 Table 1.0410）。

1.3.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

最も使用頻度が高かった併用薬は，酸化マグネシウム，プレドニゾロン（9 名，90.0%）であり，次いでレボフロキサシン，メチルプレドニゾロン酢酸ナトリウム（8 名，80.0%），フロセミド，サルファメタゾール／トリメトプリム（7 名，70.0%）の順であった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 5-10-1）。

2 有害事象

2.1 再生不良性貧血患者における有害事象の解析

有害事象の定義，収集方法，使用した有害事象の辞書及び解析方法は 1.1.2 項に示した。以下に各試験の有害事象の概要を示す。

難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

(1) E1201 試験（評価）

投与期間中の有害事象は全被験者に発現した。エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象は 1 名（4.8%），減量又は休薬に至った有害事象は 5 名（23.8%），重篤な有害事象は投与期間中に 4 名（19.0%），最終登録被験者のデータカットオフまでに計 6 名に発現した（5.3.5.2-1-E1201 試験- Listing 28）。最終登録被験者のデータカットオフまでに死亡は報告されなかった。

なお，追跡調査中に有害事象が 8 名（38.1%），重篤な有害事象が 1 名に発現した。

Table 2-1 有害事象の概要（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21 n (%)
合計	21 (100)
エルトロンボパグと関連ありと判断された有害事象	12 (57.1)
重篤な有害事象	4 (19.0)
死亡	0
投与中止に至った有害事象	1 (4.8)
減量又は休薬に至った有害事象	5 (23.8)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 7-1-b, 5.3.5.2-10-E1201 試験- Table 7-1-b

(2) 154 試験（参考）

投与期間中の有害事象は 43 名中 40 名（93%）に発現した。エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象は 5 名（12%），重篤な有害事象は 14 名（33%）に発現した。死亡は投与期間中に 2 名，試験期間全体では 6 名に報告された。

Table 2-2 有害事象の概要（154 試験，SP）

	Eltrombopag N=43 n (%)
合計	40 (93)
エルトロンボパグと関連ありと判断された有害事象	30 (70)
重篤な有害事象	14 (33)
死亡	2 (5)
投与中止に至った有害事象	5 (12)

Source: 5.2.5.2-3-154 試験- Table 3.0110

(3) 133 試験（参考）

データカットオフまでに 8 名に重篤な有害事象が発現したが，いずれもエルトロンボパグとの関連なしと判断された。死亡は 2 名に報告された。

Table 2-3 有害事象の概要（133 試験，SP）

	Eltrombopag N=28 n (%)
重篤な有害事象	8 (29)
エルトロンボパグと関連ありと判断された重篤な有害事象	0
死亡	2 (7)

Source: 5.3.5.2-4-133 試験

未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

(1) E1202 試験（評価）

治療期間中の有害事象は全被験者に発現した。エルトロンボパグ，ATG 又は CsA のいずれかの薬剤と関連ありと判断された有害事象は 8 名（80.0%）に発現し，うち 5 名（50.0%）がエルトロンボパグと関連ありと判断された。エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象は 1 名（10.0%），減量又は休薬に至った有害事象は 3 名（30.0%）に発現した。データカットオフまでに重篤な有害事象及び死亡は報告されなかったが，データカットオフ以降に重篤な有害事象が 1 名で報告された。

また，追跡調査中に有害事象は報告されなかった。

Table 2-4 有害事象の概要（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%)
合計	10 (100)
重篤な有害事象	0
死亡	0
エルトロンボパグ，ATG 又は CsA のいずれかの薬剤と関連ありと判断された有害事象	8 (80.0)
エルトロンボパグと関連ありと判断された有害事象	5 (50.0)
エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象	1 (10.0)
エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象	3 (30.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-1

(2) 150 試験（参考）

データカットオフまでに 26 名に重篤な有害事象が報告されたが，扁平上皮癌及び発疹の各 1 件を除き，他の事象はエルトロンボパグとの関連性なしと判断された。エルトロンボパグ投与中に死亡が 1 名に報告されたが，死亡に至った有害事象とエルトロンボパグ及び ATG / CsA は関連なしと判断された。また，投与終了後 11 ヵ月が経過した後に 2 名の死亡が報告された。

Table 2-5 有害事象の概要（150 試験，SP）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=62 n (%)
重篤な有害事象	26 (42)
エルトロンボパグと関連ありと判断された重篤な有害事象	2 (3)
死亡	1 (2)

Source: 5.3.5.2-5-150 試験

2.1.1 比較的よくみられる有害事象

2.1.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.1.1.1 E1201 試験（評価）

投与期間中の SOC 別，PT 別の有害事象発現率をそれぞれ Table 2-6，Table 2-7 に示す。

SOC 別では「感染症および寄生虫症」（52.4%）の発現率が最も高く，次いで「胃腸障害」（47.6%），「臨床検査」，「皮膚および皮下組織障害」（各 33.3%）の順に高かった。

PT 別では鼻咽頭炎（8 名，38.1%）の発現率が最も高く，次いで肝機能異常及び蕁麻疹（各 3 名，14.3%）の順に高かった。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く，Grade 3 以上の発現頻度は 38.1%

（8 名 10 件，Grade 3：7 名 9 件，Grade 4：1 名 1 件）であった。2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は蕁麻疹であり，Grade 4 の 1 件は高脂血症であった。

追跡期間中に 2 名以上に発現した有害事象は蕁麻疹のみであった （5.3.5.2-1-E1201 試験 Table 7-4-b）。Grade 3 以上の有害事象は 2 名に 4 件発現した（Grade 3：2 名 2 件，Grade 4：1 名 2 件）（5.3.5.2-1- E1201 試験 Listing 25）。

Table 2-6 投与期間中の SOC 別の有害事象（E1201 試験，SP）

SOC	Eltrombopag N = 21 n (%)
合計	21 (100)
感染症および寄生虫症	11 (52.4)
胃腸障害	10 (47.6)
臨床検査	7 (33.3)
皮膚および皮下組織障害	7 (33.3)
筋骨格系および結合組織障害	6 (28.6)
肝胆道系障害	6 (28.6)
傷害，中毒および処置合併症	6 (28.6)
眼障害	5 (23.8)
代謝および栄養障害	5 (23.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (19.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	4 (19.0)
免疫系障害	3 (14.3)
神経系障害	3 (14.3)
血液およびリンパ系障害	1 (4.8)
耳および迷路障害	1 (4.8)
腎および尿路障害	1 (4.8)
血管障害	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1- E1201 試験- Table 7-3-b, 5.3.5.2-10- E1201 試験- Table 7-3-b

Table 2-7 投与期間中の PT 別の有害事象： All grades で 2 名以上あるいは Grade 3/4 で 1 名以上（E1201 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=21 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	21 (100.0)	8 (38.1)
鼻咽頭炎	8 (38.1)	0
肝機能異常	3 (14.3)	1 (4.8)
蕁麻疹	3 (14.3)	2 (9.5)
上腹部痛	2 (9.5)	0
背部痛	2 (9.5)	0

PT	Eltrombopag N=21 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (9.5)	0
血中ビリルビン増加	2 (9.5)	0
血中クレアチニン増加	2 (9.5)	0
食欲減退	2 (9.5)	0
下痢	2 (9.5)	0
消化不良	2 (9.5)	0
腸炎	2 (9.5)	0
胃腸炎	2 (9.5)	0
高ビリルビン血症	2 (9.5)	0
過敏症	2 (9.5)	0
紫斑	2 (9.5)	0
発熱	2 (9.5)	0
発疹	2 (9.5)	0
高脂血症	1 (4.8)	1 (4.8)
高血圧	1 (4.8)	1 (4.8)
低リン酸血症	1 (4.8)	1 (4.8)
鉄過剰	1 (4.8)	1 (4.8)
片頭痛	1 (4.8)	1 (4.8)
疼痛	1 (4.8)	1 (4.8)
網膜剥離	1 (4.8)	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1- E1201 試験- Table 7-5-b, Table 7-5-1-b, 5.3.5.2-10- E1201 試験- Table 7-5-b, Table 7-5-1-b

2.1.1.1.2 154 試験（参考）

SOC 別，PT 別の有害事象発現率をそれぞれ Table 2-8，Table 2-9 に示す。

SOC 別では「胃腸障害」（60%）の発現率が最も高く，次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」（58%），「臨床検査」，「呼吸器，胸郭および縦隔障害」（各 47%）の順に高かった。

発現率の高かった有害事象はエルトロンボパグの既知の安全性プロファイル及び SAA 患者で比較的よくみられる事象であった。PT 別では悪心（14 名，33%），疲労（13 名，30%），咳嗽（10 名，23%），下痢，頭痛（各 9 名，21%）の発現率が高く，全体の 20%以上に発現した。なお，大部分の有害事象について NIH の原資料に CTC グレードの記載がなかったため，重症度別の集計は行っていない。

Table 2-8 投与期間中の SOC 別の有害事象（154 試験，SP）

SOC	Eltrombopag N = 43 n (%)
合計	40 (93)
胃腸障害	26 (60)
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (58)
臨床検査	20 (47)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	20 (47)
皮膚および皮下組織障害	19 (44)
筋骨格系および結合組織障害	18 (42)
感染症および寄生虫症	17 (40)
神経系障害	17 (40)
血液およびリンパ系障害	17 (40)
精神障害	13 (30)
眼障害	11 (26)
代謝および栄養障害	8 (19)
傷害，中毒および処置合併症	8 (19)
血管障害	7 (16)
肝胆道系障害	6 (14)
腎および尿路障害	6 (14)
心臓障害	3 (7)
耳および迷路障害	3 (7)
免疫系障害	3 (7)
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）	3 (7)
生殖系および乳房障害	1 (2)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Table 3.0115

Table 2-9 投与期間中の PT 別の有害事象： 発現率 10%以上（154 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=43 n (%)
合計	40 (93)
悪心	14 (33)
疲労	13 (30)
咳嗽	10 (23)
下痢	9 (21)
頭痛	9 (21)
四肢痛	8 (19)
呼吸困難	6 (14)
発熱	6 (14)
浮動性めまい	6 (14)

PT	Eltrombopag N=43 n (%)
口腔咽頭痛	6 (14)
発熱性好中球減少症	6 (14)
腹痛	5 (12)
斑状出血	5 (12)
筋痙縮	5 (12)
トランスアミナーゼ上昇	5 (12)
関節痛	5 (12)
鼻漏	5 (12)
悪寒	5 (12)
不眠症	5 (12)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Table 3.0120

2.1.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.1.2.1 E1202 試験（評価）

治療期間中の SOC 別，PT 別の有害事象発現率をそれぞれ Table 2-10，Table 2-11 に示す。

SOC 別では「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」（各 90.0%）の発現率が最も高く，次いで「臨床検査」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 70.0%），「筋骨格系および結合組織障害」（60.0%）の順に高かった。

PT 別では悪心（6 名，60.0%）の発現率が最も高く，次いで浮腫及び発熱（各 4 名，40.0%）の順に高かった。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く，2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった。サイトメガロウイルス検査陽性（1 名），肺炎及び麻痺（1 名），鉄過剰（1 名）を除き，Grade 3 以上の有害事象はいずれもエルトロンボパグ投与前に発現した事象であった。Grade 3 の肺炎は ATG，CsA 及びエルトロンボパグと関連ありと判断され，麻痺は CsA と関連ありと判断された。エルトロンボパグの投与量の調整を行うことなく，いずれの事象も 17 日以内に回復した。また，心電図 QT 延長のため治験中止となった 1 名において，データカットオフ以降に Grade 3 の発熱性好中球減少症が発現し，重篤な有害事象として報告された。

追跡期間中に有害事象は報告されなかった。

Table 2-10 治療期間中の SOC 別の有害事象（E1202 試験，SP）

SOC	Eltrombopag + ATG/CsA N = 10 n (%)
合計	10 (100)
胃腸障害	9 (90.0)
代謝および栄養障害	9 (90.0)
臨床検査	7 (70.0)

SOC	Eltrombopag + ATG/CsA N = 10 n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (70.0)
筋骨格系および結合組織障害	6 (60.0)
感染症および寄生虫症	5 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	5 (50.0)
神経系障害	4 (40.0)
腎および尿路障害	4 (40.0)
肝胆道系障害	2 (20.0)
傷害，中毒および処置合併症	2 (20.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (20.0)
精神障害	2 (20.0)
眼障害	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (10.0)
血管障害	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-3

Table 2-11 治療期間中の PT 別の有害事象：All grades で 2 名以上又は Grade 3/4 で 1 名以上（E1202 試験，SP）

PT	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	10 (100.0)	7 (70.0)
悪心	6 (60.0)	0
浮腫	4 (40.0)	0
発熱	4 (40.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	0
血中ビリルビン増加	3 (30.0)	0
便秘	3 (30.0)	0
頭痛	3 (30.0)	0
高血糖	3 (30.0)	0
筋肉痛	3 (30.0)	0
腎機能障害	3 (30.0)	0
骨痛	2 (20.0)	0
慢性胃炎	2 (20.0)	0
消化不良	2 (20.0)	0
不眠症	2 (20.0)	0
発疹	2 (20.0)	0
口内炎	2 (20.0)	0
嘔吐	2 (20.0)	0

PT	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 All grades n (%)	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 Grade 3/4 n (%)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (10.0)	1 (10.0)
発熱性好中球減少症	1 (10.0)	1 (10.0)
高カリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)
低ナトリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)
鉄過剰	1 (10.0)	1 (10.0)
口腔感染	1 (10.0)	1 (10.0)
麻痺	1 (10.0)	1 (10.0)
血小板数減少	1 (10.0)	1 (10.0)
肺炎	1 (10.0)	1 (10.0)
白血球数減少	1 (10.0)	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-5, Table 7-5-1

2.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

2.1.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.2.1.1 E1201 試験（評価）

投与期間中の副作用発現率を Table 2-12 に示す。

投与期間中に副作用は 12 名（57.1%）に発現した。2 名以上に発現した副作用は血中 ALP 増加，血中ビリルビン増加，肝機能異常，高ビリルビン血症及び発疹（各 2 名，9.5%）であった 。Grade 1 又は 2 の事象が多く，Grade 3 以上の副作用は低リン酸血症，肝機能異常，片頭痛，高脂血症（各 1 名）であった。

追跡期間中に発現した副作用は浮腫の 1 名（4.8%）のみであった。

Table 2-12 投与期間中の PT 別の副作用（E1201 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=21 n (%)
合計	12 (57.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (9.5)
血中ビリルビン増加	2 (9.5)
肝機能異常	2 (9.5)
高ビリルビン血症	2 (9.5)
発疹	2 (9.5)
腹痛	1 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)
結膜炎	1 (4.8)
胃食道逆流性疾患	1 (4.8)

PT	Eltrombopag N=21 n (%)
頭痛	1 (4.8)
高脂血症	1 (4.8)
低リン酸血症	1 (4.8)
片頭痛	1 (4.8)
歯周病	1 (4.8)
紫斑	1 (4.8)
発熱	1 (4.8)
網膜出血	1 (4.8)
蕁麻疹	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 7-11-b, 5.3.5.2-10-E1201 試験- Table 7-11-b

2.1.2.1.2 154 試験（参考）

投与期間中の 副作用発現率（10%以上）を Table 2-13 に示す。

投与期間中に副作用が 30 名（70%）に発現した。悪心，頭痛及び下痢の発現率が最も高く，全体の 20%以上に発現した。

Table 2-13 投与期間中の PT 別の副作用：発現率 10%以上（154 試験，SP）

PT	Eltrombopag N=43 n (%)
合計	30 (70)
悪心	12 (28)
頭痛	9 (21)
下痢	9 (21)
腹痛	5 (12)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 3.0135

2.1.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.2.2.1 E1202 試験（評価）

治療期間中のエルトロンボパグの副作用を Table 2-14 に示す。

治療期間中に副作用が 5 名（50.0%）に 15 件発現した。筋肉痛（3 名，30.0%）の発現率が最も高く，次いで血中ビリルビン増加及び悪心（各 2 名，20.0%）の順であった。肺炎の 1 件を除き，他の事象は Grade 1 又は 2 の事象であった。

Table 2-14 治療期間中の PT 別の副作用（E1202 試験，SP）

PT	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%)
合計	5 (50.0)
筋肉痛	3 (30.0)
血中ビリルビン増加	2 (20.0)
悪心	2 (20.0)
ざ瘡	1 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)
アミラーゼ増加	1 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)
頭痛	1 (10.0)
肺炎	1 (10.0)
脂腺過形成	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 7-11-1

2.1.2.3 用量，投与期間，又はその他の因子との関係

2.1.2.3.1 投与期間別の検討

E1201 試験

投与期間中の投与時期別の有害事象を Table 2-15 に示す。

長期投与により発現頻度が高くなる傾向は認められなかった。

Table 2-15 投与時期別の有害事象発現率（E1201 試験，SP）

SOC / PT	投与時期（日） ≤30 n (%)	> 30 to ≤ 90 n (%)	> 90 to ≤180 n (%)	> 180 to ≤ 270 n (%)	> 270 to ≤ 360 n (%)	> 360 n (%)	Total n (%)
被験者数	21	21	20	18	9	7	21
合計	13 (61.9)	18 (85.7)	12 (60.0)	9 (50.0)	5 (55.6)	0	21 (100)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (5.6)	1 (11.1)	0	4 (19.0)
投与中止に至った有害事象	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
血液およびリンパ系障害							
鉄欠乏性貧血	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
耳および迷路障害							
聴覚障害	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
眼障害							
霰粒腫	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)

SOC	投与時期（日）						Total
	≤30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤180	> 180 to ≤ 270	> 270 to ≤ 360	> 360	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
眼乾燥	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
網膜剥離	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
網膜出血	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
強膜出血	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
胃腸障害							
上腹部痛	0	1 (4.8)	1 (5.0)	0	0	0	2 (9.5)
下痢	1 (4.8)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)
消化不良	1 (4.8)	0	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
腸炎	0	0	0	1 (5.6)	1 (11.1)	0	2 (9.5)
腹痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
慢性胃炎	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
便秘	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
小腸炎	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
歯肉出血	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
痔核	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
悪心	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
歯周病	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
口内炎	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
嘔吐	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態							
発熱	0	1 (4.8)	1 (5.0)	0	0	0	2 (9.5)
注入部位血管外漏出	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
疼痛	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
肝胆道系障害							
肝機能異常	1 (4.8)	0	0	1 (5.6)	1 (11.1)	0	3 (14.3)
高ビリルビン血症	0	1 (4.8)	1 (5.0)	0	0	0	2 (9.5)
肝障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
免疫系障害							
過敏症	0	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
季節性アレルギー	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
感染症および寄生虫症							
鼻咽頭炎	1 (4.8)	4 (19.0)	0	3 (16.7)	0	0	8 (38.1)
胃腸炎	0	0	2 (10.0)	0	0	0	2 (9.5)
結膜炎	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
麦粒腫	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
インフルエンザ	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
足部白癬	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)

SOC	投与時期（日）						Total
	≤30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤180	> 180 to ≤ 270	> 270 to ≤ 360	> 360	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
上気道感染	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
尿路感染	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
傷害，中毒および処置合併症							
アルコール中毒	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
アレルギー性輸血反応	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
転倒	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
注入に伴う反応	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
脊椎圧迫骨折	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
輸血反応	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
臨床検査							
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	1 (5.0)	0	0	0	2 (9.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
アミラーゼ増加	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
血中ビリルビン増加	0	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
C－反応性蛋白増加	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
血清フェリチン増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
体重減少	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
代謝および栄養障害							
食欲減退	0	1 (4.8)	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
糖尿病	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
高脂血症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
低リン酸血症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
鉄過剰	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害							
背部痛	1 (4.8)	0	0	0	1 (11.1)	0	2 (9.5)
関節痛	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
側腹部痛	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
筋痙縮	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
筋骨格痛	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
神経系障害							
味覚異常	0	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (4.8)
頭痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
片頭痛	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
腎および尿路障害							
腎障害	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)

SOC	投与時期（日）						Total
	≤30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤180	> 180 to ≤ 270	> 270 to ≤ 360	> 360	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
咳嗽	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
鼻出血	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
口腔咽頭痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	1 (4.8)
上気道の炎症	0	0	1 (5.0)	0	0	0	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害							
蕁麻疹	2 (9.5)	1 (4.8)	0	0	0	0	3 (14.3)
紫斑	2 (9.5)	0	0	0	0	0	2 (9.5)
発疹	1 (4.8)	0	0	1 (5.6)	0	0	2 (9.5)
脱毛症	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
水疱性皮膚炎	0	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (4.8)
皮膚腫瘤	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)
血管障害							
高血圧	0	0	0	1 (5.6)	0	0	1 (4.8)

Source: 5.3.5.3-1-SCS Appendix 1-Table HAJ1-4-1, Table HAJ1-4-2, 5.3.5.2-10-Table HAJ1-4-1, Table HAJ1-4-2

E1202 試験

治療期間中の治療時期別の有害事象を Table 2-16 に示す。

治療開始 30 日以内に発現した有害事象が多く，多くの事象は ATG / CsA 治療で既知の事象であった。

Table 2-16　治療時期別の有害事象発現率（E1202 試験，SP）

SOC	治療時期（日）				Total
	≤ 30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤ 180	> 180	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
被験者数	10	10	10	9	10
合計	10 (100)	6 (60.0)	6 (60.0)	0	10 (100)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害					
発熱性好中球減少症	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
眼障害					
眼乾燥	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
胃腸障害					
悪心	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	6 (60.0)
便秘	3 (30.0)	0	0	0	3 (30.0)
慢性胃炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)

SOC	治療時期（日）				Total
	≤ 30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤ 180	> 180	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
消化不良	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)
口内炎	2 (20.0)	0	0	0	2 (20.0)
嘔吐	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)
胃炎	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
痔出血	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態					
浮腫	4 (40.0)	0	0	0	4 (40.0)
発熱	4 (40.0)	0	0	0	4 (40.0)
非心臓性胸痛	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
末梢性浮腫	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
肝胆道系障害					
肝機能異常	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
肝損傷	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
感染症および寄生虫症					
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
陰部ヘルペス	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
歯肉炎	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
口腔ヘルペス	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
口腔感染	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
肺炎	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
上気道感染	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
傷害，中毒および処置合併症					
皮下血腫	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
輸血反応	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
臨床検査					
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	3 (30.0)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	3 (30.0)
アミラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
心電図 QT 延長	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
血小板数減少	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
血清フェリチン増加	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
白血球数減少	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
代謝および栄養障害					
高血糖	3 (30.0)	0	0	0	3 (30.0)

SOC	治療時期（日）				Total
	≤ 30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤ 180	> 180	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
脱水	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
脂質異常症	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
高カリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
低カリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
低マグネシウム血症	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
低ナトリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
鉄過剰	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害					
筋肉痛	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	3 (30.0)
骨痛	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	2 (20.0)
背部痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
筋骨格痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
筋骨格硬直	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
滑液嚢腫	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）					
皮膚乳頭腫	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
神経系障害					
頭痛	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	3 (30.0)
味覚異常	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
麻痺	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
精神障害					
不眠症	2 (20.0)	0	0	0	2 (20.0)
腎および尿路障害					
腎機能障害	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	3 (30.0)
排尿困難	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
腎障害	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害					
咳嗽	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
口腔咽頭痛	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害					
発疹	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)
ざ瘡	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
水疱	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
紅斑	0	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
そう痒症	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
脂腺過形成	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
血管障害					
高血圧	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)

Source: 5.3.5.3-1-SCS Appendix 1-Table HAJ1-5-1, Table HAJ1-5-2

2.1.3 死亡

2.1.3.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.3.1.1 E1201 試験（評価）

本項では，データカットオフから最終登録被験者のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに報告された SAE 情報についても合わせて記載した。

最終登録被験者のデータカットオフまでに死亡は報告されなかった。

2.1.3.1.2 154 試験（参考）

6 名（14%）に死亡が報告され，いずれも死亡に至った有害事象とエルトロンボパグは関連なしと判断された。エルトロンボパグ投与中の死亡例はなく，2 名は投与終了後 30 日以内に敗血症／感染症のため，残りの 4 名は投与終了後 110 日が経過した後に死亡した。死亡した被験者の一覧を Table 2-17 に示す。

SAA 患者でよくみられる死因と一致しており，敗血症及び感染症（4 名）による死亡が多かった。4 名中 3 名は血液学的反応が認められなかった被験者で，残りの 1 名は好中球系の改善がみられたが Extension パートの 3 ヵ月時点まで治療効果が持続しなかった被験者であった。感染症の合併は，血球減少を伴う SAA 患者でよくみられるリスクであり，免疫抑制療法で十分な効果が得られない SAA 患者の約 40%が 5 年以内に死亡するとの報告がある [Valdez et al.2011]。また，他の 1 名は主要評価時にモノソミー7 が 20 細胞中 4 細胞に検出され，エルトロンボパグの最終投与から約 7 ヵ月後に MDS/AML のため死亡した。残りの 1 名はエルトロンボパグの最終投与から約 4 ヵ月後に死亡した（死因不明）。

死亡に至った重篤な有害事象として，6 名中 4 名で AA，敗血症，敗血症性ショック及び死因不明の死亡が報告された。

死亡した個々の被験者の詳細は第 5 部に添付した試験総括報告書 に示した。

Table 2-17 死亡した被験者の一覧（154 試験，SP）

Subject ID	最終投与からの日数	主な死因	叙述
投与終了後 30 日以内			
20	22 日	原疾患に伴う敗血症／感染症	77 歳女性，ベースラインの ANC は 0.17 Gi/L エルトロンボパグの投与期間は 227 日間 血液学的反応が得られたが Day 215 に再発，Day 227 にウイルス感染のため入院し SAE となった。エルトロンボパグの投与は中止した。ホスピスに入院し，原疾患に伴う敗血症／感染症のため Day 248 に死亡した。

Subject ID	最終投与からの日数	主な死因	叙述
29	8 日	原疾患に伴う敗血症／感染症	25 歳女性 クレブシエラ性菌血症の既往あり 血液学的反応が得られなかったため Day 92 にエルトロンボパグの投与を中止した。Day 63 にグラム陰性菌による発熱性好中球減少症を認めたが Day 74 に回復した。Day 96 にグラム陰性桿菌による敗血症を発症し，肝膿瘍の悪化も認められた。原疾患に伴う敗血症性ショックのため Day 100 に死亡した。
投与終了後 31 日以降			
7	195 日	MDS/AML	59 歳男性 血液学的反応が得られなかったため Day 84 にエルトロンボパグの投与を中止した。Day 84 に 20 細胞中 4 細胞にモノソミー7 が検出され，MDS と診断された。MDS/AML のため Day 279 に死亡した。
17	112 日	原疾患に伴う敗血症／感染症	72 歳女性，ベースラインの ANC は 0.44 Gi/L アレムツズマブの使用歴あり 敗血症のため Day 44～52，クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎のため Day 99～103 にエルトロンボパグの投与を中断した。血液学的反応が得られなかったため Day 119 にエルトロンボパグを中止した。原疾患に伴う敗血症のため Day 231 に死亡した。
28	163 日	原疾患に伴う敗血症／感染症	45 歳男性 血液学的反応が得られなかったため Day 109 にエルトロンボパグの投与を中止した。Day 267 にインフルエンザ様症状を伴う感染症のため入院し SAE となった。心肺停止 及び原疾患に伴う敗血症のため Day 272 に死亡した。
37	116 日	不明	68 歳男性 血液学的反応が得られなかったため，Day 84 にエルトロンボパグの投与を中止した。本被験者は CT スキャンにて肝病変の悪化及び新たな肺病変を認め，ホスピスに入院した。Day 199 に死亡した。死因は不明であった。

5.3.5.2-3-154 試験-Section 7.4.1, Section 12.2

2.1.3.1.3 133 試験（参考）

データカットオフまでに 2 名の死亡が報告された。1 名（Subject 19）は投与終了から約 30 日が経過した時点で敗血症のため，他の 1 名（Subject 11）は投与終了から約 140 日が経過した時点で敗血症性ショック及び憩室穿孔のため死亡した。いずれの事象もエルトロンボパグと関連なしと判断された。

2.1.3.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.3.2.1 E1202 試験（評価）

本項では，データカットオフ日から最終登録被験者のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに報告された SAE 情報についても合わせて記載した。

最終登録被験者のデータカットオフまでに死亡は報告されなかった。

2.1.3.2.2 150 試験（参考）

データカットオフまでに 3 名の死亡が報告された。1 名はエルトロンボパグ投与中，2 名は投与終了後（投与終了後 11 ヵ月以降）の死亡であった。

- Subject 23：投与中に脳症及び呼吸不全のため死亡した。いずれもエルトロンボパグと関連なしと判断された。
- Subject 15：投与終了から約 11 ヵ月後に死亡した。死因は骨髄移植後の移植片対宿主病（graft versus host disease，GVHD），B 群連鎖球菌による赤血球及び血小板減少，及び脳出血であった。
- Subject 9：投与終了から約 2 年後に死亡した。死因は骨髄移植後の AML の再発であった。

2.1.4 その他の重篤な有害事象

2.1.4.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.4.1.1 E1201 試験（評価）

重篤な有害事象発現率及び重篤な有害事象一覧をそれぞれ Table 2-18，Table 2-19 に示す。

投与期間中に重篤な有害事象が 4 名（19.0%）に発現した。2 名以上に発現した事象はなく，いずれの事象もエルトロンボパグと関連なしと判断された。いずれもエルトロンボパグの減量又は中止は行われず，腸炎及び食欲減退は投与期間中に回復した。網膜剥離及び疼痛はデータカットオフ時点で未回復であった。

また，データカットオフ以降，最終登録被験者のデータカットオフまでに 7 件の重篤な有害事象が 3 名に報告された。いずれも追跡期間中に発現した事象であり，内訳は細胞遺伝学的異常，肺炎，菌血症，細菌性髄膜炎，栄養障害，くも膜下出血，脳出血が各 1 件であった。細胞遺伝学的異常の 1 件を除き，他の事象はエルトロンボパグと関連なしと判断された。

Table 2-18 投与期間中の重篤な有害事象（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21 n (%)
合計	4 (19.0)
網膜剥離	1 (4.8)
腸炎	1 (4.8)
疼痛	1 (4.8)
食欲減退	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 7-16-b

Table 2-19　重篤な有害事象一覧（E1201 試験，SP）

被験者番号	年齢 性別	PT	投与開始からの日数		持続期間（日）	Grade	治験薬との関連性	治験薬に対する処置	発現時期
			発現日	消失日					
JPN/211903/04	43/M	腸炎	286	292	7	2	なし	なし	投与期間中
JPN/211450/11	42/M	細胞遺伝学的異常	301	448	148	4	あり	NA	追跡調査中
JPN/211450/12	74/M	肺炎	187	192	6	3	なし	NA	追跡調査中
		菌血症	294	336	43	4	なし	NA	追跡調査中
		細菌性髄膜炎	296	314	19	4	なし	NA	追跡調査中
JPN/211984/19	48/F	網膜剥離	19	ongoing	—	3	なし	なし	投与期間中
JPN/212019/31	48/F	食欲減退	189	259	71	2	なし	なし	投与期間中
JPN/212019/32	75/F	疼痛	61	ongoing	—	3	なし	なし	投与期間中
		くも膜下出血	444	478	35	1	なし	NA	追跡調査中
		栄養障害	451	478	28	3	なし	NA	追跡調査中
		脳出血	512	ongoing	—	1	なし	NA	追跡調査中

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Listing 28

F：女性（female），M：男性（male），NA：該当なし（not applicable）

2.1.4.1.2 154 試験（参考）

重篤な有害事象発現率及び重篤な有害事象一覧をそれぞれ Table 2-20，Table 2-21 に示す。

データカットオフまでに重篤な有害事象が 14 名（33%）に発現した。発熱性好中球減少症（6 名，14%）の発現率が最も高く，次いで敗血症，ウイルス感染（各 2 名，5%）の順に高かった。感染性合併症や血球減少は重症再生不良性貧血患者でよくみられる事象である［Valdez et al. 2011］。データカットオフ時点でほとんどの事象は回復又は回復傾向であった。

Table 2-20　投与期間中の重篤な有害事象（154 試験，SP）

	Eltrombopag N=43 n (%)
合計	14 (33)
発熱性好中球減少症	6 (14)
敗血症	2 (5)
ウイルス感染	2 (5)
腹部不快感	1 (2)
下腹部痛	1 (2)
貧血	1 (2)
再生不良性貧血	1 (2)
胆道仙痛	1 (2)
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (2)
肺炎	1 (2)

	Eltrombopag N=43 n (%)
敗血症性ショック	1 (2)
ブドウ球菌性敗血症	1 (2)
尿路感染	1 (2)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験-Table 3.0140

Table 2-21 重篤な有害事象一覧（154 試験，SP）

Subject ID	PT	治験薬との関連性	転帰
6	腹部不快感	Definitely	Recovered
7	ブドウ球菌性敗血症	Unrelated	Recovered
8	発熱性好中球減少症	Unrelated	Recovered
	発熱性好中球減少症	Unlikely	Recovered
	発熱性好中球減少症	Unlikely	Recovered
	発熱性好中球減少症	Unlikely	Recovered
17	敗血症	Unlikely	Recovered
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	Unrelated	Recovering
18	ウイルス感染	Unlikely	Recovering
20	ウイルス感染	Unlikely	Recovered
	再生不良性貧血	Unlikely	Fatal
24	敗血症	Unrelated	Recovered
25	胆道仙痛	Unrelated	Not Recovered
29	発熱性好中球減少症	Unrelated	Recovered
	敗血症性ショック	Unrelated	Fatal
35	発熱性好中球減少症	Unrelated	Recovered
37	発熱性好中球減少症	Unrelated	Recovered
39	貧血	Unrelated	Not Recovered
42	発熱性好中球減少症	Unrelated	Recovered
	肺炎	Unlikely	Recovered
44	下腹部痛	Unrelated	Recovered
	発熱性好中球減少症	Unrelated	Recovered
	尿路感染	Unrelated	Recovered

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- section 7.4.2 Table 28

2.1.4.1.3 133 試験（参考）

重篤な有害事象一覧を Table 2-22 に示す。

エルトロンボパグが投与された 28 名中 8 名（29%）に 25 件の重篤な有害事象が発現した。いずれの事象もエルトロンボパグと関連なしと判断された。

Table 2-22 重篤な有害事象一覧（133 試験）

Subject ID	PT	治験薬との関連性	転帰
2	大腸炎	No	Resolved
4	発熱性好中球減少症	No	Improved
	感染	No	Improved
	ブドウ球菌性膿瘍	No	Unknown
6	注入に伴う反応	No	Unknown
7	腹痛	No	Unknown
10	貧血	No	Resolved
	頭痛	No	Resolved
	感染	No	Unknown
	中耳炎	No	Improved
	頭蓋脳損傷	No	Unknown
11	鼻出血	No	Resolved
	敗血症性ショック	No	Fatal
	憩室穿孔	No	Fatal
13	感染	No	Resolved
	頭蓋内出血	No	Unknown
19	発熱性好中球減少症	No	Unknown
	発熱性好中球減少症	No	Unresolved
	発熱性好中球減少症	No	Unknown
	大腸炎	No	Unknown
	発熱	No	Unknown
	好中球減少症	No	Unknown
	胃腸出血	No	Unknown
	敗血症	No	Unknown
	敗血症	No	Fatal

Source: 5.3.5.2-4-133 試験

2.1.4.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.4.2.1 E1202 試験（評価）

データカットオフまでに重篤な有害事象は報告されなかった。

データカットオフから最終登録被験者のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに Grade 3 の発熱性好中球減少症が重篤な有害事象として報告された。本被験者は，心電図 QT 延長により Day 149 に投与中止となった被験者で，エルトロンボパグ投与中止後 86 日目に発熱性好中球減少症を発現し，入院加療を要した。本事象とエルトロンボパグとの関連性はなしと判断され，最終登録被験者のデータカットオフ*時点で事象は回復していた。

2.1.4.2.2 150 試験（参考）

重篤な有害事象一覧を Table 2-23 に示す。

エルトロンボパグが投与された 62 名中 26 名（42%）に 53 件の重篤な有害事象が発現した。感染症の発現が多く，SAA 患者でよくみられる事象が多かった。扁平上皮癌の 1 件は ATG / CsA 及びエルトロンボパグと関連ありと判断され，発疹の 1 名はエルトロンボパグと関連ありと判断された。脳症及び呼吸不全により 1 名が死亡したが，いずれの事象も治験薬と関連なしと判断された。

Table 2-23 重篤な有害事象一覧（150 試験）

Subject ID	PT	治験薬との関連	転帰
1	失神	No	Unknown
2	真菌性副鼻腔炎	No	Unresolved
5	Idiopathic thrombocytopenic purpura（特発性血小板減少性紫斑病）	No	Improved
	無菌性髄膜炎	No	Unknown
8	Squamous cell carcinoma（扁平上皮癌）	Yes - Eltrombopag, ATG & CsA	Unknown
10	うつ病	No	Unknown
	自傷念慮	No	Unknown
13	血便排泄	Yes - ATG	Resolved
	胃腸出血	Yes - ATG	Resolved
	感染	No	Improved
	血腫	No	Unknown
	腹壁血腫	No	Unresolved
	発熱	No	Unknown
15	蜂巣炎	No	Unknown
	蜂巣炎	No	Unknown
16	虫垂炎	No	Unknown
	発熱性好中球減少症	No	Unknown
19	頭痛	Yes – CsA	Improved
	虫垂炎	No	Unknown
22	基底細胞癌	No	Unknown
	光線性弾性線維症	No	Unknown
23	脳症	No	Fatal
	呼吸不全	No	Fatal
25	歯膿瘍	No	Unknown
	発熱性好中球減少症	No	Unknown
	発熱性好中球減少症	No	Unknown
27	高カリウム血症	Yes – CsA	Unknown
29	好中球減少性感染	No	Unknown
35	肺炎	No	Unknown

Subject ID	PT	治験薬との関連	転帰
	発熱	No	Unknown
	錯乱状態	No	Unknown
39	発熱性好中球減少症	No	Ongoing
	低血圧	No	Ongoing
43	発熱性好中球減少症	No	Unknown
44	尿路感染	No	Unresolved
45	頭痛	Yes – CsA	Unknown
	発熱性好中球減少症	No	Unknown
	ウイルス性胃腸炎	No	Unknown
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	No	Unknown
49	発熱性好中球減少症	No	Unknown
	細菌感染	No	Unknown
	発熱	No	Unknown
50	好中球減少性感染	No	Unknown
	尿路性敗血症	No	Unknown
	発熱	No	Unknown
53	急性心筋梗塞 a)	Yes – ATG	Improving
	心不全 a)	Yes - ATG	Improving
	Pulmonary edema（肺水腫） a)	Yes - ATG	Improving
54	発熱性好中球減少症	No	Unknown
	発熱性好中球減少症	No	Recovering/Resolving
	発疹	Yes - Eltrombopag	Recovering/Resolving
57	発熱	No	Unknown
61	低血糖	No	Unknown
63	発熱性好中球減少症	No	Unknown

Source: 5.3.5.2-5-150 試験

a) ATG / CsA 投与開始後，エルトロンボパグの投与開始前に発現した。

MedDRA version 18.1 に一致する term がない事象名は，英語名と日本語名を併記した。

2.1.5 投与中止に至った有害事象

2.1.5.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.5.1.1 E1201 試験（評価）

Grade 3 の肝機能異常（ALT 上昇及び AST 上昇）が 1 名（4.8%）に発現し，治験実施計画書の投与中止基準に合致したためエルトロンボパグの投与を中止した。本事象はエルトロンボパグと関連ありと判断された。本事象の詳細は注目すべき有害事象の項（2.1.7.1.1 項）に示す。

2.1.5.1.2 154 試験（参考）

投与中止に至った有害事象の一覧を Table 2-24 に示す。

投与中止に至った有害事象が 5 名（12%）に 5 件発現した。2 名以上に発現した事象はなく，5 件中 3 件は感染症によるものであった。

Table 2-24　投与中止に至った有害事象一覧（154 試験，SP）

	Eltrombopag N=43
合計, n (%)	5 (12)
Subject 5	白内障（疑い）
Subject 6	腹部不快感
Subject 20	ウイルス感染
Subject 21	急性 B 型肝炎
Subject 24	敗血症

Source: 5.3.5.2-3-154 試験 Section 7.3.2

2.1.5.1.3 133 試験（参考）

本試験の short study summary には，投与中止に至った有害事象に関する記載はなかった。

2.1.5.2　未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.5.2.1 E1202 試験（評価）

Grade 2 の心電図 QT 延長が 1 名（10.0%）に発現し，治験実施計画書の投与中止基準に合致したためエルトロンボパグの投与を中止した。本事象はエルトロンボパグと関連なしと判断された。本事象の詳細は心電図の評価の項（4.2.1 項）に示す。

2.1.5.2.2 150 試験（参考）

本試験の short study summary には，投与中止に至った有害事象に関する記載はなかった。

2.1.6　減量又は休薬に至った有害事象

2.1.6.1　難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.6.1.1 E1201 試験（評価）

エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象の一覧を Table 2-25 に示す。

有害事象によりエルトロンボパグを減量した被験者はいなかった。5 名（23.8%）が有害事象によりエルトロンボパグを休薬した。5 名中 4 名（肝機能異常，発疹，慢性胃炎，消化不良）は休薬前と同じ投与量でエルトロンボパグを再開したが，うち 3 名（肝機能異常，発疹，慢性胃炎）では再発を認めなかった。データカットオフ時点で消化不良は継続中である。高ビリルビン血症の 1 名は休薬後，低用量から再度投与量を増量したが，休薬前の 1 段階下の投与量で事象は再発し，データカットオフ時点で継続中である。なお，事象再発時にエルトロンボパグの投与量の調整は行っていない。

Table 2-25 減量又は休薬に至った有害事象（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21 n (%)
合計	5 (23.8)
慢性胃炎	1 (4.8)
消化不良	1 (4.8)
肝機能異常	1 (4.8)
高ビリルビン血症	1 (4.8)
発疹	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1- E1201 試験 Table 7-18-1-b

2.1.6.1.2 154 試験（参考）

エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象の一覧を Table 2-26 に示す。

4 名（9%）が有害事象又は臨床検査値異常によりエルトロンボパグを減量又は休薬した。4 名中 1 名では肝機能検査値異常によりエルトロンボパグを減量した。肝機能検査値異常の詳細は 2.1.7.1.1 項に示す。

Table 2-26 減量又は休薬に至った有害事象（154 試験，SP）

Subject ID	理由	休薬期間（日）
35	悪心，嘔吐	4
44	elevated LFTs（肝機能検査値異常）	4
	発熱性好中球減少症，下腹部痛	10, 1
17	好中球減少症，低血圧，感染	9
	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	5
25	胆道仙痛	4

Source: 5.3.5.2-3-154 試験 Section 7.3.1 Table 24

2.1.6.1.3 133 試験（参考）

データカットオフまでに，安全性の問題により減量を要した事象は報告されなかった。

2.1.6.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

2.1.6.2.1 E1202 試験（評価）

エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象の一覧を Table 2-27 に示す。

3 名（30.0%）が有害事象によりエルトロンボパグを減量又は休薬した。1 名は悪心のため 50 mg/日に減量後，ALT 増加，血中ビリルビン増加，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加の発現により休薬となった。ALT 増加及び血中ビリルビン増加の回復後（悪心及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加は継続），休薬前の投与量で再開したが，再発は認められなかった。その他，

悪心及び嘔吐のため休薬した 1 名，消化不良のため減量した 1 名では，投与再開又は減量後に同一事象の再発は認められなかった。

Table 2-27　減量又は休薬に至った有害事象（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%)
合計	3 (30.0)
悪心	2 (20.0)
消化不良	1 (10.0)
嘔吐	1 (10.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 7-16

2.1.6.2.2 150 試験（参考）

データカットオフまでに，安全性の問題により減量を要した事象は報告されなかった。

2.1.7　器官別又は症候群別有害事象（臨床的に注目すべき有害事象）の解析

本項では，臨床的に注目すべき有害事象について包括的に評価した（1.1.2.2.1 項参照）。臨床的に注目すべき有害事象として評価した有害事象の一覧は Table 7-1 に示す。

エルトロンボパグの作用機序，安全性プロファイル及び対象疾患（AA）を考慮し，注目すべき有害事象のうち肝胆道系の有害事象，血栓塞栓事象，染色体異常及び血液悪性腫瘍について重点的に評価した。また，出血性事象，腎機能に関連する事象，眼に関連する事象（特に白内障）及び投与終了後の血小板減少症については国内試験でのみ評価した。

2.1.7.1　肝胆道系事象

エルトロンボパグは肝臓で代謝されるため，エルトロンボパグ投与後に肝酵素が上昇することが報告されている。エルトロンボパグはビリルビンのグルクロン酸抱合を担う UGT1A1 の阻害剤であり，ビリルビンの肝トランスポーターの 1 種である OATP1B1 の阻害剤でもあるため，エルトロンボパグにより間接ビリルビンが上昇することが示唆されている[Campbell et al. 2004, Cui et al. 2001]。

E1201 試験，E1202 試験及び 154 試験では，肝胆道系の臨床検査値異常を DILI の基準に従い評価した。なお，本ガイダンスではビリルビンのグルクロン酸抱合を阻害する薬剤を投与中の患者において評価が制限される場合があることが記載されている。

2.1.7.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

肝胆道系の有害事象の発現率を Table 2-28 に示す。

肝胆道系の有害事象は 10 名（47.6%）に 15 件認められた。肝機能異常の発現率が最も高かった（3 名，14.3%）。Grade 3 の肝機能異常の 1 件が治験実施計画書の肝機能検査値に関する投与中止基準に合致し，エルトロンボパグの投与を中止した（後述参照）。15 件中 12 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。Grade 2 の高ビリルビン血症，Grade 2 の血中ビリルビン増加及び Grade 1 の血中 ALP 増加（各 1 件）を除き，他の事象は データカットオフまでに回復した。また，Grade 1 の肝機能異常及び Grade 2 の高ビリルビン血症により投与を中断した 2 名，Grade 3 の肝機能異常により投与を中止した 1 名を除き，エルトロンボパグの投与量の調整を要した被験者はいなかった。

Table 2-28 投与期間中の肝胆道系事象の発現率（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21 n (%)
合計	10 (47.6)
肝機能異常	3 (14.3)
高ビリルビン血症	2 (9.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (9.5)
血中ビリルビン増加	2 (9.5)
肝障害	1 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.8)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 7-19-b, 5.3.5.2-10-E1201 試験-Table 7-19-b

肝胆道系の臨床検査値異常を Table 2-29 に示す。

総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）を伴う ALT 又は AST が ULN の 3 倍超に上昇した被験者はいなかった。1 名（Subject JPN/211984/17）に Grade 3 の肝機能異常が認められ，治験実施計画書の投与中止基準に合致したためエルトロンボパグの投与を中止した。本事象はエルトロンボパグと関連ありと判断された。本被験者では，ベースライン時にトランスアミナーゼの上昇（ALT 81 IU/L）を認め，投与開始後に ALT が ULN の 5 倍超（最高値 336 IU/L），AST が ULN の 3 倍超に上昇した。エルトロンボパグの投与中止後は徐々に改善し，中止後 57 日目にベースライン値まで回復した。また，総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超に上昇した被験者はいなかった。

Table 2-29 投与期間中の肝胆道系の臨床検査値異常（E1201 試験，SP）

	Eltrombopag N=21 n (%)
ALT or AST >3xULN and Total Bilirubin > 2x ULN	0
ALT or AST >3xULN and Total Bilirubin > 1.5x ULN	0
ALT or AST >10xULN	0
ALT or AST >5xULN	1 (4.8)
ALT or AST >3xULN	1 (4.8)
ALT >10xULN	0
ALT >5xULN	1 (4.8)
ALT >3xULN	1 (4.8)
AST >10xULN	0
AST >5xULN	0
AST >3xULN	1 (4.8)
Total Bilirubin >2xULN	0
Total Bilirubin >1.5xULN	0
ALP >1.5xULN	6 (28.6)

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 7-26

154 試験（参考）

肝胆道系の有害事象が 16 名に発現した。13 名ではエルトロンボパグの投与量の調整は行われなかったが，1 名（Subject 44）が肝機能検査値異常，1 名（Subject 25）が胆道仙痛のため休薬，1 名（Subject 21）が急性 B 型肝炎のため投与が中止された。NIH の原資料では，大部分の有害事象について CTCAE グレードの記載がなかった。このため，肝胆道系の有害事象が発現したすべての被験者について，投与期間中の検査値（ALT，AST 及びビリルビン）に基づき最悪 Grade の評価を実施した。

- 16 名中 5 名に Grade 1，6 名に Grade 2 の肝機能検査値異常を認めた。11 名中 7 名は肝機能検査値異常の既往又はベースライン時に肝機能検査値異常を認めた被験者であった。
- 試験期間中に Grade 3 の ALT 又は AST 上昇が 4 名に認められた。いずれの被験者もトランスアミナーゼ上昇の既往又はベースライン時に検査値異常を認めた被験者であった。
- 他の 1 名に ALT 及び AST 上昇が Grade 3 の有害事象として報告された。

肝胆道系の臨床検査値異常を Table 2-30 に示す。

総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）を伴う ALT 又は AST の ULN の 3 倍超の上昇が 2 名に認められた。いずれも間接ビリルビンの上昇によるものであった。また，4 名で ALT が ULN の 5 倍超，若しくは ALT 及び AST が ULN の 5 倍超に上昇した。いずれの被験者も組入れ時に ALT 及び／又は AST の上昇を認め，うち 1 名は試験期間中に急性 B 型肝炎と診断された。また，6 名

で総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超に上昇した 。いずれも間接ビリルビンの上昇によるものであった（直接ビリルビン分画 25%以下）。

Table 2-30 投与期間中の肝胆道系の臨床検査値異常（154 試験，SP）

	Eltrombopag N=43 n (%)
ALT or AST >3xULN and Total Bilirubin >2xULN	0
ALT or AST >3xULN and Total Bilirubin >1.5xULN	2 (5)
ALT or AST >10xULN	0
ALT or AST >5xULN	4 (9)
ALT or AST >3xULN	9 (21)
ALT >10xULN	0
ALT >5xULN	4 (9)
ALT >3xULN	8 (19)
AST >10xULN	0
AST >5xULN	2 (5)
AST >3xULN	5 (12)
Total Bilirubin >2xULN	0
Total Bilirubin >1.5xULN	6 (14)
ALP >1.5xULN	5 (12)

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Table 3.0280

133 試験（参考）

データカットオフまでに肝胆道系の重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.7.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

肝胆道系の有害事象が 7 名（70.0%）に 10 件発現した。発現率が最も高かった事象は ALT 増加及び血中ビリルビン増加（各 3 名，30.0%）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であった。エルトロンボパグ投与後に発現した 6 件（血中ビリルビン増加：2 名 2 件，血中ビリルビン増加，ALT 増加及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加：1 名 3 件，血中 ALP 増加：1 名 1 件）のうち，血中ビリルビン増加の 1 件を除く 5 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。残りの 4 件はエルトロンボパグ投与前に発現した事象であった。血中 ALP 増加の 1 件を除き，他の事象はデータカットオフ時点で回復していた。

Table 2-31 治療期間中の肝胆道系事象の発現率（E1202 試験，SP）

PT	Eltrombopag+ATG/CsA N=10 n (%)
合計	7 (70.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)
血中ビリルビン増加	3 (30.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (10.0)
肝機能異常	1 (10.0)
肝損傷	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-17-1

治験実施計画書の肝機能検査値に関する投与中止基準に合致した被験者はいなかった。

肝胆道系の臨床検査値異常を Table 2-32 に示す。

総ビリルビン上昇（ULN の 1.5 倍超）を伴う ALT 又は AST の ULN の 3 倍超の上昇を呈した被験者はいなかった。また，総ビリルビンが ULN の 1.5 倍超に上昇した被験者はいなかった。

Table 2-32 治療期間中の肝胆道系の臨床検査値異常（E1202 試験，SP）

	Eltrombopag+ATG/CsA N=10 n (%)
ALT or AST >3xULN and Total Bilirubin >2xULN	0
ALT or AST >3xULN and Total Bilirubin >1.5xULN	0
ALT or AST >10xULN	0
ALT or AST >5xULN	0
ALT or AST >3xULN	1 (10.0)
ALT >10xULN	0
ALT >5xULN	0
ALT >3xULN	1 (10.0)
AST >10xULN	0
AST >5xULN	0
AST >3xULN	0
Total Bilirubin >2xULN	0
Total Bilirubin >1.5xULN	0
ALP >1.5xULN	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-24

150 試験（参考）

データカットオフまでに肝胆道系の重篤な有害事象の報告はなかった。

2.1.7.2 血栓塞栓事象

2.1.7.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

データカットオフまでに血栓塞栓事象の報告はなかった。

154 試験（参考）

投与期間中に血栓塞栓事象の報告はなかった。投与終了から 14 ヵ月後に深部静脈血栓症（1 名：Subject 12）が重篤な有害事象として報告され，エルトロンボパグと関連なしと判断された。

133 試験（参考）

データカットオフまでに血栓塞栓事象の報告はなかった。

2.1.7.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

治療期間中に血中クレアチンホスホキナーゼ増加が 1 名に発現し，MedDRA の SMQ で血栓塞栓事象に分類された。血栓症を示唆する他の所見の報告はなく，エルトロンボパグの投与量の調整は行われることなく事象は回復した。事象発現近傍の血小板数は 1000/μL であった。

150 試験（参考）

治療期間中に血栓塞栓事象の報告はなかった。エルトロンボパグの投与開始前に急性心筋梗塞（1 名：Subject 53）が重篤な有害事象として報告され，ATG と関連ありと判定された。

2.1.7.3 染色体異常

典型的な AA であっても全体の 4～11%に染色体異常が認められ，頻度の高い染色体異常としてはトリソミー8，モノソミー7，13 番染色体長腕欠失，6 番染色体の異常などが挙げられる。特に，モノソミー7 は MDS や AML 移行のリスクファクターであり予後は極めて不良である（[参照ガイド]）。このため，AA を対象とした国内外の試験では定期的に染色体検査を実施した。

2.1.7.3.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

エルトロンボパグの投与開始後，3 名に染色体異常が検出された。なお，予後不良である 7 番染色体異常は検出されていない。

- JPN/211450/11（42 歳）：ベースラインの骨髄検査では正常核型であった。投与 13 週時に血球改善が認められず，治験実施計画書に従い投与中止となった。最終投与から 6 ヵ月後の染色体検査でトリソミー8 が 20 細胞中 3 細胞に検出され，形態学的所見を踏まえ，

治験担当医師は MDS と診断した。その後，治験担当医師により骨髄標本の再評価が行われ，ベースラインに比べ明らかな形態学的な変化は認められないと判断された。最終的に染色体異常（トリソミー8）が重篤な有害事象として報告された。なお，最終報告時点では正常核型に回復した。

- JPN/211450/12（74 歳）：投与 13 週時に 血液学的反応が得られたが，投与 13 週時の染色体検査で Y 染色体の部分欠失が 20 細胞中 3 細胞に検出され，かつ検鏡医による中央判定で形態学的な異形成が指摘された。中央判定の指摘を踏まえ，治験担当医師は MDS と判断しエルトロンボパグの投与を中止した。その後，骨髄標本の再評価が行われ，最終的に原疾患である AA でみられる範囲内の所見と判断された。また，Y 染色体の部分欠失は有害事象として報告されなかった。
- JPN/212019/32（75 歳）：投与 13 週時の染色体検査で 46XY, inv(10)(p13q24)が 20 細胞中 2 細胞に検出された。染色体異常が確認された以降もエルトロンボパグの投与が継続されたが，その後の検査で同様の異常は検出されなかった。また，染色体異常は有害事象として報告されなかった。

154 試験（参考）

SAA でみられる染色体異常の発現率と一致して，ベースラインの骨髄検査で 3 名（7%）に染色体異常が検出された。

エルトロンボパグの投与開始後，新たに 8 名（19%）に染色体異常が検出された。8 名中 5 名は 7 番染色体の構造異常又は数的異常であった。7 番染色体の異常を呈した 5 名はいずれも主要評価時点では血液学的反応は得られず，同時点の染色体検査で異常が確認された。

- 5 名中 1 名（Subject 42）は，ベースライン時の骨髄液の吸引が不十分であったため投与開始以前の異常の存在は不明であった。
- 1 名（Subject 19）にモノソミー7 が検出されたが，21 日後の再検査では異常は検出されなかった。

その他，3 名ではトリソミー8（1 名：Subject 8），13 番染色体欠失（2 名：Subject 26，32）が検出された。

染色体異常が検出された 8 名について，異常が検出されるまでの期間（中央値）は 3.1 ヵ月であった。6 名は主要評価時点で血液学的反応は得られず，同時点の染色体検査で異常が確認された。血液学的反応が認められた 2 名（Subject 26，32）では，エルトロンボパグの投与開始後 13.7 ヵ月，9.6 ヵ月時の骨髄検査で染色体異常が確認された。1 名（Subject 32）は試験が継続され，追跡調査中である。染色体異常が検出された 8 名中 3 名は MDS と考えられた。また，骨髄検査報告書で「軽度の赤血球形成不全」と報告された 1 名（Subject 31）は治験責任医師により MDS とは判断されなかった。

133 試験（参考）

ベースラインの骨髄検査で 2 名（7%）に染色体異常が検出された。いずれの被験者も主要評価時（投与 6 ヵ月時）までエルトロンボパグが投与された。1 名は非反応例で，他の 1 名では 3 系統の血球が改善した。

エルトロンボパグの投与開始後，投与 3 ヵ月時の骨髄検査で新たに 4 名（14%）に染色体異常が検出された。7 番染色体欠失，13 番染色体欠失，6 番染色体異常（+6）が検出された 3 名ではエルトロンボパグの投与が中止され，Y 染色体異常（+Y）が検出された 1 名では投与が継続された。いずれの被験者もベースラインの骨髄検査では正常核型であった。データカットオフまでの骨髄検査（投与 6 ヵ月時）及び Extension パート期間中に新たな染色体異常は報告されていない。

2.1.7.3.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

エルトロンボパグの投与開始後，データカットオフまでに染色体異常は報告されていない。

150 試験（参考）

4 名（6%）に染色体異常が検出された。2 名は治療 3 ヵ月の評価時に異常が確認された（モノソミー7，13 番染色体欠失）。モノソミー7 が検出された 1 名では異形成及び芽球増加を認め，エルトロンボパグの最終投与から約 2 年後に骨髄移植後の AML の再発のため死亡した。他の被験者で MDS 又は AML の報告はなかった。残りの 2 名では，エルトロンボパグの最終投与 3 ヵ月後又は 2 年後に染色体異常が検出された。各被験者の詳細は第 5 部に添付した short study summary に示した。

2.1.7.4 血液悪性腫瘍

AA の一部の患者は経過観察中に MDS や AML に移行することが知られている（[参照ガイド]）。

2.1.7.4.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

MDS を含む血液悪性腫瘍への移行は認められていない。

2 名が治験担当医師によりいったん MDS と判定されたが，骨髄標本の再評価が行われた結果，いずれの被験者も MDS と診断すべき明らかな形態学的な変化ではないと結論された。最終的に 1 名は重篤な有害事象として染色体異常（トリソミー8）が報告され，他の 1 名はその後の検査で染色体異常が検出されず有害事象とは判断されなかった。

また，投与期間中に骨髄又は末梢血中の芽球の明らかな増加傾向は認められなかった。

154 試験（参考）

エルトロンボパグ投与前に診断名が低形成 MDS に変更された 1 名は安全性解析対象集団には含めなかった。

エルトロンボパグ投与後，3 名が MDS と診断された。

- ベースライン時に形態学的な異形成を認めた 1 名において，主要評価時点でモノソミー7 が検出され，エルトロンボパグの最終投与から 6 ヵ月が経過した後に MDS / AML のため死亡した。
- 1 名において，主要評価時点で異形成や末梢血の血球数の悪化を認めなかったものの，モノソミー7 が検出されたため MDS と診断された。本被験者には骨髄移植が施行された。
- 血液学的反応が 13 ヵ月間認められた 1 名において， 5%未満の環状鉄芽球を伴う 13 番染色体欠失が検出された。本被験者には骨髄移植が施行された。

133 試験（参考）

エルトロンボパグ投与後，1 名が白血病に移行した。ベースライン時の染色体分析は増殖不良であった。エルトロンボパグは 75 mg / 日を約 3 ヵ月間投与された。投与 3 ヵ月時の評価は行われなかったものの，白血病への移行が報告された。エルトロンボパグの最終投与から約 1 ヵ月後，導入化学療法後の敗血症のため死亡した。

2.1.7.4.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

データカットオフまでに MDS を含む血液悪性腫瘍への移行は認められていない。また，治療期間中に骨髄又は末梢血中の芽球の明らかな増加傾向は認められなかった。

150 試験（参考）

1 名にモノソミー7 が検出され，形態学的な異形成及び芽球増加が認められた。染色体異常は治療 3 ヵ月時の検査で検出された。本被験者はウマ ATG / CsA とエルトロンボパグの併用使用による治療効果が得られず，エルトロンボパグの投与を中止した。1 ヵ月後の再検査で異形成及び芽球増加を認め，MDS と判断された。エルトロンボパグの最終投与から約 2 年後，骨髄移植後の AML の再発のため死亡した。

2.1.7.5 出血性事象

2.1.7.5.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

投与期間中に出血性事象が 5 名（23.8%）に 8 件発現した。内訳は，紫斑（2 名），網膜出血，強膜出血，歯肉出血，痔核，鼻出血（各 1 名）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり，

エルトロンボパグの投与量を調整することなく回復した。同一被験者に認められた紫斑 2 件及び網膜出血 1 件はエルトロンボパグと関連ありと判断された。事象発現近傍の血小板数は，それぞれ 4000/μL，5000/μL（紫斑 2 件），4000/μL（網膜出血）であった。

2.1.7.5.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

治療期間中に，出血性事象（皮下血腫及び痔出血）が 2 名（20.0%）に 2 件発現した。いずれの事象も Garde 1 又は 2 であり，エルトロンボパグ投与前に発現した事象であった。事象発現近傍の血小板数はそれぞれ 5000/μL 及び 3000/μL であった。

2.1.7.6 腎関連事象

2.1.7.6.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

投与期間中に腎機能に関連する事象が 3 名（14.3%）に 4 件発現した。内訳は，血中クレアチニン増加（2 名），腎障害（1 名）であった。いずれの事象も Grade 1 であり，エルトロンボパグの投与量を調整することなく回復した。

血清クレアチニン値がベースラインから 44.3 μmol/L 以上連続して増加した被験者はいなかった（5.3.5.2-1-E1201 試験 Table 7-27-b）。

2.1.7.6.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

治療期間中に 4 名（40.0%）に 5 件の腎機能に関連する事象が発現した。内訳は，腎機能障害（3 名），排尿困難，腎障害（各 1 名）であった。いずれの事象も Grade 1 又は 2 であり，腎機能障害の 1 件を除き，エルトロンボパグ投与開始日又は投与後に発現した事象であった。エルトロンボパグと関連ありと判断された事象はなく，いずれの被験者もエルトロンボパグの投与量の調整を行うことなく投与が継続された。データカットオフ時点で，腎機能障害（2 件）及び腎障害（1 件）は未回復であった。

血清クレアチニン値がベースラインから 44.3 μmol/L 以上連続して増加した被験者が 2 名に認められた（5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 7-25）。

2.1.7.7 眼に関連する事象（特に白内障）

2.1.7.7.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

データカットオフまでに白内障の発症及び悪化の報告はなかった。1 名（4.8%）に Grade 3 の網膜剥離が重篤な有害事象として報告された。本事象はエルトロンボパグと関連なしと判断され，エルトロンボパグの投与量の調整は行われなかった。本被験者は合併症としてサイトメガロウイルス網膜炎を有していた。データカットオフ時点で本事象は未回復である。

2.1.7.7.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

データカットオフまでに白内障の発症及び悪化の報告はなかった。

2.1.7.8 投与終了後の血小板減少症

2.1.7.8.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

データカットオフまでに 13 名がエルトロンボパグの投与を中止したが，投与終了後の血小板減少症は報告されていない。

2.1.7.8.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

データカットオフまでに 1 名がエルトロンボパグの投与を中止したが，投与終了後の血小板減少症は報告されていない。

2.2 健康被験者における有害事象の解析

583 試験（評価）

有害事象は，治験薬の投与開始から第 3 期の Day 4 までに発現又は悪化した有害事象に基づき評価した。

39 名中 32 名（82.1%）に有害事象が発現した。死亡，重篤な（又は重症の）有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

2.2.1 比較的よくみられる有害事象

2.2.1.1 有害事象

SOC，PT 別の有害事象発現率を Table 2-33 に示す。有害事象は 39 名中 32 名（82.1%）に発現した。

SOC 別では「一般・全身障害および投与部位の状態」（24 名，61.5%）の発現率が最も高く，次いで「神経系障害」（15 名，38.5%），「胃腸障害」（12 名，30.8%）の順に高かった。

PT 別では熱感，頭痛，悪心の発現率が高かった。CsA 600 mg との併用群で有害事象の発現率が最も高く（27 名，69.2%），熱感が 24 名（61.5%），頭痛が 10 名（25.6%），悪心が 5 名（12.8%）に報告された。また，CsA 600 mg との併用群で 嘔吐が 2 名（5.1%）に報告されたが，治験実施計画書に規定された治験中止基準（エルトロンボパグ投与後 4 時間以内の嘔吐）には合致しなかった。

エルトロンボパグ単独群では，Grade 2 の頭痛（1 名，2.6%）を除き，他の有害事象は Grade 1 であった。また，有害事象は肉離れの 1 件（転帰：軽快）を除きすべて回復した。

Table 2-33 有害事象（583 試験，All treated population）

SOC PT	Eltrombopag	Eltrombopag + CsA 200 mg	Eltrombopag + CsA 600 mg	All
	N=39 n (%)	N=39 n (%)	N=39 n (%)	N=39 n (%)
合計	6 (15.4)	12 (30.8)	27 (69.2)	32 (82.1)
心臓障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
動悸	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
胃腸障害	1 (2.6)	2 (5.1)	9 (23.1)	12 (30.8)
悪心	0	2 (5.1)	5 (12.8)	7 (17.9)
嘔吐	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)
腹部不快感	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
腹痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
下痢	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	4 (10.3)	24 (61.5)	24 (61.5)
熱感	0	3 (7.7)	24 (61.5)	24 (61.5)
カテーテル留置部位紅斑	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
注入部位刺激感	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
感染症および寄生虫症	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)
上気道感染	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)
傷害，中毒および処置合併症	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
肉離れ	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
食欲減退	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)

SOC PT	Eltrombopag N=39 n (%)	Eltrombopag + CsA 200 mg N=39 n (%)	Eltrombopag + CsA 600 mg N=39 n (%)	All N=39 n (%)
関節痛	1 (2.6)	0	0	1 (2.6)
神経系障害	3 (7.7)	4 (10.3)	12 (30.8)	15 (38.5)
頭痛	3 (7.7)	4 (10.3)	10 (25.6)	14 (35.9)
浮動性めまい	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)
傾眠	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (5.1)	0	2 (5.1)
鼻出血	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)
副鼻腔うっ血	0	1 (2.6)	0	1 (2.6)

Source: 5.3.3.4-1-583 試験-Table 14.3.1.1

2.2.1.2 治験薬との関連を否定できない有害事象

治験薬（エルトロンボパグ又は CsA）と関連ありと判断された有害事象の発現率を Table 2-34 に示す。30 名（76.9%）に治験薬と関連ありと判断された有害事象が発現した。

SOC 別では CsA 600 mg との併用群で「一般・全身障害および投与部位の状態」（24 名，61.5%）の発現率が最も高く，次いで「神経系障害」（12 名，30.8%），「胃腸障害」（9 名，23.1%）の順に高かった。

PT 別では CsA 600 mg との併用群で熱感（24 名，61.5%）の発現率が最も高く，次いで頭痛（10 名，25.6%），悪心（5 名，12.8%）の順に高かった。

Table 2-34 治験薬と関連ありと判断された有害事象（583 試験，All treated population）

SOC PT	Eltrombopag N=39 n (%)	Eltrombopag + CsA 200 mg N=39 n (%)	Eltrombopag + CsA 600 mg N=39 n (%)	All N=39 n (%)
合計	1 (2.6)	8 (20.5)	27 (69.2)	30 (76.9)
胃腸障害	0	2 (5.1)	9 (23.1)	11 (28.2)
悪心	0	2 (5.1)	5 (12.8)	7 (17.9)
嘔吐	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)
腹部不快感	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
腹痛	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (7.7)	24 (61.5)	24 (61.5)
熱感	0	3 (7.7)	24 (61.5)	24 (61.5)
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
食欲減退	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)
神経系障害	1 (2.6)	4 (10.3)	12 (30.8)	14 (35.9)
頭痛	1 (2.6)	4 (10.3)	10 (25.6)	13 (33.3)

SOC PT	Eltrombopag	Eltrombopag + CsA 200 mg	Eltrombopag + CsA 600 mg	All
	N=39 n (%)	N=39 n (%)	N=39 n (%)	N=39 n (%)
浮動性めまい	0	0	2 (5.1)	2 (5.1)
傾眠	0	0	1 (2.6)	1 (2.6)

Source: 5.3.3.4-1-583 試験-Table 14.3.1.2

2.2.2 死亡

死亡は報告されなかった。

2.2.3 その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象の報告はなかった。

2.2.4 その他の重要な有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象の報告はなかった。

2.2.5 臨床検査値の評価

2.2.5.1 血液学的検査

血液学的パラメータの平均値及びその変化に特定の傾向はみられなかった。3 期すべてにおいて，ベースラインから Day 4 までに網赤血球数，好中球数，血小板数の軽微な増加が認められた。

2.2.5.2 血液生化学的検査

血液生化学的検査に関連する有害事象の報告はなかった。

血液生化学的パラメータ（AST，ALT を含む）の平均値及びその変化に特定の傾向はみられなかった。3 期すべてにおいて，クレアチニンの軽微な減少が認められた。肝機能検査値に関する治験実施計画書の中止基準に合致した被験者はいなかった。

2.2.6 バイタルサイン

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった。

2.2.7 心電図

QTcF が 500ms を超えた又はベースラインから 60 ms を超えて上昇した被験者はいなかった。治験担当医師が臨床的に重要と判断した心電図の異常の報告はなかった。

2.3 個別有害事象の文章による説明

各試験で認められた死亡，その他の重篤な有害事象の叙述は，第 5 部に添付した試験総括報告書又は short study summary に示す。

3 臨床検査値の評価

3.1 血液学的検査

3.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化を Table 3-1 に示す。なお，本試験では血小板数は有効性の一部として評価したため，臨床検査値の評価には含めていない。

検討したパラメータの Grade の変化は AA 患者の経過中によくみられる変化であった。

Table 3-1 血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化（E1201 試験, SP）

	Baseline		Worst post-baseline value					
Lab Test		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
Hemoglobin (g/L)	Grade 0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (4.8)	0	0	1 (100)	0	0	0
	Grade 2	2 (9.5)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
	Grade 3	18 (85.7)	0	0	0	18 (100)	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	0	0	2 (9.5)	19 (90.5)	0	0
Lymphocytes (Gi/L)	Grade 0	11 (52.4)	4 (36.4)	1 (9.1)	3 (27.3)	3 (27.3)	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	8 (38.1)	0	0	4 (50.0)	4 (50.0)	0	0
	Grade 3	2 (9.5)	0	0	0	0	2 (100)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	4 (19.0)	1 (4.8)	7 (33.3)	7 (33.3)	2 (9.5)	0
Total Neutrophils (Gi/L)	Grade 0	2 (9.5)	0	0	1 (50.0)	1 (50.0)	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	3 (14.3)	0	0	0	3 (100)	0	0
	Grade 3	12 (57.1)	0	0	0	8 (66.7)	4 (33.3)	0
	Grade 4	4 (19.0)	0	0	0	1 (25.0)	3 (75.0)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	0	0	1 (4.8)	13 (61.9)	7 (33.3)	0
White Blood Cell count (Gi/L)	Grade 0	1 (4.8)	0	0	1 (100)	0	0	0
	Grade 1	2 (9.5)	0	0	2 (100)	0	0	0

	Baseline		Worst post-baseline value					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
Lab Test		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Grade 2	5 (23.8)	0	0	2 (40.0)	3 (60.0)	0	0
	Grade 3	11 (52.4)	0	0	0	11 (100)	0	0
	Grade 4	2 (9.5)	0	0	0	0	2 (100)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	0	0	5 (23.8)	14 (66.7)	2 (9.5)	0

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Table 7-29-b

Baseline のパーセントは N, worst post-baseline value のパーセントは Baseline の n を分母として算出した。

154 試験（参考）

血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化を Table 3-2 に示す。

検討したパラメータの Grade の変化は SAA 患者の経過中によくみられる変化であった。

Table 3-2 血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化（154 試験, SP）

	Eltrombopag N=43
Lab Test	n (%)
Anemia, n	42 [a)]
Any Grade increase, n (%)	24 (57)
Increase to Grade 3, n (%)	14 (33)
Increase to Grade 4, n (%)	7 (17)
Leukopenia, n	42 [a)]
Any Grade increase, n (%)	12 (29)
Increase to Grade 3, n (%)	4 (10)
Increase to Grade 4, n (%)	4 (10)
Lymphopenia, n	42 [a)]
Any Grade increase, n (%)	10 (24)
Increase to Grade 3, n (%)	3 (7)
Increase to Grade 4, n (%)	0
Neutropenia, n	42 [a)]
Any Grade increase, n (%)	14 (33)
Increase to Grade 3, n (%)	6 (14)
Increase to Grade 4, n (%)	6 (14)
Thrombocytopenia, n	42 [a)]
Any Grade increase, n (%)	15 (36)
Increase to Grade 3, n (%)	1 (2)
Increase to Grade 4, n (%)	14 (33)

Source: 5.3.5.2-2-154 試験- Table 3.0260

a) 1 名は同意撤回によりベースライン後のデータがなかった。

3.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化を Table 3-3 に示す。なお，本試験では，血小板数は有効性の一部として評価したため，臨床検査値の評価には含まれない。

検討したパラメータの Grade の変化は ATG / CsA 治療時によくみられる変化であった。

Table 3-3 血液学的パラメータのベースラインからの Grade の変化（E1202 試験，SP）

	Baseline		Worst post-baseline value					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
Lab Test		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Hemoglobin (g/L)	Grade 0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	3 (30.0)	0	0	0	3 (100)	0	0
	Grade 3	7 (70.0)	0	0	0	7 (100)	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	0	0	0	10 (100)	0	0
Lymphocytes (Gi/L)	Grade 0	8 (80.0)	0	0	0	0	8 (100)	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (100)	0
	Grade 3	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (100)	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	0	0	0	0	10 (100)	0
Total Neutrophils (Gi/L)	Grade 0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	1 (10.0)	0	0	0	1 (100)	0	0
	Grade 3	3 (30.0)	0	0	0	0	3 (100)	0
	Grade 4	6 (60.0)	0	0	0	1 (16.7)	5 (83.3)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	0	0	0	2 (20.0)	8 (80.0)	0
White Blood Cell count (Gi/L)	Grade 0	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 1	1 (10.0)	0	0	0	1 (100)	0	0
	Grade 2	5 (50.0)	0	0	0	2 (40.0)	3 (60.0)	0
	Grade 3	2 (20.0)	0	0	0	0	2 (100)	0
	Grade 4	2 (20.0)	0	0	0	0	2 (100)	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	0	0	0	3 (30.0)	7 (70.0)	0

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-27

Baseline のパーセントは N，worst post-baseline value のパーセントは Baseline の n を分母として算出した。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

血液生化学的パラメータのベースラインからの Grade の変化を Table 3-4 に示す。

ほとんどが Grade 1 への変化であった。Grade 1 から Grade 3 への ALT 上昇が 1 名に認められた。Grade 4 への変化は認められなかった。

Table 3-4 血液生化学的検査のベースラインからの Grade の変化（E1201 試験, SP）

	Baseline		Worst post-baseline value					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
Lab Test		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Albumin (g/L)	Grade 0	14 (66.7)	12 (85.7)	2 (14.3)	0	0	0	0
	Grade 1	7 (33.3)	0	7 (100)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	12 (57.1)	9 (42.9)	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	Grade 0	13 (61.9)	7 (53.8)	6 (46.2)	0	0	0	0
	Grade 1	8 (38.1)	1 (12.5)	7 (87.5)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	8 (38.1)	13 (61.9)	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (IU/L)	Grade 0	18 (85.7)	12 (66.7)	6 (33.3)	0	0	0	0
	Grade 1	3 (14.3)	0	2 (66.7)	0	1 (33.3)	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	12 (57.1)	8 (38.1)	0	1 (4.8)	0	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	Grade 0	19 (90.5)	16 (84.2)	3 (15.8)	0	0	0	0
	Grade 1	2 (9.5)	1 (50.0)	0	1 (50.0)	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0

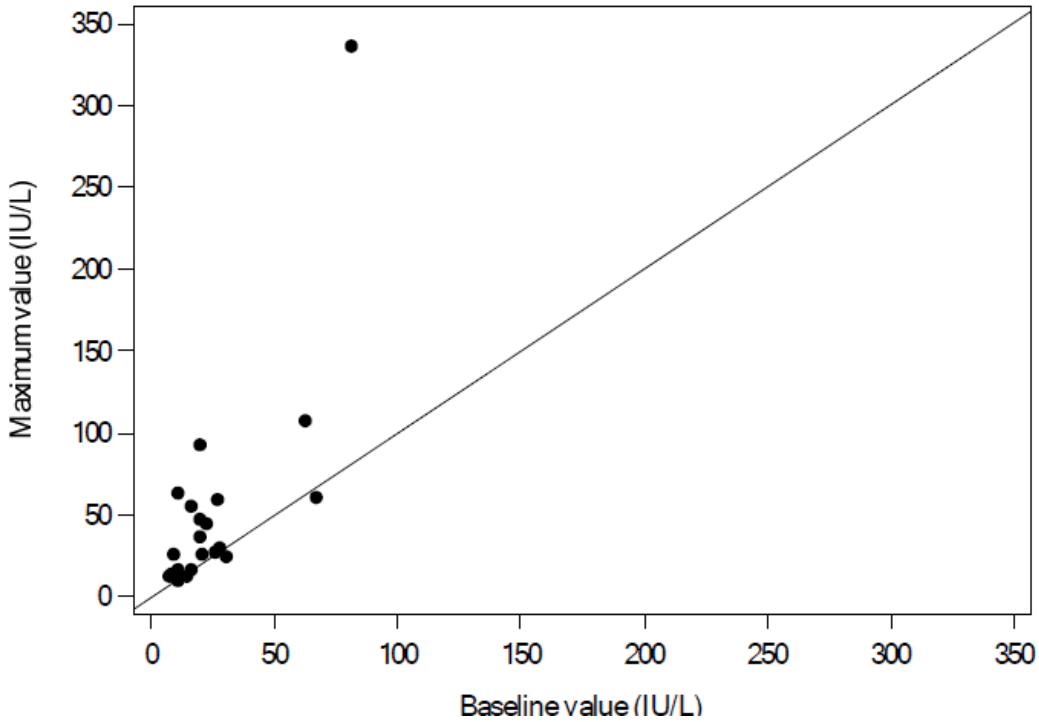
	Baseline		Worst post-baseline value					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
Lab Test		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	17 (81.0)	3 (14.3)	1 (4.8)	0	0	0
Total Bilirubin (µmol/L)	Grade 0	20 (95.2)	19 (95.0)	1 (5.0)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (4.8)	0	1 (100)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	19 (90.5)	2 (9.5)	0	0	0	0
Creatinine (µmol/L)	Grade 0	9 (42.9)	7 (77.8)	2 (22.2)	0	0	0	0
	Grade 1	12 (57.1)	0	12 (100)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	7 (33.3)	14 (66.7)	0	0	0	0
Potassium (mmol/L)	Grade 0	20 (95.2)	11 (55.0)	9 (45.0)	0	0	0	0
	Grade 1	1 (4.8)	0	1 (100)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	11 (52.4)	10 (47.6)	0	0	0	0
Sodium (mmol/L)	Grade 0	21 (100)	19 (90.5)	2 (9.5)	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	21 (100)	19 (90.5)	2 (9.5)	0	0	0	0

Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 7-24-b

Baseline のパーセントは N，worst post-baseline value のパーセントは Baseline の n を分母として算出した。

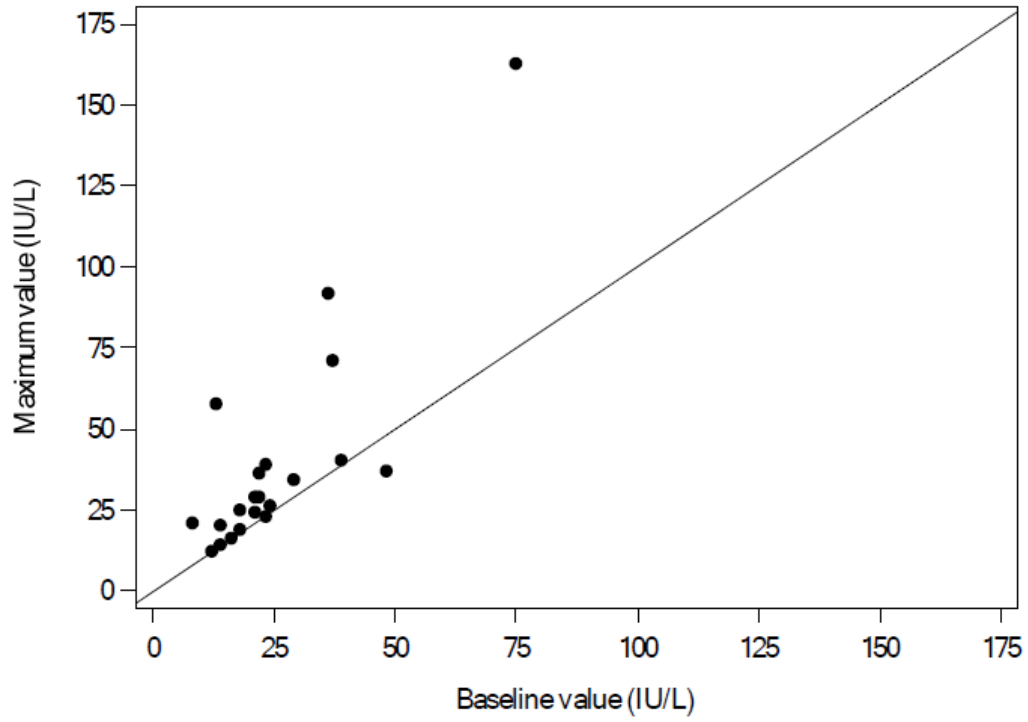
以下に，ALT，AST，総ビリルビン，血清クレアチニンのベースライン値と最大値の scatter plot を示す。1 名に ALT 上昇（Grade 3）及び AST 上昇（Grade 2）が認められたものの，全体として臨床的に重要な変化は認められなかった。

Figure 3-1 ベースラインと最大値の scatter plot：ALT（E1201 試験，SP）



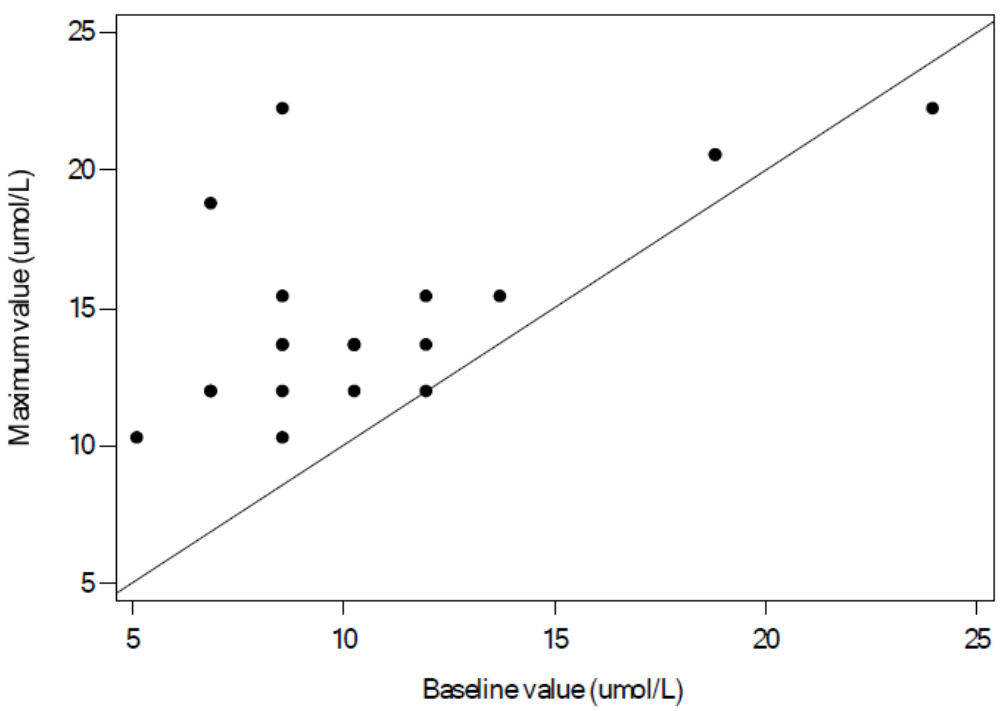
Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Figure 7-3

Figure 3-2 ベースラインと最大値の scatter plot ：AST（E1201 試験，SP）



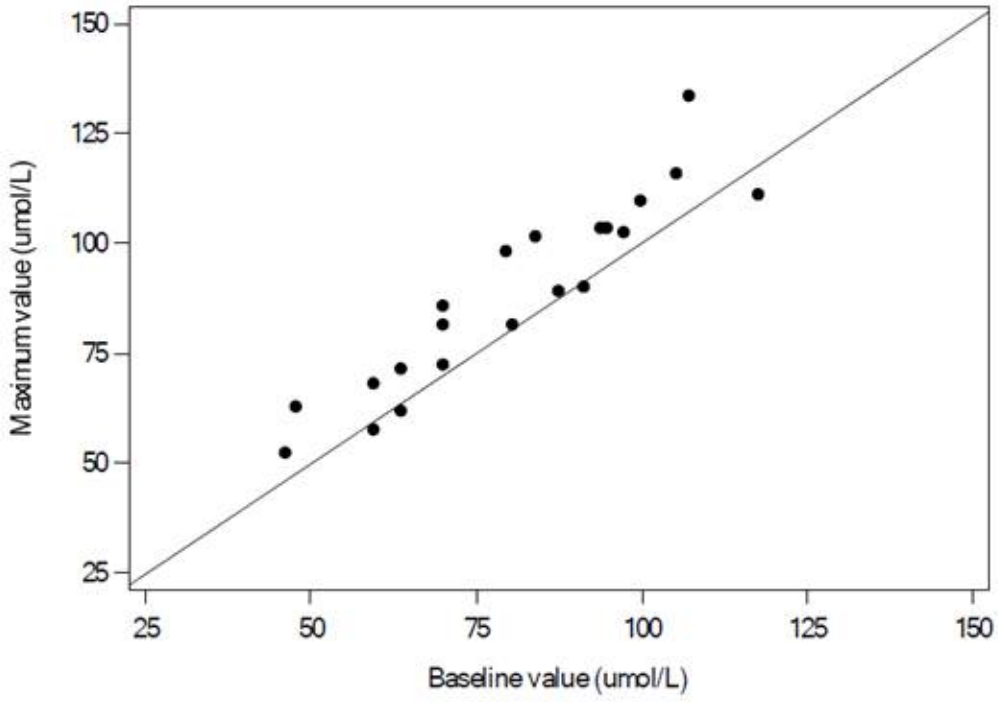
Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Figure 7-4

Figure 3-3 ベースラインと最大値の scatter plot：総ビリルビン（E1201 試験，SP）



Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験- Figure 7-6

Figure 3-4 ベースラインと最大値の scatter plot：血清クレアチニン（E1201 試験，SP）



Source: 5.3.5.2-1-E1201 試験-Figure 7-1

154 試験（参考）

血液生化学的検査値パラメータのベースラインからの Grade の変化を Table 3-5 に示す。

ほとんどが Grade 1 又は 2 への変化であり，Grade 4 への悪化は認められなかった。

Table 3-5 血液生化学的検査のベースラインからの Grade の変化（154 試験, SP）

Lab Test	Eltrombopag N=43 n (%)
ALT, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%)	10 (24)
Increase to Grade 3, n (%)	4 (10)
AST, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%)	12 (29)
Increase to Grade 3, n (%)	2 (5)
Bilirubin, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	20 (48)
ALP, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	7 (17)
Albumin, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	17 (40)
Creatinine, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	9 (21)
Calcium (high), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	0
Calcium (low), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	9 (21)
Glucose (high), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%)	20 (48)
Increase to Grade 3, n (%)	2 (5)
Glucose (low), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	2 (5)
Magnesium (high), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	6 (14)
Magnesium (low), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	3 (7)
Phosphate, n	42 [b]
Any Grade increase, n (%)	6 (14)
Increase to Grade 3, n (%)	1 (2)
Potassium (high), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	2 (5)
Potassium (low), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	1 (2)
Sodium (high), n	42 [b]
Any Grade increase, n (%) [a]	1 (2)
Sodium (low), n	42 [b]

Lab Test	Eltrombopag N=43 n (%)
Any Grade increase, n (%)	3 (7)
Increase to Grade 3, n (%)	1 (2)
Urate, n	24
Any Grade increase, n (%) [a)]	0

Source: 5.3.5.2-3-154 試験- Section 7.7.1

a) Grade 3 以上への悪化は認められなかった。

b) 1 名は同意撤回によりベースライン後のデータがなかった。

3.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

血液生化学的パラメータのベースラインからの Grade の変化を Table 3-6 に示す。

ほとんどが Grade 1 又は 2 への変化であり，Grade 4 への悪化は認められなかった。

Table 3-6 血液生化学的検査のベースラインからの Grade の変化（E1202 試験, SP）

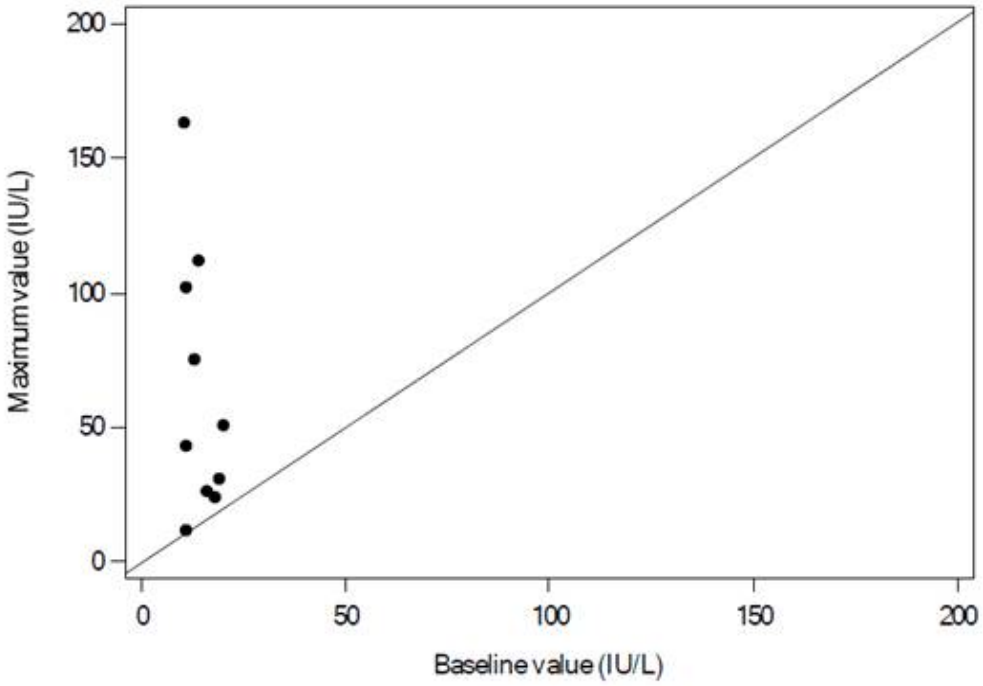
	Baseline		Worst post-baseline value					
Lab Test		n (%)	Grade 0 n (%)	Grade 1 n (%)	Grade 2 n (%)	Grade 3 n (%)	Grade 4 n (%)	Missing n (%)
Albumin (g/L)	Grade 0	6 (60.0)	0	6 (100)	0	0	0	0
	Grade 1	3 (30.0)	0	0	3 (100)	0	0	0
	Grade 2	1 (10.0)	0	0	1 (100)	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	0	6 (60.0)	4 (40.0)	0	0	0
Alkaline Phosphatase (IU/L)	Grade 0	10 (100)	8 (80.0)	2 (20.0)	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	8 (80.0)	2 (20.0)	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (IU/L)	Grade 0	10 (100)	4 (40.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0

		Baseline	Worst post-baseline value					
			Grade 0	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Missing
Lab Test		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	4 (40.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (IU/L)	Grade 0	10 (100)	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	9 (90.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
Total Bilirubin (µmol/L)	Grade 0	10 (100)	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0
Creatinine (µmol/L)	Grade 0	10 (100)	2 (20.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	0	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	2 (20.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	0	0	0
Potassium (mmol/L)	Grade 0	8 (80.0)	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	0	0	0
	Grade 1	2 (20.0)	0	2 (100)	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	3 (30.0)	6 (60.0)	1 (10.0)	0	0	0
Sodium (mmol/L)	Grade 0	10 (100)	5 (50.0)	4 (40.0)	0	1 (10.0)	0	0
	Grade 1	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
	Grade 4	0	0	0	0	0	0	0
	Missing	0	0	0	0	0	0	0
	Total	10 (100)	5 (50.0)	4 (40.0)	0	1 (10.0)	0	0

Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Table 7-22
Baseline のパーセントは N，worst post-baseline value のパーセントは Baseline の n を分母として算出した。

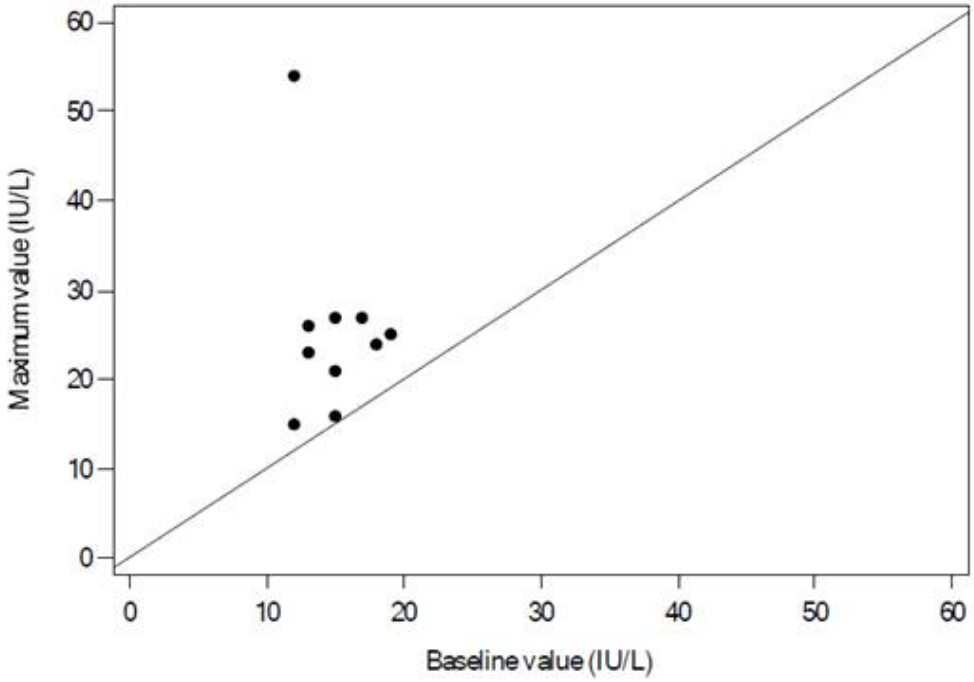
以下に，ALT，AST，総ビリルビン，血清クレアチニンのベースライン値と最大値の scatter plot を示す。治療開始後に ALT，総ビリルビン及び血清クレアチニンが上昇する傾向が認められた。

Figure 3-5 ベースラインと最大値の scatter plot：ALT（E1202 試験，SP）



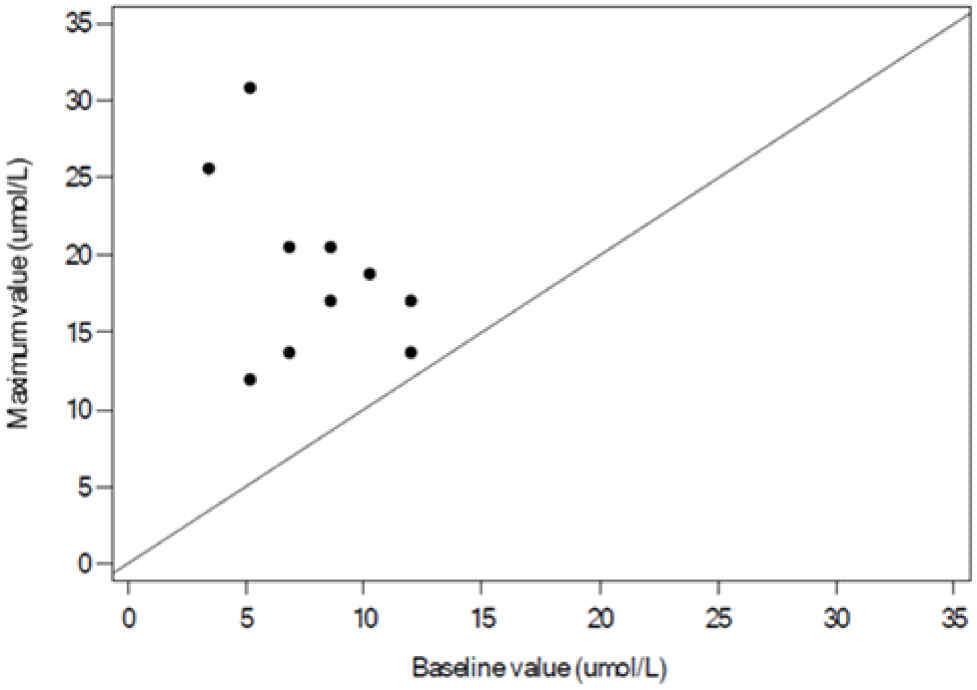
Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Figure 7-3

Figure 3-6 ベースラインと最大値の scatter plot : AST（E1202 試験，SP）



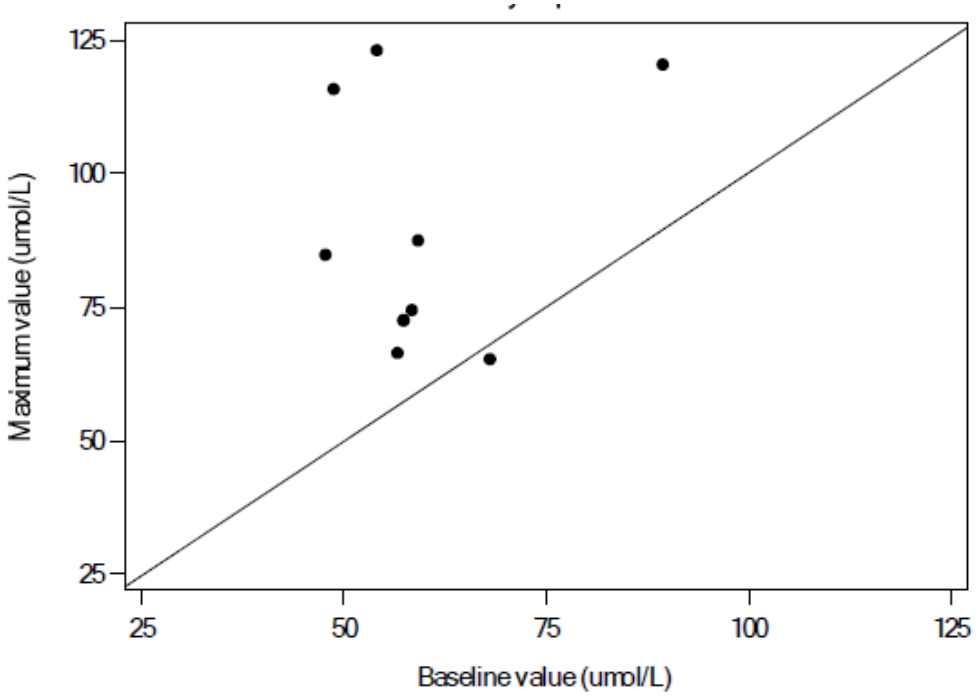
Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Figure 7-4

Figure 3-7 ベースラインと最大値の scatter plot : 総ビリルビン（E1202 試験，SP）



Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Figure 7-6

Figure 3-8　ベースラインと最大値の scatter plot : 血清クレアチニン（E1202 試験, SP）



Source: 5.3.5.2-2-E1202 試験- Figure 7-1

3.3　骨髄線維化

エルトロンボパグを含むトロンボポエチン受容体作動薬には，骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があり，現行の添付文書でも注意喚起されている。

国内試験では，European Consensus Scale（ECS）及び Bauermeister Scale を用いて骨髄線維化を評価した。

3.3.1　難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

21 名中 18 名がスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であり，MF-0 が 16 名，MF-1 が 2 名であった。ほとんどの被験者（18 名中 16 名）ではエルトロンボパグ投与後も ECS グレードに変化は認められなかった。1 名で ECS グレードが MF-0 から MF-1 に悪化した。他の 1 名では ECS グレードが MF-0 から MF-2（Bauermeister Scale による評価では Grade 0 から Grade 4）に悪化したが，治験担当医師より臨床的に意味のある変化とは判断されなかった。本被験者は投与 52 週時に効果不十分のためエルトロンボパグの投与中止となったが，骨髄検査の追跡調査は行われなかった。また，1 名で Bauermeister Scale グレードが 0 から 1 に悪化した。計 3 名にみられた線維化グレードの悪化はいずれも有害事象と判断されなかった。

3.3.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

10 名中 9 名がスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であり，MF-0 が 6 名，MF-1 が 3 名であった。9 名中 8 名は投与 26 週時の評価が可能であり，うち 7 名ではエルトロンボパグ投与後も ECS グレードに変化は認められなかった。他の 1 名は ECS グレードが MF-0 から MF-1 に悪化した。また，他の 1 名で Bauermeister Scale グレードが 0 から 1 に悪化した。計 2 名にみられた線維化グレードの悪化はいずれも有害事象として判断されなかった。

4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

4.1 バイタルサイン

4.1.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 7-33）。

4.1.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

臨床的に重要なバイタルサインの変動は認められなかった（5.3.5.2-2-E1202 試験-Table 7-31）。

4.2 心電図

4.2.1 難治性の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1201 試験（評価）

臨床的に意味のある心電図所見は認められなかった（5.3.5.2-1-E1201 試験-Table 7-34）。

4.2.2 未治療の再生不良性貧血患者を対象とした試験

E1202 試験（評価）

1 名に心電図 QT 延長が認められ，治験実施計画書の中止基準（QTcF のベースラインからの変化量 > 60 msec）に合致したため，Day 149 にエルトロンボパグの投与を中止した。ベースラインの QTcF は 381 msec であった。本事象はエルトロンボパグ及び ATG / CsA と関連なしと判断され，発現から 19 日後に回復した（421 msec）。

QTcF が 450 msec を超えた被験者はいなかった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 7-33）。

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

国内試験では，年齢（65 歳未満／65 歳以上），性別（男性，女性），CsA 併用の有無別（E1201 試験のみ）及び重症度別（E1202 試験のみ），外国の 154 試験では年齢（18 歳未満／18 歳以上 65 歳未満／65 歳以上 75 歳未満／75 歳以上），性別（男性，女性），人種別（ヒスパニック，白人，アジア人，黒人）の全有害事象発現率について評価した。

外国の 154 試験では被験者数が少なく十分な検討には至らなかったものの，各部分集団における全有害事象の発現率は安全性解析対象集団の結果と類似していた （5.3.5.2-3-154 試験 Table 3.0111，3.0112，3.0113）。国内試験も同様に被験者数が少なく十分な検討には至らなかったものの，国内試験で評価した内因性要因（年齢，性別，CsA 併用の有無）別の結果を以下に示す。

5.1.1 年齢

5.1.1.1 E1201 試験（評価）

有害事象の発現率は，65 歳未満（16 名），65 歳以上（5 名）でいずれも 100%であった。65 歳以上で 2 名以上に発現した有害事象はなく，65 歳未満で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（7 名，43.8%），蕁麻疹（3 名，18.8%），上腹部痛，腸炎，発熱，肝機能異常，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加，食欲減退，紫斑（各 2 名，12.5%）であった（5.3.5.2-1-E1201 試験 Table 7-3-2-b, 5.3.5.2-10-E1201 試験 Table 7-3-2-b）。

5.1.1.2 E1202 試験（評価）

65 歳以上の被験者は 1 名であったため，年齢別の有害事象の発現率の検討には至らなかった。

5.1.2 性別

5.1.2.1 E1201 試験（評価）

有害事象の発現率は，男性（9 名），女性（12 名）でいずれも 100%であった。男性で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（5 名，55.6%），発熱，血中 ALP 増加，血中クレアチニン増加（各 2 名，22.2%），女性では鼻咽頭炎（3 名，25.0%），上腹部痛，肝機能異常，高ビリルビン血症，食欲減退（各 2 名，16.7%）であった（5.3.5.2-1-E1201 試験 Table 7-3-1-b）。

5.1.2.2 E1202 試験（評価）

有害事象の発現率は，男性（3 名），女性（7 名）でいずれも 100%であった。男性で 2 名以上に発現した有害事象は頭痛，筋肉痛（各 2 名，66.7%），女性では悪心（6 名，85.7%），発熱（4 名，57.1%），浮腫（3 名，42.9%），便秘，消化不良，口内炎，嘔吐，ALT 増加，血中ビリ

ルビン増加，高血糖，骨痛，不眠症，発疹（各 2 名，28.6%）であった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 7-3-1）。

5.1.3 CsA の併用

E1201 試験（評価）

有害事象の発現率は，CsA 併用例（8 名），非併用例（13 名）でいずれも 100%であった。CsA 併用例で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（5 名，62.5%）であり，CsA 非併用例で 2 名以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎，肝機能異常，蕁麻疹（各 3 名，23.1%），消化不良，血中ビリルビン増加，血中クレアチニン増加，食欲減退，紫斑（各 2 名，15.4%）であった（5.3.5.2-1-E1201 試験 Table 7-3-3-b，5.3.5.2-10-E1201 試験 Table 7-3-3-b）。

5.1.4 重症度

E1202 試験（評価）

有害事象の発現率は，非重症例の 3 名（「中等症」2 名，「やや重症」1 名），重症例の 7 名（「重症」3 名，「最重症」4 名）でいずれも 100%であった。非重症例で 2 名以上に発現した有害事象は，浮腫（3 名，100%）及び便秘，高血糖，発疹（各 2 名，66.7%）であり，重症例で 2 名以上に発現した有害事象は，悪心（5 名，71.4%），発熱，血中ビリルビン増加（各 3 名，42.9%），頭痛，ALT 増加，筋肉痛，腎機能障害，慢性胃炎，消化不良（各 2 名，28.6%）であった（5.3.5.2-2-E1202 試験 Table 7-3-3）。

5.2 外因性要因

医療習慣又は生活習慣の差異などの外因性要因の影響を評価する解析は実施していない。

5.3 薬物相互作用

外国人健康成人にエルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg を単回併用投与したとき，エルトロンボパグ単独投与時に比べてエルトロンボパグの AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 18% 及び 25% 低下した。また，CsA 600 mg を単回併用投与したとき，エルトロンボパグ単独投与時に比べてエルトロンボパグの AUCinf 及び Cmax はそれぞれ 24% 及び 39% 低下した。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

(1) 妊娠している婦人に対する影響

妊婦を対象とした臨床試験は実施していない。妊婦に対するエルトロンボパグの影響は不明であることから，妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみエルトロンボパグを投与することを現行の添付文書で注意喚起している。

1）臨床試験

2015 年 9 月 30 日までに，エルトロンボパグ投与中の妊娠例が 59 件報告された。

正常分娩

19 件は正常分娩で，明らかな先天性異常は認められなかった。

妊娠継続中

32 件は妊娠継続中であり，結果は得られていない。1 件に羊水検査で胎児に染色体異常（トリソミー21）が検出された。

妊娠中絶

4 件の妊娠中絶が報告された。

- 24 歳女性：ITP 治療のため受胎前から妊娠前期にエルトロンボパグを服用していた。最初の妊娠は正常分娩であり，子どもに明らかな細胞遺伝学的異常及び有害事象は報告されなかった。2 回目の妊娠では，妊娠 10 週頃に妊娠中絶を行った。
- 年齢不明：妊娠前期にエルトロンボパグを服用しており，妊娠中絶を行った。エルトロンボパグの投与開始から妊娠までの期間は不明であった。
- 23 歳女性：妊娠希望により，エルトロンボパグの投与を中止した。治療開始後 89 日後に妊娠中絶を行った。
- 39 歳女性：妊娠中絶が報告された。

流産・死産

3 件の流産及び 1 件の死産が報告された。いずれも明らかな細胞遺伝学的異常は認められなかった。

- 15 歳女性：ITP 治療のためエルトロンボパグを服用中に妊娠した。HIV 感染により抗レトロウイルス療法及び経口避妊法を実施していた。妊娠判明時の血小板数は 12×10^9/L であり，11 日後に流産した。
- 28 歳女性：夫が ITP の臨床試験に参加しており，妊娠 7 週 2 日目に自然流産した。
- 26 歳女性：胎児死亡判明後，妊娠 15 週目に人工流産した。
- 29 歳女性：妊娠 25 週目に死産した。エルトロンボパグ服用開始 504 日後，服用終了 293 日後であった。胎児の体重は 700 g であり剖検は行われなかった。本被験者は以前に妊娠，流産の経験はなかった。

異所性妊娠

1 件の異所性妊娠が報告された。

- 32 歳女性：異所性妊娠をみとめたため，エルトロンボパグ 25 mg の投与開始から 437 日後に ITP の臨床試験を中止した。治験担当医師はエルトロンボパグとの 関連はないと判断した。本被験者は 2 回の妊娠及び正常分娩の経験があった。

2）非臨床試験

妊娠ラット及びウサギの試験においてエルトロンボパグは催奇形性を示さなかったが，ラットにおいて，母体毒性用量で胚致死，胎児体重の低値及び低頻度の頚肋（変異）の増加が報告されている。

（2）授乳中の婦人に対する影響

授乳時の使用に関する報告は得られてない。

エルトロンボパグのヒト乳汁への移行は不明であることから，授乳中の婦人は投与を避けることが望ましく，やむを得ず投与する場合には，授乳を避けさせることを現行の添付文書で注意喚起している。動物試験（ラット）では乳汁中への移行が示唆されている。

5.5 過量投与

症状及び徴候

本書に記載した再生不良性貧血に対する臨床試験では，過量投与に関する報告はなかった。

化学療法により誘発される血小板減少症に対する臨床試験では，エルトロンボパグ 5000 mg の過量投与された 1 名が報告されている。有害事象として，軽度の発疹，一過性の徐脈，疲労，AST 上昇（ULN の 1.6 倍），ALT 上昇（ULN の 3.9 倍），総ビリルビン増加（ULN の 2.4 倍）が認められ，血小板数は 929000/μL まで増加した。すべての事象は後遺症もなく処置後に回復した。

処置

エルトロンボパグを過量投与すると，血小板数が過度に増加し血栓又は血栓塞栓性の合併症を引き起こす可能性がある。過量投与時には，吸収を抑えるために，カルシウム，アルミニウム，マグネシウム等の多価陽イオンを含有する製剤の経口投与を考慮すること。また，血小板数の検査を頻回に行い，患者の状態を十分に観察すること。本剤の腎排泄の寄与は小さく，血漿蛋白結合率が高いため，血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

5.6 薬物乱用

エルトロンボパグの薬物乱用の可能性を示唆する所見はみられていない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

投与終了後の血小板減少症及び再発は報告されておらず，離脱症状及び反跳現象に関する情報は得られていない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

エルトロンボパグの自動車運転及び機械操作に対する影響を検討した試験は実施していない。

5.9 E1202 試験 52 週解析

E1202 試験では，主要解析である 26 週解析に加えて，各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週以前に試験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）をデータカットオフとした 52 週解析を実施した。52 週解析での安全性成績を以下に示す。

5.9.1 全般的な曝露状況

5.9.1.1 被験者の内訳

2.7.3-5.1.2.1.2（1）項に示した。

5.9.1.2 総合的な曝露の程度

エルトロンボパグ及び CsA の曝露状況をそれぞれ Table 5-1 及び Table 5-2 に示す。

エルトロンボパグの平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 49.8（27～75）mg，投与期間の中央値（範囲）は 344.5（125～355）日であった。

また，治療 26 週時点の評価を完了し Extension パートに移行した 9 名中 7 名は，血小板の増加又は 3 血球系統の持続的な改善を認めたため，治験実施計画書の規定に基づきエルトロンボパグの減量及び休薬を行った。エルトロンボパグの休薬期間を除いた際の平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 68.8（49～75）mg，投与期間の中央値（範囲）は 251.0（125～301）日であった。

また，治療 52 週時点までの CsA の平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 135.5（82～276）mg，投与期間の中央値（範囲）は 365.0（287～416）日であった。

Table 5-1 エルトロンボパグの曝露状況（E1202 試験，SP，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10
Time on study treatment [a] -n (%)	
3 months - 6 months	1 (10.0)
> 6 months − 12 months	9 (90.0)
Average daily dose (mg/day) [b]	
n	10
Mean ± SD	55.5 ± 15.60
Median (Min～Max)	49.8 (27～75)
Cumulative dose (mg) [c]	
n	10
Mean ± SD	15916.3 ±3687.50
Median (Min～Max)	17137.5 (9163～20450)
Days on study drug (days) [d]	

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10
n	10
Mean ± SD	302.7 ± 79.08
Median (Min～Max)	344.5 (125～355)
Modified days on Eltrombopag [e] -n (%)	
3 months - 6 months	1 (10.0)
> 6 months − 12 months	9 (90.0)
Modified days on Eltrombopag [e]	
n	10
Mean ± SD	239.2 ± 51.29
Median (Min～Max)	251.0 (125～301)
Modified average daily dose (mg/day) [f]	
n	10
Mean ± SD	66.8 ±8.98
Median (Min～Max)	68.8 (49～75)

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 5-12-1

a) Time on study treatment = エルトロンボパグの最終投与日（又はデータカットオフ）− エルトロンボパグの投与開始日+ 1

b) Average daily dose (mg/day) = 累積投与量／累積投与期間

c) Cumulative dose (mg) = 総投与量

d) Days on study drug (days) = 休薬期間を含めた曝露期間

e) Modified days on Eltrombopag = 休薬期間を除いた曝露期間

f) Modified average daily dose (mg/day) = Cumulative dose/ Modified days on Eltrombopag

Table 5-2 CsA の曝露状況（E1202 試験，SP，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10
Time on study treatment [a] -n (%)	
>6 months − 12 months	5 (50.0)
> 12 months	5 (50.0)
Average daily dose (mg/day) [b]	
n	10
Mean ± SD	154.8 ± 65.27
Median (Min～Max)	135.5 (82～276)
Cumulative dose (mg) [c]	
n	10
Mean ± SD	54969.0 ±22332.09
Median (Min～Max)	49105.0 (30435～90150)
Days on study drug (days) [d]	
n	10
Mean ± SD	357.6 ± 37.27
Median (Min～Max)	365.0 (287～416)

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 5-12-2

a) Time on study treatment = CsA の最終投与日（又はデータカットオフ）− CsA の 投与開始日+ 1

b) Average daily dose (mg/day) = 累積投与量／累積投与期間
c) Cumulative dose (mg) = 総投与量
d) Days on study drug (days) = 休薬期間を含めた曝露期間

5.9.2 有害事象

治療期間中の有害事象，エルトロンボパグ，ATG 又は CsA のいずれかの薬剤と関連ありと判断された有害事象，エルトロンボパグと関連ありと判断された有害事象，エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象，減量又は休薬に至った有害事象の発現率は 26 週解析の結果と同じであった。一方，治療期間中の重篤な有害事象は 26 週解析では報告されなかったのに対し，52 週解析では 2 名（20.0%）に報告された（Table 5-3）。

Table 5-3 治療期間中の有害事象の概要（E1202 試験，SP，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 n (%)
合計	10 (100)
重篤な有害事象	2 (20.0)
死亡	0
エルトロンボパグ，ATG 又は CsA のいずれかの薬剤と関連ありと判断された有害事象	8 (80.0)
エルトロンボパグと関連ありと判断された有害事象	5 (50.0)
エルトロンボパグの投与中止に至った有害事象	1 (10.0)
エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象	3 (30.0)

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-1

5.9.2.1 比較的よくみられる有害事象

治療期間中の有害事象は 10 名全例で発現した。SOC 別では，「胃腸障害」及び「代謝および栄養障害」（各 90.0%）の発現率が最も高く，次いで「臨床検査」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」（各 70.0%），「筋骨格系および結合組織障害」，「神経系障害」，及び「腎および尿路障害」（各 60.0%）の順に高かった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-3）。

PT 別では悪心（6 名，60.0%）の発現率が最も高く，次いで頭痛（5 名，50.0%），便秘，浮腫，発熱，腎機能障害，嘔吐（各 4 名，40.0%）の順に高かった。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く，2 名以上に発現した Grade 3 以上の有害事象はなかった（Table 5-4）。治療 26 週以降の治療期間中に新たに発現した Grade 3 以上の有害事象は，発熱性好中球減少症及び電解質失調（1 名），腎結石症，リンパ球数減少，高血圧（各 1 名）であり，いずれの事象もエルトロンボパグと関連なしと判断された（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 21）。

52 週解析において治療期間中に比較的よくみられた SOC 別及び PT 別の有害事象の種類やその重症度は，26 週解析と大きな違いはなかった。また，52 週解析において，治療期間中に 2 名以

上に発現した有害事象はいずれも，ATG 治療開始からエルトロンボパグ休薬前の最終投与日までに発現した事象であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-3-4）。

Table 5-4 治療期間中の PT 別の有害事象：All grades で 2 名以上又は Grade 3/4 で 1 名以上（E1202 試験，SP，52 週解析）

	Eltrombopag + ATG/CsA N=10	
PT	All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
合計	10 (100)	8 (80.0)
悪心	6 (60.0)	0
頭痛	5 (50.0)	0
便秘	4 (40.0)	0
浮腫	4 (40.0)	0
発熱	4 (40.0)	0
腎機能障害	4 (40.0)	0
嘔吐	4 (40.0)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (30.0)	0
血中ビリルビン増加	3 (30.0)	0
高血糖	3 (30.0)	0
高血圧	3 (30.0)	1 (10.0)
筋肉痛	3 (30.0)	0
口内炎	3 (30.0)	0
背部痛	2 (20.0)	0
骨痛	2 (20.0)	0
慢性胃炎	2 (20.0)	0
眼乾燥	2 (20.0)	0
消化不良	2 (20.0)	0
不眠症	2 (20.0)	0
発疹	2 (20.0)	0
上気道感染	2 (20.0)	0
血小板数減少	1 (10.0)	1 (10.0)
白血球数減少	1 (10.0)	1 (10.0)
発熱性好中球減少症	1 (10.0)	1 (10.0)
腎結石症	1 (10.0)	1 (10.0)
リンパ球数減少	1 (10.0)	1 (10.0)
口腔感染	1 (10.0)	1 (10.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	1 (10.0)	1 (10.0)
電解質失調	1 (10.0)	1 (10.0)
高カリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)
低ナトリウム血症	1 (10.0)	1 (10.0)
鉄過剰	1 (10.0)	1 (10.0)
麻痺	1 (10.0)	1 (10.0)

PT	Eltrombopag + ATG/CsA N=10 All grades n (%)	Grade 3/4 n (%)
肺炎	1 (10.0)	1 (10.0)

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-5, Table 7-5-1

52 週解析のデータカットオフまでに 4 名（治療 26 週までに中止した 1 名を含む）がエルトロンボパグの投与を中止し，追跡期間中に 2 名で 6 件の有害事象が発現した。Grade 3 の有害事象は発熱性好中球減少症及び肺炎（同一被験者で発現）であり，Grade 4 以上の有害事象はなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 21）。

5.9.2.1.1 治験薬との関連を否定できない有害事象（副作用）

治療期間中にエルトロンボパグの副作用が 5 名（50.0%）に 17 件発現した。筋肉痛（3 名，30.0%）の発現率が最も高く，次いで血中ビリルビン増加及び悪心（各 2 名，20.0%）の順であった。肺炎（Grade 3）の 1 件を除き，他の事象は Grade 1 又は 2 の事象であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-11-1）。

52 週解析における治療期間中の副作用の種類やその重症度は，26 週解析の結果と大きな違いはなかった。

また，追跡期間中に副作用の発現はなかった。

5.9.2.1.2 治療時期別の有害事象

治療期間中の治療時期別の有害事象を Table 5-5 に示す。

26 週解析時と同様，治療開始 30 日以内に発現した有害事象が多く，長期投与により発現率が高くなる傾向は認められなかった。

Table 5-5 治療時期別の有害事象発現率（E1202 試験，SP，52 週解析）

SOC / PT	治療時期（日） ≤ 30 n (%)	> 30 to ≤ 90 n (%)	> 90 to ≤ 180 n (%)	> 180 to ≤ 270 n (%)	> 270 to ≤ 360 n (%)	> 360 n (%)	Total n (%)
被験者数	10	10	10	9	8	6	10
合計	10 (100)	6 (60.0)	6 (60.0)	4 (44.4)	5 (62.5)	0	10 (100)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	2 (25.0)	0	2 (20.0)
投与中止に至った有害事象	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
血液およびリンパ系障害							
発熱性好中球減少症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
眼障害							
眼乾燥	0	0	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	2 (20.0)

SOC	治療時期（日）						Total
	≤ 30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤ 180	> 180 to ≤ 270	> 270 to ≤ 360	> 360	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
胃腸障害							
悪心	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	0	0	6 (60.0)
便秘	3 (30.0)	0	0	1 (11.1)	0	0	4 (40.0)
嘔吐	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	4 (40.0)
口内炎	2 (20.0)	0	0	0	1 (12.5)	0	3 (30.0)
慢性胃炎	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
消化不良	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
胃炎	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
痔出血	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
口唇乾燥	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態							
浮腫	4 (40.0)	0	0	0	0	0	4 (40.0)
発熱	4 (40.0)	0	0	0	0	0	4 (40.0)
非心臓性胸痛	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
末梢性浮腫	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
肝胆道系障害							
肝機能異常	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
肝損傷	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
感染症および寄生虫症							
上気道感染	0	1 (10.0)	0	0	1 (12.5)	0	2 (20.0)
エプスタイン・バーウイルス感染	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
陰部ヘルペス	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
歯肉炎	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
帯状疱疹	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)
膿痂疹	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
口腔ヘルペス	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
口腔感染	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
肺炎	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
傷害，中毒および処置合併症							
皮下血腫	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
輸血反応	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
臨床検査							
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	3 (30.0)
血中ビリルビン増加	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	3 (30.0)
アミラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)

SOC	治療時期（日）						Total
	≤ 30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤ 180	> 180 to ≤ 270	> 270 to ≤ 360	> 360	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
サイトメガロウイルス検査陽性	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
心電図 QT 延長	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
リンパ球数減少	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
血小板数減少	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
血清フェリチン増加	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
白血球数減少	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
代謝および栄養障害							
高血糖	3 (30.0)	0	0	0	0	0	3 (30.0)
脱水	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
脂質異常症	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
電解質失調	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)
高カリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
低カリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
低マグネシウム血症	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
低ナトリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
鉄過剰	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害							
筋肉痛	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	3 (30.0)
背部痛	0	0	1 (10.0)	0	1 (12.5)	0	2 (20.0)
骨痛	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	2 (20.0)
筋骨格痛	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
筋骨格硬直	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
滑液嚢腫	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
弾発指	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）							
皮膚乳頭腫	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
神経系障害							
頭痛	2 (20.0)	1 (10.0)	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	5 (50.0)
味覚異常	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
麻痺	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
精神障害							
不眠症	2 (20.0)	0	0	0	0	0	2 (20.0)
不安	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)

SOC	治療時期（日）						Total
	≤ 30	> 30 to ≤ 90	> 90 to ≤ 180	> 180 to ≤ 270	> 270 to ≤ 360	> 360	
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
腎および尿路障害							
腎機能障害	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	1 (12.5)	0	4 (40.0)
排尿困難	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
血尿	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
腎結石症	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)
腎障害	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害							
咳嗽	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
口腔咽頭痛	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
皮膚および皮下組織障害							
発疹	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (20.0)
ざ瘡	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
水疱	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
紅斑	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)
点状出血	0	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (10.0)
そう痒症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
脂腺過形成	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (10.0)
血管障害							
高血圧	1 (10.0)	0	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	3 (30.0)

Source: 5.3.5.3-2-SCS Appendix 2-Table HAJ1-5-1, Table HAJ1-5-2

5.9.2.2 死亡

本項では，データカットオフ日から 52 週解析の最終被験者のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに報告された死亡情報についても合わせて記載した。

52 週解析の最終被験者のデータカットオフまでに死亡は報告されなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 25）。

5.9.2.3 その他の重篤な有害事象

本項では，データカットオフ日から 52 週解析の最終被験者のデータカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに報告されたその他の重篤な有害事象情報についても合わせて記載した。

52 週解析の最終被験者のデータカットオフまでに報告された重篤な有害事象一覧を Table 5-6 に示す。

治療期間中の重篤な有害事象は 26 週解析では報告されなかったのに対し，52 週解析では 2 名に 2 件報告された。事象の内訳は Grade 3 の発熱性好中球減少症及び Grade 3 の腎結石症（各 1 名）であった。発熱性好中球減少症の 1 名は，血小板の増加により Day 142 からエルトロンボパグを休薬中であったが，血小板の減少を認め Day 282 よりエルトロンボパグを再開した被験者で

あった。本事象は投与再開後の Day 342 に発現したが，エルトロンボパグの投与量の調整を要することなく治療期間中に回復した。また，腎結石症の 1 名は，3 血球系統の持続的な改善により Day 280 からエルトロンボパグを休薬中の被験者であり，本事象は休薬中の Day 348 に発現した（5.3.5.2-8-E1202 試験- Listing 17-1）。

追跡期間中に 2 名に 5 件の重篤な有害事象が報告された。発熱性好中球減少症の 1 件は，26 週解析時に報告した事象であり（2.1.4.2.1 項），転帰が回復に変更された。また，同一被験者にて Grade 3 の肺炎が新たに報告され，追跡期間終了時点で未回復であった。その他，データカットオフ以降，52 週解析の最終被験者のデータカットオフまでに，1 名に 3 件の重篤な有害事象（歯周炎，急性腎盂腎炎，及び敗血症）が報告された。本被験者はエルトロンボパグ最終投与の翌日より ATG の再投与が行われた被験者であり，いずれも ATG 再投与以降に発現した事象であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 8，Listing 17-1）。

52 週解析の最終被験者のデータカットオフまでに報告された重篤な有害事象はいずれも，エルトロンボパグと関連なしと判断された。

Table 5-6　　重篤な有害事象一覧（E1202 試験，SP，52 週解析）

被験者番号	年齢/性別	PT	ATG 投与開始からの日数		持続期間(日)	Grade	試験治療との関連	試験治療に対する処置	発現時期
			発現日	消失日					
JPN/216417/117	39/M	腎結石症	348	405	58	3	なし	なし	治療期間中
JPN/215602/111	58/F	発熱性好中球減少症	342	351	10	3	なし	なし	治療期間中
JPN/216520/131	67/M	発熱性好中球減少症	234	309	76	3	なし	NA	追跡期間中
		肺炎	314	ongoing	—	3	なし	NA	追跡期間中
JPN/215299/121	62/F	歯周炎	340	352	13	2	なし	NA	追跡期間中
		急性腎盂腎炎	364	ongoing	—	3	なし	NA	追跡期間中
		敗血症	364	ongoing	—	4	なし	NA	追跡期間中

Source: 5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 24
F：女性（female），M：男性 （male），NA：該当なし（not applicable）

5.9.2.4　投与中止に至った有害事象

治療 26 週以降にエルトロンボパグの投与中止に至った有害事象はなかったため，52 週解析でも，有害事象によりエルトロンボパグの投与を中止した被験者は 1 名（10.0%）であった。

5.9.2.5　減量又は休薬に至った有害事象

治療 26 週以降にエルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象はなかったため，52 週解析でも，有害事象によりエルトロンボパグを減量又は休薬した被験者は 3 名（30.0%）であった。

5.9.2.6 器官別又は症候群別有害事象（臨床的に注目すべき有害事象）

5.9.2.6.1 肝胆道系事象

治療 26 週以降の治療期間中に肝胆道系の有害事象の発現はなく，全体として治療 52 週までの治療期間中に認められた肝胆道系の有害事象は治療 26 週までに発現した 7 名（70.0%）に 10 件のみであった。26 週解析のデータカットオフ時点で未回復であった血中 ALP 増加の重症度に変化はなく，52 週解析のデータカットオフ時点でも未回復であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-17，Listing 28）。また，追跡期間中に肝胆道系の有害事象の発現はなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

治療 26 週以降の治療期間中に肝胆道系の臨床検査値異常（DILI の基準に合致）の新たな発現はなく，治験実施計画書の肝機能検査値異常に関する投与中止基準に合致した被験者もいなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-24）。

5.9.2.6.2 血栓塞栓事象

治療 26 週以降の治療期間中に発現した血栓塞栓事象はなく，全体として治療 52 週までの治療期間中に認められた血栓塞栓事象は治療 26 週までに発現した血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 1 件のみであった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-17）。

追跡期間中に血栓塞栓事象の発現はなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

5.9.2.6.3 染色体異常

治療 26 週以降の治療期間中に染色体異常が 1 名で報告され，全体として治療 52 週までの治療期間中に認められた染色体異常は治療 26 週以降に発現した 1 名のみであった。本被験者（JPN/215602/111）は，血小板の増加により Day 142 からエルトロンボパグを休薬中であったが，血小板の減少を認め Day 282 よりエルトロンボパグを再開した被験者であった。染色体異常（46,XX,del(6) (q?)[2]/ 46,XX[18]）は本被験者の投与中止時の検査で確認されたが，異形成や芽球増加を伴うことなく治験担当医師は有害事象と判断しなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 17-1, Listing 19-1, Listing 21, Listing 35-1）。

5.9.2.6.4 血液悪性腫瘍

52 週解析のデータカットオフまでに，治療期間中及び追跡期間中のいずれでも MDS を含む血液悪性腫瘍への移行は認められなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

5.9.2.6.5 出血性事象

治療 26 週以降の治療期間中に 2 名に 2 件の出血性事象が発現し，全体として治療 52 週までの治療期間中に認められた出血性事象は計 3 名（30.0%）に 4 件であった。治療 26 週以降に発現した事象は，Grade 2 の血尿及び Grade 1 の点状出血であり，いずれもエルトロンボパグとの関連は

なしと判断された。事象発現時近傍の血小板数は，それぞれ 24000/μL（血尿）及び 3000/μL（点状出血）であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-17，Listing 19-2，Listing 28）。

追跡期間中に出血性事象が 1 名に 2 件発現した。事象の内訳は Grade 2 の挫傷が 2 件であり，いずれもエルトロンボパグとの関連はなしと判断された（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

5.9.2.6.6 腎関連事象

治療 26 週以降の治療期間中に腎関連事象が 1 名に 1 件発現し，全体として治療 52 週までの治療期間中に認められた腎関連事象は計 5 名に 6 件であった。治療 26 週以降に認められた事象は Grade 2 の腎機能障害であり，本事象は 52 週解析のデータカットオフ時点で未回復であったが，エルトロンボパグとの関連はなしと判断された。また，26 週解析のデータカットオフ時点で未回復であった腎機能障害（2 件）及び腎障害（1 件）はいずれも重症度に変化はなく，52 週解析のデータカットオフ時点でも未回復であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

追跡期間中に腎関連事象の発現はなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

また，治療 26 週以降に，血清クレアチニン値がベースラインから 44.3 μmol/L 以上連続した増加が 1 名で認められ，全体として治療 52 週までに血清クレアチニン値がベースラインから 44.3 μmol/L 以上連続して増加が認められた被験者は 3 名であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-25）。

5.9.2.6.7 眼に関連する事象（特に白内障）

52 週解析のデータカットオフまでに，治療期間中及び追跡期間中のいずれでも白内障の発症又は悪化の報告はなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

5.9.2.6.8 投与終了後の血小板減少症

52 週解析のデータカットオフまでにエルトロンボパグの投与を中止又は休薬した被験者において，投与終了後又は休薬期間中の血小板減少症は報告されなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 28）。

5.9.3 臨床検査値の評価

5.9.3.1 血液学的検査

26 週解析のデータカットオフ以降に検討したパラメータの最悪 Grade の悪化が認められた被験者はいなかった。

全体として 52 週解析のデータカットオフまでに認められた Grade の変化は，ATG / CsA 治療時によくみられる変化であった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-27）。

5.9.3.2 血液生化学的検査

26 週解析のデータカットオフ以降に最悪 Grade の悪化が認められた被験者は，ALP 高値が 2 名，ALT 高値が 1 名，クレアチニン高値が 1 名であった。いずれも Grade 1 又は 2 への変化であり，Grade 3 以上への悪化は認められなかった。

全体として 52 週解析のデータカットオフまでに認められた Grade の変化は，ほとんどが Grade 1 又は 2 への変化であり，Grade 4 への悪化は認められなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-22）。

5.9.3.3 骨髄線維化

10 名中 9 名がスクリーニング時の骨髄検体の評価が可能であり，ECS グレードは MF-0 が 6 名，MF-1 が 3 名であった。52 週解析のデータカットオフまでに 2 名で ECS グレードが，3 名（ECS グレードが悪化した 2 名含む）で Bauermeister Scale グレードが悪化した。計 3 名に線維化グレードの悪化が認められたが（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 36-1），いずれも有害事象として判断されなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Listing 21）。

- JPN/215602/111
  治療 26 週時点で Bauermeister Scale グレードが 0 から 1 に悪化した。本被験者は血小板の増加によりエルトロンボパグを休薬した被験者であったが，その後血小板の減少を認め投与を再開するも最終的に効果不十分によりエルトロンボパグの投与を中止した被験者であった。投与中止時の検査で ECS グレードが MF-0 から MF-1 に悪化したが，Bauermeister Scale グレードは 1 であった。
- JPN/216542/146
  治療 52 週時点で Bauermeister Scale グレードが 0 から 1 に悪化した。ECS グレードは治療 52 週時点まで MF-0 であった。
- JPN/216542/147
  治療 26 週時点で ECS グレードが MF-0 から MF-1 に，Bauermeister Scale グレードが 0 から 2 に悪化した。治療 52 週時点では，ECS グレードは MF-1，Bauermeister Scale グレードは 1 であった。

5.9.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関する他の観察項目

5.9.4.1 バイタルサイン

バイタルサインの中央値に大きな変動は認められなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-31）。エルトロンボパグ 75 mg/日投与中に Grade 3 の高血圧が 1 名で発現したが，試験治療との関連はなしと判断された。本事象は 52 週解析のデータカットオフ時点で未回復であった。

5.9.4.2 心電図

52 週解析のデータカットオフまでに QTcF が 450 msec を超えた被験者はいなかった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-34）。26 週解析のデータカットオフ以降に新たに QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者はおらず，全体として 52 週解析のデータカットオフまでに QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec を超えた被験者は治療 26 週までに認められた 1 名のみであった（5.3.5.2-8-E1202 試験-Table 7-35）。

6 市販後データ

6.1 公表論文

本承認申請後に NEJM に公表された 150 試験の安全性成績を以下に示す。

エルトロンボパグと関連のある Grade 3 以上の肝機能検査値異常が 17 名（18%）に発現した。そう痒を伴う抱合型ビリルビン血症を認めた 1 名ではエルトロンボパグと CsA が一時的に減量され，ATG 投与中又は治療開始 2 週間以内の血清病の発現中に肝酵素値の一過性の上昇を認めた 7 名では治験実施計画書に従いエルトロンボパグの投与が一時的に中止された。

重篤な有害事象として Grade 2 及び 3 の皮膚発疹が 2 名に発現し，治療 4 週及び 6 週時点でエルトロンボパグの投与が中止された。いずれもエルトロンボパグと関連ありと判断された。また，1 名が治療中（治療 3 ヵ月後）に胸腺腫によると考えられる腫瘍随伴性辺縁系脳炎のため死亡した。その他，2 名が治療終了後に施行された同種幹細胞移植後に死亡した。クローン進化は 2 年時点で 7 名に認められた。7 名中 5 名では 7 番染色体異常が検出され，うち 3 名は骨髄異形成変化を伴った。複雑核型（t(3;3)(q21;q26), -7）を認めた 1 名は AML に進展した。また，染色体異常を認めた時期は 5 名が治療 3～6 ヵ月時点，2 名は治療 30 ヵ月時点であった。長期の観察期間中に 2 名が PNH に移行した [Townsley et al. 2017] 。

6.2 進行中の試験

本承認申請時点で，有効性及び安全性の評価資料とした国内 E1201 試験，E1202 試験，参考資料とした外国 154 試験，133 試験，150 試験が継続中である。

6.3 市販後の経験

エルトロンボパグは，慢性 ITP の治療薬として 2008 年 11 月 20 日に米国で初めて承認された。2016 年 9 月 30 日現在，慢性 ITP，C 型肝炎ウイルス感染に伴う血小板減少症，重症再生不良性貧血に対する治療薬として，世界 70 ヵ国以上で承認されている。また，米国では，小児（1 歳以上）の慢性 ITP でも承認されている。一方，国内においては，2010 年 10 月に，慢性 ITP を効能又は効果として承認されている。

市販後の経験として，これまでに PSUR，PBRER/EU PSUR が作成されており，以下の期間で収集された安全性情報が評価されている。

- PSUR 1 ：2010 年 3 月 11 日から 2010 年 9 月 30 日
- PSUR 2 ：2010 年 10 月 1 日から 2011 年 3 月 31 日
- PSUR 3 ：2011 年 4 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日
- PSUR 4 ：2011 年 10 月 1 日から 2012 年 3 月 31 日
- PSUR 5 ：2012 年 4 月 1 日から 2012 年 9 月 30 日
- PSUR 6 ：2012 年 10 月 1 日から 2013 年 9 月 30 日
- PSUR 7 ：2013 年 10 月 1 日から 2014 年 9 月 30 日
- PBRER/EU PSUR ：2014 年 10 月 1 日から 2015 年 9 月 30 日
- PSUR 01Oct2015 to 30Sep2016：2015 年 10 月 1 日から 2016 年 9 月 30 日

6.3.1 推定患者数

各用量の販売量から推定すると，2016 年 9 月 30 日までに，約 76568 人・年に使用されたものと考える。

6.3.2 外国での医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan）の概要

2008 年 11 月 20 日から 2015 年 9 月 30 日までの市販後の使用経験を踏まえ，ノバルティスファーマ社が策定した最新の Risk Management Plan（RMP） Version 4 では，重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクとして以下が定められている。

- 重要な特定されたリスク：肝毒性，肝代償不全，血栓塞栓症，治療後の血小板減少症の再発，白内障，C 型肝炎ウイルス関連血小板減少症における網膜出血
- 重要な潜在的リスク：急性腎不全を伴う血栓性微小血管症，重症再生不良性貧血における細胞遺伝学的異常，血液悪性腫瘍，C 型肝炎ウイルス関連血小板減少症における QT/QTc 間隔延長，腎尿細管毒性，血液学的変化，骨内膜過骨症

6.3.3 PSUR の要約

2015 年 10 月 1 日から 2016 年 9 月 30 日までの期間中に，安全性の理由により規制当局又は製造業者が取った措置で，販売承認の取り下げ又は中止，販売承認更新の不可に至ったものはなかった。

PSUR での検討の結果，新たな安全性の懸念は特定されておらず，本剤の リスク／ベネフィットの評価に変更はなかった。

7 付録

Table 7-1 臨床的に注目すべき有害事象の定義（E1201 試験，E1202 試験）

	MedDRA category	MedDRA（日本語）
腎関連事象	SMQ	急性腎不全
	PT	腎障害
	PT	尿路結石
	PT	腎機能障害
	PT	排尿困難
肝胆道系事象	SMQ	肝障害
血栓塞栓事象	SMQ	塞栓および血栓
	SMQ	心筋梗塞
血液悪性腫瘍	SMQ	悪性疾患
投与終了後の血小板減少症	SMQ	造血障害による血小板減少症
出血性事象	SMQ	出血
	PT	痔核
眼に関連する事象（特に白内障）	SMQ	水晶体障害
	PT	網膜剥離
	PT	嚢胞様黄斑浮腫

Table 7-2 薬物性肝障害の基準

Laboratory Criteria
ALT or AST > 3xULN and Total Bilirubin > 2xULN and (ALP < 2xULN or missing)
ALT or AST > 3xULN and Total Bilirubin > 2xULN
ALT or AST > 3xULN and Total Bilirubin > 1.5xULN
ALT or AST > 20xULN
ALT or AST > 10xULN
ALT or AST > 5xULN
ALT or AST > 3xULN
ALT > 20xULN
ALT > 10xULN
ALT > 5xULN
ALT > 3xULN
AST > 20xULN
AST > 10xULN
AST > 5xULN
AST > 3xULN
Total Bilirubin > 2xULN
Total Bilirubin > 1.5xULN
ALP > 1.5xULN