## 2.7.5 参考文献

# 目　次

目　次 ..... 2
1　2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 ..... 3
2　2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 ..... 3
3　2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 ..... 3
4　2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 ..... 3

# 1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

# 2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

# 3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献

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

[Marsh JC, Bacigalupo A, Schrezenmeier H, et al. (2012)] Prospective study of rabbit antithymocyte globulin and cyclosporine for aplastic anemia from the EBMT Severe Aplastic Anaemia Working Party. Blood; 119:5391-6.

[Scheinberg P, Nunez O, Wu C, et al. (2006)] Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: anti-thymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil. Br J Haematol ; 133:606-11.

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

[Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. (2011)] Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia. N Engl J Med; 365:430-8.

Scheinberg P, Nunez O, Weinstein B, et al. (2012) Activity of alemtuzumab monotherapy in treatment-naive, relapsed, and refractory severe acquired aplastic anemia. Blood; 119(2):345-54. (available upon request)

[Tichelli A, Schrezenmeier H, Socié G, et al. (2011)] A randomized controlled study in patients with newly diagnosed severe aplastic anemia receiving antithymocyte globulin (ATG), cyclosporine, with or without G-CSF: a study of the SAA Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood; 117:4434-41.

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

# 4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献

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

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

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

Valdez JM, Scheinberg P, Nunez O, et al. (2011) Decreased Infection-Related Mortality and Improved Survival in Severe Aplastic Anemia in the Past Two Decades. Clin Infect Dis; 52(6):726-35. (available upon request)

[再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイド作成のためのワーキンググループ (2014)] 再生不良性貧血診療の参照ガイド, 平成 26 年度改訂版.

### 2.7.6 個々の試験のまとめ

# 目　次

目　次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 4
1 生物薬剤学試験 ..... 5
2 臨床薬物動態（PK）試験 ..... 5
2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験 ..... 5
2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験 ..... 5
2.3 内因性要因を検討した PK 試験 ..... 5
2.4 外因性要因を検討した PK 試験 ..... 5
2.4.1 583 試験（評価資料） ..... 5
3 臨床薬力学（PD）試験 ..... 11
4 有効性及び安全性試験 ..... 12
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 ..... 12
4.2 非対照試験 ..... 12
4.2.1 E1201 試験（評価資料） ..... 12
4.2.2 E1202 試験（評価資料） ..... 21
4.2.3 154 試験（参考資料） ..... 32
4.2.4 133 試験（参考資料） ..... 40
4.2.5 150 試験（参考資料） ..... 46
4.3 その他の臨床試験 ..... 51

# 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 myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ATG | anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン |
| AUC(0-24h) | 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） |
| AUC(0-inf) | 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） |
| AUC(0-t) | 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） |
| %AUCex | the percent extrapolated AUC to infinity | 無限大時間まで外挿した AUC のパーセント |
| AUC(0-tau) | 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 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CL/F | apparent clearance | 見かけのクリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CR | complete response | ― |
| 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 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| ECS | European Consensus Scale | ― |
| FISH | fluorescence in situ hybridization | 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション |
| G-CSF | granulocyte colony-stimulating factor | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| HLA | human leukocyte antigen | ヒト白血球抗原 |
| ICH | International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use | 日米 EU 医薬品規制調和国際会議 |
| ITP | idiopathic thrombocytopenic purpura | 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 |
| MedDRA/J | Medical Dictionary for Regulatory Activities /Japanese edition | ICH 国際医薬用語集 日本語版 |
| NCI | National Cancer Institute | ― |
| NIH | National Institutes of Health | 米国国立衛生研究所 |
| NR | no response | ― |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態（学） |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| PR | partial response | ― |

| 略号 | 省略していない表現（英） | 省略していない表現（日） |
|---|---|---|
| PT | preferred term | 基本語 |
| QOL | quality of life | 生活の質 |
| QT | QT interval | QT 間隔 |
| SAA | severe aplastic anemia | 重症再生不良性貧血 |
| SP | safety population | 安全性解析対象集団 |
| 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 |

## 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。<br>例）<br>CETB115E1201 試験→E1201 試験 |

# 1 生物薬剤学試験

該当なし

# 2 臨床薬物動態（PK）試験

## 2.1 健康被験者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

## 2.2 患者における PK 及び初期忍容性試験

該当なし

## 2.3 内因性要因を検討した PK 試験

該当なし

## 2.4 外因性要因を検討した PK 試験

### 2.4.1 583 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.3.4-1- 583 試験

#### 2.4.1.1 試験概要

**試験の標題**

A Phase I, Open-label, Randomized, Three-period Cross-over Study Evaluating the Effect of Cyclosporine on the Pharmacokinetics of Eltrombopag in Healthy Adult Subjects

**治験依頼者**

GlaxoSmithKline 社

**治験責任医師**

[redacted]

**治験実施医療機関**

[redacted]（1 施設）（米国）

**試験期間**

2014 年 11 月 5 日（最初の被験者の登録日）～2014 年 12 月 24 日（最後の被験者の試験完了日）

**開発の相**

第 I 相

**目的**

**主要目的**

健康成人を対象に，エルトロンボパグ（50 mg 単回投与）の血漿中薬物動態（pharmacokinetics, PK）に対するシクロスポリン（ciclosporin，CsA）（200 mg 及び 600 mg を単回投与）の影響を評価する。

**副次目的**

- 健康成人を対象に，エルトロンボパグ（50 mg 単回投与）の血漿中 PK に対する CsA（200 mg 及び 600 mg を単回投与）の影響 について更に詳細に検討する。
- 健康成人を対象に，エルトロンボパグ（50 mg 単回投与）と CsA（200 mg 及び 600 mg 単回投与）を併用したときの 安全性及び忍容性を評価する。

**探索目的**

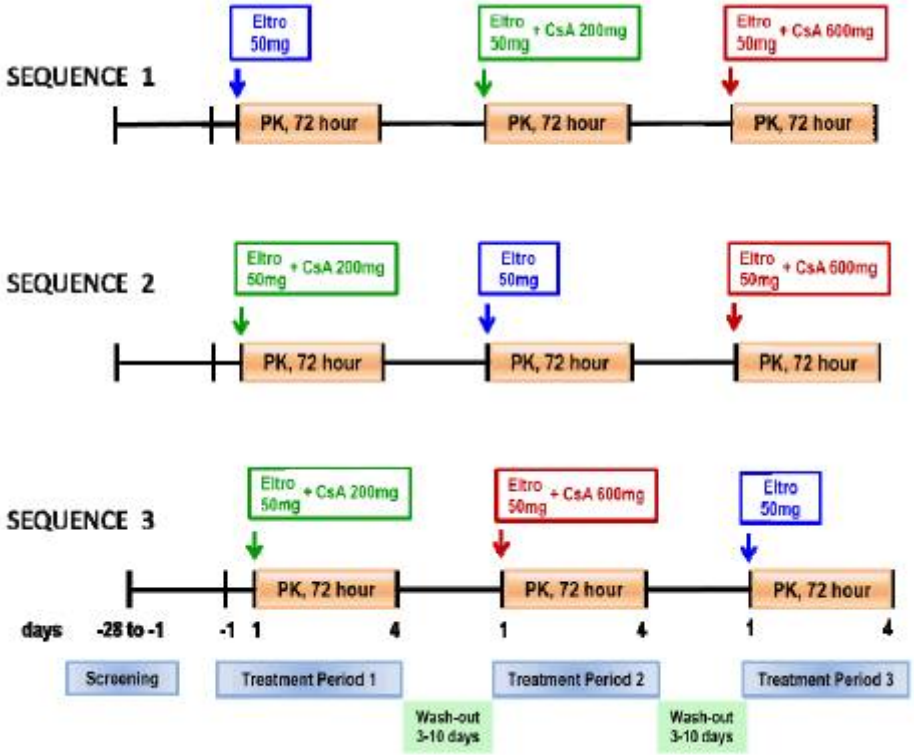
該当なし

**試験方法**

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。試験デザインをFigure 2-1に示す。

被験者は投与開始前 28 日以内に来院しスクリーニング検査を実施した。適格と判断された被験者は投与順序 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 はエルトロンボパグ 50 mg 単回投与，D1 はエルトロンボパグ 50 mg 単回投与と CsA 200 mg 単回投与との併用，D2 はエルトロンボパグ 50 mg 単回投与と CsA 600 mg 単回投与との併用とした）。 被験者は第 1 期（treatment period 1）の 1 日前に入院し，投与後 72 時間まで PK 用採血を実施した。その後，被験者は退院し，3～10 日間のウォッシュアウト期間の後，第 2 期（treatment period 2）のため再入院した。被験者は投与後 72 時間まで PK 用採血を実施し，その後，3～10 日間のウォッシュアウト期間のため再度退院した。第 3 期（treatment period 3）の投与後 72 時間までの PK 用採血を実施し，被験者は退院した。

**Figure 2-1　　試験デザイン（583 試験）**




Source: 5.3.3.4-1-583 試験-Figure 9.1

**目標被験者数（計画時）**

各投与順序で少なくとも 10 名（計 30 名）が完了することを目標とし，個体内変動の推定値及び脱落率（20%）を勘案して目標症例数を 39 名と設定した。

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

18～64 歳，体重 60 kg 以上，かつ体格指数（body mass index，BMI） 24.7～32.0 kg/m$^2$ の健康男女被験者

**治験薬，用量及び投与方法**

**治験薬**

エルトロンボパグ，CsA

**用量及び投与方法**

- エルトロンボパグ：50 mg 錠（1 錠）を 1 日 1 回単回経口投与
- CsA ：200 mg 又は 600 mg（100 mg カプセルを 2 カプセル又は 6 カプセル）を 1 日 1 回単回経口投与

**投与（観察）期間**

各被験者の参加期間（スクリーニングから最後の退院まで）は，合計約 6 週間 とした（ウォッシュアウト期間が 3 日の場合）。

**評価項目**

**PK：**

主要評価項目は，血漿中エルトロンボパグの PK パラメータ（AUC(0-inf)及び Cmax） とし，その他の PK パラメータ（AUC(0-t)，%AUCex，Tmax，T1/2，CL/F）を副次評価項目とした。

**安全性：**

第 1 期の前日（Day-1）から第 3 期の終了時までに収集した有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図を評価項目とした。

**統計手法**

**PK：**

正式な統計学的仮説検定は行わなかった。

エルトロンボパグ単回投与時の幾何平均値に対するエルトロンボパグと CsA との単回併用投与時の幾何平均値の比の点推定値及び 90%信頼区間（confidence interval，CI）を算出した。

エルトロンボパグの血漿中濃度について被験者ごとに一覧表を作成し，投与順序（D0, D1, D2）ごとに要約統計量を算出した。PK パラメータは PK パラメータの評価が可能な被験者を対象に算出した。エルトロンボパグの血漿中濃度－時間データはノンコンパートメントモデルを用いた。

**安全性：**

安全性の解析には治験薬が投与されたすべての被験者のデータを用いた。有害事象，臨床検査値の評価，バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果を含むすべての安全性評価の一覧表を作成し，適切な要約統計量を求めた。

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） version 17.1 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA の日本語版（MedDRA/Japanese edition，MedDRA/J）version 17.1 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，基本語（preferred term，PT）で記載した。有害事象は，治験薬投与後から第 3 期の Day 4 までに発現した事象の発現被験者数及び発現率を算出した。

**試験成績**

本試験ではランダム化された 39 名に治験薬が投与され，試験を完了した。すべての被験者が PK 解析対象集団及び安全性解析集団に含まれた。

**PK の結果：**

エルトロンボパグの PK パラメータの統計的比較をTable 2-1，Tmax の統計的比較をTable 2-2に示す。

AUC(0-inf)，AUC(0-t)及び Cmax のエルトロンボパグ 50 mg 単回投与に対する CsA 200 mg 又は 600 mg との単回併用投与の幾何平均値の比の 90% CI は，いずれも 100%を含まず，かつ下限値は 80%を下回り，CsA との併用によりエルトロンボパグの曝露量の統計学的に有意な低下が認められた。

エルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg を単回併用投与（D1）したときの AUC(0-inf)，AUC(0-t)及び Cmax の幾何平均値は，エルトロンボパグ 50 mg 単回投与（D0）に比べそれぞれ約 18%，20%及び 25%低下した。また，CsA 600 mg との単回併用投与時（D2）にはエルトロンボパグ 50 mg 単回投与に比べそれぞれ約 24%，22%及び 39%低下した。

Tmax の中央値は，エルトロンボパグ 50 mg 単回投与（3 時間）に比べエルトロンボパグと CsA との単回併用投与（D1 又は D2）では約 1 時間（いずれの投与量でも 4 時間）延長した。

**Table 2-1　エルトロンボパグの PK パラメータの統計的比較（PK 解析対象集団）**

| | | | | | 対比較（被験治療／対照治療） | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| パラメータ（単位） | 投与 a) | n | 最小二乗幾何平均値 | 比 | 比 | 比に対する 90% CI |
| AUC(0-inf)（ng□h/mL） | D1 | 37 | 59900 | D1/D0 | 81.68 | (72.47, 92.06) |
| | D2 | 33 | 56100 | D2/D0 | 76.46 | (67.60, 86.48) |
| | D0 | 37 | 73400 | | | |
| AUC(0-t)（ng□h/mL） | D1 | 39 | 54000 | D1/D0 | 79.77 | (70.91, 89.73) |
| | D2 | 37 | 53100 | D2/D0 | 78.46 | (69.67, 88.36) |
| | D0 | 39 | 67700 | | | |
| Cmax（ng/mL） | D1 | 39 | 4260 | D1/D0 | 74.58 | (65.22, 85.27) |
| | D2 | 37 | 3470 | D2/D0 | 60.76 | (53.08, 69.56) |
| | D0 | 39 | 5710 | | | |

Source: 5.3.3.4-1- 583 試験-synopsis Table S1
対数変換した PK 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。
a) D0 = エルトロンボパグ 50 mg，D1 = エルトロンボパグ 50 mg + CsA 200 mg，D2 = エルトロンボパグ 50 mg + CsA 600 mg

**Table 2-2 エルトロンボパグの Tmax の統計的比較（583 試験，PK 解析対象集団）**

| | | | | | 対比較 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| パラメータ（単位） | 投与 a) | n | $T_{max}$ 中央値 | 比較 | 差の中央値 b) | 差の 90% CI b) |
| Tmax（h） | D1 | 39 | 4.00 | D1-D0 | 0.99 | (0.50, 1.00) |
| | D2 | 37 | 4.00 | D2-D0 | 1.00 | (0.50, 1.50) |
| | D0 | 39 | 3.00 | | | |

Source: 5.3.3.4-1- 583 試験-synopsis Table S2
a) D0 = エルトロンボパグ 50 mg，D1 = エルトロンボパグ 50 mg + CsA 200 mg，D2 = エルトロンボパグ 50 mg + CsA 600 mg
b) Hodges-Lehmann 推定法を用いた投与間の中央値の差の推定値

**安全性の結果：**

- 健康成人において，エルトロンボパグ 50 mg 単回投与と CsA 200 mg 又は 600 mg 単回投与との併用は，安全かつ良好な忍容性が示された。
- 死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。また，有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。
- 試験期間中に計 32 名（82.1%）に 1 件以上の有害事象が認められた。有害事象を発現した被験者数はエルトロンボパグ 50 mg と CsA 600 mg との単回併用投与（D2）で 27 名（69.2%）と最も多く，次いでエルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg との単回併用投与（D1）で 12 名（30.8%），エルトロンボパグ 50 mg 単回投与（D0）で 6 名（15.4%）であった。
- 最も多く報告された有害事象は熱感，頭痛及び悪心であった。これらの事象の発現頻度はエルトロンボパグ 50 mg と CsA 600 mg の単回併用投与（D2）で最も高く，熱感が 24 名（61.5%），頭痛が 10 名（25.6%），悪心が 5 名（12.8%）で報告された。
- 治験薬との関連があるかもしれない又はおそらく関連ありと報告された有害事象の発現頻度は，エルトロンボパグ 50 mg と CsA 600 mg の単回併用投与（D2）で最も高く，次いでエルトロンボパグ 50 mg と CsA 200 mg の単回併用投与（D1），エルトロンボパグ 50 mg 単回投与（D0）の順に高かった。
- エルトロンボパグ 50 mg 単回投与で報告された Grade 2 の頭痛（1 名，2.6%）を除き，試験期間中に報告された有害事象はいずれも Grade 1 であった。
- 本試験で報告された有害事象は，エルトロンボパグ単独投与，CsA 単独投与又は両者の併用投与における既知の安全性プロファイルと一致していた。
- いずれの薬剤の組み合わせでも，臨床検査値及びバイタルサインに臨床的に意味のある違いは認められなかった。
- 治験担当医師により臨床的に意味があると判断された心電図異常は報告されなかった。

# 3 臨床薬力学（PD）試験

該当なし

# 4 有効性及び安全性試験

## 4.1 申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし

## 4.2 非対照試験

### 4.2.1 E1201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-E1201 試験

#### 4.2.1.1 試験概要

**試験の標題**

中等症以上の日本人再生不良性貧血患者を対象としたエルトロンボパグの有効性及び安全性を検討する非ランダム化，オープンラベル，第 II/III 相試験

**治験依頼者**

グラクソ・スミスクライン社／ノバルティスファーマ社

**治験調整医師**

[redacted]

**治験実施医療機関**

[redacted]他，計 12 医療機関（日本）

**試験期間**

2014 年 7 月 23 日（最初の被験者の同意取得日）～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 52 週時の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II/III 相

**目的**

抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）治療に治療抵抗性又は再発，若しくは ATG 治療が受けられない，血小板数 30,000/μL 未満の中等症以上の日本人再生不良性貧血（aplastic anemia，AA）患者を対象として，エルトロンボパグの有効性及び安全性を検討する。

**主要目的：**

- 投与 6 ヵ月（26 週）時点のエルトロンボパグの血液学的反応率（主要評価項目の効果判定基準のいずれかに合致した被験者の割合）を評価する。

**副次目的：**

- 以下の項目を指標として，エルトロンボパグの効果を検討する。
  - 血小板数（血小板輸血非施行下），ヘモグロビン値（赤血球輸血非施行下）及び好中球数［顆粒球コロニー刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）］非投与下）の測定値と変化量
  - 投与 3 ヵ月（13 週）時点の血液学的反応率
  - 効果発現までの期間及び持続期間
  - 輸血（血小板，赤血球）の回数及び量
  - 輸血量が減少又は輸血非依存となった被験者の割合

**探索目的：**

該当なし

**試験方法**

本試験は，ATG 治療抵抗性又は再発若しくは ATG 治療を受けられない，血小板数 30,000/μL 未満の中等症以上の AA 患者を対象に，エルトロンボパグの有効性及び安全性を検討する非ランダム化，オープンラベル，第 II/III 相試験である。

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 パートに移行し，エルトロンボパグを継続投与できることとした。Extension パートは治療継続例に対する倫理的配慮から設定したものであり，投与期間は本効能の承認取得時までとする。

**目標被験者数**

20 例

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

主要な組入れ基準は以下のとおりであった：

- 主要な選択基準
  - 中等症（stage II）以上の AA と診断され，かつ血小板数 30,000/μL 未満の患者［厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）に従う］
  - ATG 治療を受けたが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
    - ATG 再投与が適切と判断される患者は組入れ不可とした。

- ヒト白血球抗原（human leukocyte antigen，HLA）一致同胞ドナーがいる患者は組入れ不可。ただし骨髄移植後に再発した患者，骨髄移植の適応とならない患者，又は骨髄移植を希望しない患者は組入れ可 とした。

- 主要な除外基準
  - 過去 12 ヵ月以内に ATG 治療を受けた患者
  - CsA 又は蛋白同化ステロイド（ダナゾールを除く）を一定用量で継続している患者は，スクリーニング時点で血球数が安定しており，血球数の改善傾向（治験担当医師判断に基づく）を認めない場合には組入れ可とした。
  - 先天性 AA（ファンコニー貧血，先天性角化不全症等）の患者
  - 発作性夜間ヘモグロビン尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者（フローサイトメトリー法で実施）
  - 染色体異常がある患者（7 番染色体異常は蛍光 in situ ハイブリダイゼーション（fluorescence in situ hybridization，FISH）法，それ以外は G バンド分染法を実施）

**治験薬，用量及び投与方法**

**治験薬**

エルトロンボパグ 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠

Batch number：122369316

**用量及び投与方法**

25 mg を初回投与量として 1 日 1 回経口投与し，血小板数に応じて 2 週間ごとに最大 1 日 100 mg まで用量調節した。

**投与（観察）期間**

投与期間は固定しなかった。治験実施計画書に規定した中止基準に合致するまでエルトロンボパグの投与を継続できることとした。

**評価項目**

**有効性**：

主要評価項目は，投与 6 ヵ月（26 週）時点の血液学的反応率（以下のいずれかの基準に合致した被験者の割合）とした。

| 判定項目 | 効果判定基準 |
|---|---|
| 血小板 | ベースラインから 20,000/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<br>（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 200mL 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、<br>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 G-CSF の影響がない状態で評価した。

- ベースラインの血小板輸血非依存／依存及び血小板数の定義：
  - 血小板輸血非依存（Day1 投与前 4 週間に血小板輸血を施行していない患者）：Day1 投与前の直近 2 回の血小板数の平均をベースラインの血小板数とする。
  - 血小板輸血依存（Day1 投与前 4 週間に 1 回以上血小板輸血を施行した患者）：Day1 投与前の直近 2 回の血小板数の平均とする。ただし，血小板輸血後 6 日以内の血小板数は除く。また，血小板数がすべて血小板輸血後 6 日以内の場合，Day1 投与前の最も低い血小板数をベースライン値として扱う。
- ベースラインの赤血球輸血非依存／依存及びヘモグロビン値の定義：
  - 赤血球輸血非依存（Day1 投与前 8 週間に赤血球輸血を施行していない患者）：Day1 投与前の直近の値をベースラインのヘモグロビン値とする。
  - 赤血球輸血依存（Day1 投与前 8 週間に 1 回以上赤血球輸血を施行した患者）：Day1 投与前の直近の赤血球輸血施行前の値をベースラインのヘモグロビン値とする。また，赤血球輸血施行前のヘモグロビン値がない場合，Day1 投与前の直近の最も低い値をベースラインのヘモグロビン値とする。

主な副次評価項目は，投与 13 週，52 週及び最終評価時点の血液学的反応率，最良効果時点の血液学的反応，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，輸血非依存期間の最長期間とした。

**安全性：**

安全性は，すべての有害事象及び重篤な有害事象の情報を収集し，因果関係及び重症度を評価した。妊娠に関する情報も収集した。その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，体重を評価項目とした。

**PK：**

一部の医療機関でフル PK サンプリングを行い，血漿中エルトロンボパグの Cmax，Tmax，AUC(0-t)及び AUC(0-tau)を算出した。さらに全被験者でエルトロンボパグの各投与量（25 mg，50 mg，75 mg，100 mg）の反復投与 15 日目のトラフ濃度を測定し，薬物動態を評価した。

**統計手法**

**有効性：**

本試験では統計学的仮説検定を行わなかった。血液学的反応率については点推定値及び 95% CI を算出した。他の評価項目では要約統計量，頻度又は割合を算出した。連続データについては被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を示した。カテゴリーデータについては被験者数又は割合を示した。効果発現までの期間は Kaplan-Meier 法に基づいて算出した。

**安全性：**

有害事象の標準化に際し MedDRA version 18.1 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/J version 18.1 を使用した。有害事象は特に記載のない限り， PT を記載した。有害事象の重症度は National Cancer Institute（NCI）- 有害事象共通用語規準（CTCAE）第 4.0 版を用いて評価した。有害事象は治験薬投与開始から投与中止後 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「投与期間中の有害事象」，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」として発現被験者数及び発現率を算出した。

**PK：**

薬物濃度の要約統計量（被験者数，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値，幾何平均値，幾何平均変動係数）を 算出した。

**試験成績**

データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，本試験には 21 名が組み入れられ，エルトロンボパグが投与された 21 名全例を FAS，SP 及び PK 解析対象集団とした。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。

**Table 4-1 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。

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。

**人口統計学的特性及び他の基準値の特性：**

- 年齢の中央値（範囲）は 53 歳（19～79 歳）であり，男性が 9 名（42.9%），女性が 12 名（57.1% ）であった。
- やや重症（13 名，61.9%）又は重症（6 名，28.6%）の被験者が多く，21 名中 18 名（85.7%）は免疫抑制療法による治療歴があった。AA の診断からエルトロンボパグの投与開始までの期間の中央値は 75.4 ヵ月であった。
- ベースライン時点で 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 19 名はスクリーニング時に染色体異常は認められなかった。1 名は増殖不良のため評価できなかった。他の 1 名は本試験のための染色体検査は実施しなかったが，試験開始前 3 ヵ月以内に実施した染色体検査で異常は認められなかった。

**有効性の結果：**

主要評価項目

- 投与 26 週時 に血液学的反応が得られた被験者は 10 名（47.6%; 95% CI, 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。
- 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それぞれ 4 名及び 3 名であった。

主要な副次評価項目

- 投与 13 週時及び 52 週時に血液学的反応が得られた被験者はそれぞれ 13 名（61.9% ; 95% CI, 38.4～81.9）及び 9 名（42.9% ; 95% CI, 21.8～66.0）であった。
- Extension パートに移行して投与継続した 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改善（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。
- 最終評価時では，12 名（57.1%; 95%CI, 34.0～78.2）に血液学的反応が認められた。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。
- Kaplan-Meier 法を用いて推定した，効果発現までの期間は 1.84 ヵ月 （95%CI: 1.12～2.10）であった。
- 効果持続期間の中央値は，投与 13 週時に血液学的反応を認めた 13 名では 9.00 ヵ月，投与 26 週時に血液学的反応を認めた 10 名では 9.12 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。
- 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。
- 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。

**安全性の結果：**

- 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 名は肝機能異常の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。投与期間の中央値は 189 日，平均 1 日投与量の中央値は 88.6 mg/日 であった。
- 試験期間中に死亡は報告されなかった。

- 有害事象は全被験者に発現し，鼻咽頭炎（38.1%），肝機能異常及び蕁麻疹（各 14.3%）の頻度が高かった。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く，Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者は 8 名（38.1%）であった。
- 治験薬と関連ありと判断された有害事象は 12 名（57.1%）に認められた。2 名以上に発現した事象は血中 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 3 以上の治験薬と関連ありと判断された有害事象は 4 名に認められた。事象の内訳は低リン酸血症，肝機能異常，片頭痛，高脂血症（各 1 名，4.8%）であった。
- 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。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った。このうち，フォローアップ 26 週以降に発現した細胞遺伝学的異常（Grade 4）は治験薬と関連ありと判断された。
- 投与中止に至った有害事象は肝機能異常（1 名，4.8%）のみであった。
- 治験薬の休薬に至った有害事象は 5 名に 5 件報告された。このうち，治験薬と関連ありと判断された事象は，肝機能異常，高ビリルビン血症及び発疹（各 1 名，4.8%）であった。
- 注目すべき有害事象のうち，肝胆道系事象，腎関連事象，出血性事象，眼事象，染色体異常の発現は少なかった。血栓塞栓事象，治療後の血小板減少症及び血液悪性腫瘍の発現は認められなかった。
- エルトロンボパグの投与開始後，新たに 3 名に染色体異常が検出された。予後不良の 7 番染色体異常は検出されなかった。1 名は投与 13 週時点で血液学的反応が認められず投与中止となり，投与終了 6 ヵ月後の骨髄検査においてトリソミー8 が検出された。残りの 2 名は投与 13 週時点で染色体異常［Y 染色体の部分欠失，46XY, inv(10)(p13q24)］が検出された。Y 染色体異常を認めた 1 名は反応例であったが，治験担当医師の判断により最終的にエルトロンボパグの投与が中止された。他の 1 名は，染色体異常発現後も投与が継続されたが，その後の検査において同様の異常は認められていない。
- 血液学的検査では， 多くの被験者に Grade の悪化がみられたものの，AA 患者の経過中によくみられる変化であった。
- 血液生化学的検査では，Grade の変化のほとんどは Grade 1 への変化であった。1 名に Grade 2 の AST 上昇及び Grade 3 の ALT 上昇（ベースラインで ALT 高値）が認められた。
- European Consensus Scale（ECS）及び Bauermeister Scale を用いて骨髄線維化を評価した。ほとんどの被験者（18 名中 16 名）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 名では ECS グレードが MF-0 から MF-1，他の 1 名では MF-0 から MF-2 に悪化した。また，他の 1 名は Bauermeister Scale グレードが 0 から 1 に悪化したが，これら 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。

**PK の結果**

25 mg/日投与の定常状態における Cmax, AUC(0-t) 及び AUC(0-24h)の平均値は，それぞれ 6,410 ng/mL, 123,000 hr*ng/mL, 及び 99,200 hr*ng/mL であり，日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura，ITP）患者における曝露量と類似していた。トラフ濃度は 25 mg から 100 mg までの用量増加に伴って上昇した。本試験における CsA のエルトロンボパグの薬物動態への影響は，明らかではなかった。

## 4.2.2 E1202 試験（評価資料）

26 週解析（主要解析）添付資料番号：5.3.5.2-2-E1202 試験

52 週解析添付資料番号：5.3.5.2-8-E1202 試験

### 4.2.2.1 試験概要

**試験の標題**

中等症以上の未治療日本人再生不良性貧血患者を対象として，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）／シクロスポリン（ciclosporin，CsA）併用下におけるエルトロンボパグの有効性及び安全性を検討する非対照，非盲検，第 II/III 相試験

**治験依頼者**

グラクソ・スミスクライン社／ノバルティスファーマ社

**治験調整医師**

[redacted]

**治験実施医療機関**

[redacted]他，計 11 医療機関（日本）

**試験期間**

試験開始：2015 年 5 月 22 日（最初の被験者の同意取得日）

主要解析の最後の被験者のデータカットオフ：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 26 週時の検査・観察終了日）

52 週解析の最後の被験者のデータカットオフ：2[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最後の被験者の 52 週時の検査・観察終了日）

**開発の相**

第 II/III 相

**目的**

**主要目的：**

ウサギ ATG / CsA の治療開始 6 ヵ月時点（26 週）の奏効率に対するエルトロンボパグの上乗せ効果を評価する。

**副次目的：**

- ウサギ ATG / CsA の有効性及び安全性に対するエルトロンボパグの影響を評価する。
- エルトロンボパグの PK を検討する。
- その他（血漿中トロンボポエチン値を評価する）

**探索目的：**

該当なし

**試験方法**

本試験は中等症以上の未治療日本人 AA 患者を対象として，ウサギ ATG / CsA 併用下におけるエルトロンボパグの有効性及び安全性を検討する非対照，オープンラベル，第 II/III 相試験である。

ウサギ ATG / CsA 治療開始を 1 日目として，15 日目（± 3 日）にエルトロンボパグ 75 mg/日（本試験における最大用量）の投与を開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg/日ずつ減量する（最低用量は 12.5 mg/日）。治療開始 6 ヵ月時点（26 週）で効果判定を行い，「No Response（NR）」と判断された場合にはエルトロンボパグの投与を中止する。NR 以外であった被験者は，治験担当医師によりエルトロンボパグの継続投与が必要と判断された場合は Extension パートに移行し，その後もエルトロンボパグを継続投与できることとした。Extension パートは治療継続例に対する倫理的配慮から設定したものであり，投与期間は本効能の承認取得時までとする。

**目標被験者数**

10 例

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

主要な組入れ基準は以下のとおりであった：

- 主要な選択基準
  - 中等症以上の AA と診断された日本人 AA 患者［厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）に従う］
  - ウサギ ATG / CsA による治療が必要であると判断された患者
- 主要な除外基準
  - 先天性 AA（ファンコニー貧血，先天性角化不全症等）の患者
  - HLA 一致同胞ドナーがいる患者，又は過去に造血幹細胞移植を受けた患者。ただし，造血幹細胞移植の適応とならない患者，又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可とした。
  - 過去にウサギ ATG， ウマ ATG 及び抗リンパ球グロブリン（antilymphocyte globulin, ALG）をベースとした治療を受けた患者，又は AA の治療を目的とした副腎皮質ステロイドの大量投与を受けた患者
  - ウサギ ATG 治療開始日の 6 ヵ月以内に CsA の投与を受けた患者

- 染色体異常がある患者（検出は，7 番染色体異常は FISH 法，それ以外は G バンド分染法で実施）。ただし，ヒト染色体に関する国際命名規約（An International System for Human Cytogenetic Nomenclature，ISCN）で規定されている異常クローンの定義に適合していない場合は染色体異常なしとの判断で組入れ可とした。
- PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者（フローサイトメトリー法で実施）

**治験薬，用量及び投与方法**

**治験薬**

エルトロンボパグ 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠

Batch number：122369320（12.5 mg 錠），122369316, 162397125（25 mg 錠）

**用量及び投与方法**

エルトロンボパグの初回投与量は 75 mg として，1 日 1 回経口投与し，血小板数に応じて 2 週間ごとに用量調節した。

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。

**投与（観察）期間**

- エルトロンボパグ：投与期間は固定しなかった。治験実施計画書に規定した中止基準に合致するまでエルトロンボパグの投与を継続できることとした。
- ウサギ ATG：5 日間
- CsA：少なくとも 26 週まで投与することとし（休薬は可能），治験担当医師により投与継続が必要であると判断された場合は，26 週以降の投与継続も可能とした。

**評価項目**

**有効性：**

主要評価項目は，治療開始 6 ヵ月時点（26 週）の奏効率とした。奏効率は，complete response（CR）基準又は partial response（PR）基準に合致した被験者の割合（CR 率+PR 率）と定義した。

| | 重症／最重症 | 中等症／やや重症 |
|---|---|---|
| NR<br>(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<br>(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）<br>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<br>又はベースライン値に比べて<br>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），<br>又は<br>好中球数 > 500/μL 上昇（ベースライン値 < 500/μL の場合），又は<br>血小板数 > 20000/μL 上昇（ベースライン値 < 20000/μL の場合） |

| | 重症／最重症 | 中等症／やや重症 |
|---|---|---|
| CR<br>(Complete response) | ヘモグロビン値 ≥ 12 g/dL（女性）／13 g/dL（男性），<br>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。

- ベースラインの血小板輸血非依存／依存及び血小板数の定義：
  - 血小板輸血非依存（Day1 投与前 4 週間に血小板輸血を施行していない被験者）：Day 1 とその直近の計 2 回で測定された血小板数の平均をベースラインの血小板数とする。
  - 血小板輸血依存（Day1 投与前 4 週間に 1 回以上血小板輸血を施行した被験者）：Day 1 とその直近の計 2 回で測定された血小板数の平均とする。ただし，血小板輸血後 6 日以内の血小板数は除く。また，血小板数がすべて血小板輸血後 6 日以内の場合，Day1 投与前の最も低い血小板数をベースライン値として扱う。
- ベースラインの赤血球輸血非依存／依存及びヘモグロビン値の定義：
  - 赤血球輸血非依存（Day 1 投与前 8 週間に赤血球輸血を施行していない被験者）：Day 1 の値をベースラインのヘモグロビン値とする。
  - 赤血球輸血依存（Day 1 投与前 8 週間に 1 回以上赤血球輸血を施行した被験者）：Day 1 の赤血球輸血施行前の値をベースラインのヘモグロビン値とする。また，赤血球輸血施行前のヘモグロビン値がない場合，Day 1 の直近の最も低い値をベースラインのヘモグロビン値とする。
- ベースラインの好中球数の定義
  - 好中球数のベースライン値は，Day 1 の値とする。G-CSF を施行している場合には，ベースライン値の取扱いについてメディカルアドバイザーに相談する。

副次評価項目は，以下のとおりとした。

- 治療開始 3 ヵ月（14 週）時点の奏効率
- 治療開始 3 ヵ月（14 週）及び 6 ヵ月（26 週）時点の CR 率及び PR 率
- 治療開始 6 ヵ月（26 週）時点の 150 試験の効果判定基準に基づく CR 率
- 血小板数，好中球数，ヘモグロビン値及び網赤血球数の測定値とベースラインからの変化量
- 輸血（血小板又は赤血球）の回数及び量
- 輸血（血小板又は赤血球）量が減少した被験者の割合又は輸血（血小板又は赤血球）非依存となった被験者の割合
- ウサギ ATG 治療開始から退院までの入院期間
- CR 及び PR が得られるまでの期間
- CR 及び PR の持続期間

**安全性：**

安全性は，すべての有害事象及び重篤な有害事象の情報を収集し，因果関係及び重症度を評価した。妊娠に関する情報も収集した。その他，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，体重を評価項目とした。

**PK：**

各用量（75, 50, 25 mg）におけるトラフ濃度（反復投与 15 日目の投与前）及び 75 mg の反復投与 15 日目における投与 4 時間後の血中濃度を測定し，薬物動態を評価した。

**統計手法**

**有効性：**

本試験では統計学的仮説検定を行わなかった。治療 14 週及び 26 週時点の奏効率，CR 率，PR 率については点推定値及び 95% CI を算出した。他の評価項目では要約統計量，頻度又は割合を算出した。連続データについては被験者数，平均値，標準偏差，中央値，最小値，最大値を示した。カテゴリーデータについては被験者数又は割合を示した。

**安全性：**

有害事象の標準化に際し，主要解析では MedDRA version 19.0 を，52 週解析では MedDRA version 19.1 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/J version 19.0，version 19.1 を使用した。有害事象は特に記載のない限り， PT を記載した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE 第 4.0 版を用いて評価した。有害事象は ATG 投与開始からエルトロンボパグ投与中止後 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中止後 31 日目から 26 週までに発現した事象を「追跡期間中の有害事象」として，発現被験者数及び発現率を算出した。

**PK：**

薬物濃度の要約統計量（被験者数，算術平均値，標準偏差，変動係数，中央値，最小値，最大値，幾何平均値，幾何平均変動係数）を 算出した。

**試験成績**

主要解析の成績を（1）に，52 週解析の成績を（2）に記載する。

**（1）主要解析**

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，本試験には 11 名が組み入れられ，エルトロンボパグ及びウサギ ATG / CsA が投与された 10 名を FAS，SP 及び PK 解析対象集団とした。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。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 4-2　　被験者の内訳（E1202 試験，SP）**

| | Eltrombopag + ATG / CsA<br>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。

**人口統計学的特性及び他の基準値の特性：**

- 年齢の中央値（範囲）は 55.5（39～67）歳であり，男性が 3 名，女性が 7 名であった。
- 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。
- AA の診断から ATG 治療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。
- 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，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。
- 6 名（60.0%）が PNH 型血球陽性であった。

**有効性の結果：**

主要評価項目

- 治療 26 週時の奏効率（95%CI）は，70.0%（34.8～93.3）であった。いずれの被験者も PR であった。

主要な副次評価項目

- 治療 14 週時の奏効率は 20.0%（2/10 名）であった。いずれの被験者も PR であった。
- 治療 26 週時に奏効した 7 名では，治療 14 週時までに好中球数 1000/μL 以上及び網赤血球数 60000/μL 以上への改善を認めた。
- ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名が治療 26 週時までに輸血非依存となった。
- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 5 名が治療 26 週時までに輸血非依存となった。
- ベースライン時に赤血球又は血小板輸血非依存であった被験者は，治療 26 週時点でも輸血非依存であった。
- 性別，年齢又は PNH 型血球別で奏効率に明らかな違いは認められなかった。重症度別では，非重症例（中等症及びやや重症）における奏効率は 100%（3/3 名），重症例（重症及び最重症）における奏効率は 57.1%（4/7 名）であった。
- ベースライン，治療 14 週時，治療 26 週時の血球数の中央値はそれぞれ次のとおりであった（赤血球輸血を施行していた 2 名のデータを含む）：血小板数（14250/μL，53500/μL，91000/μL），ヘモグロビン（7.75 g/dL，9.30 g/dL，10.9 g/dL），好中球数（262/μL，1272/μL，1612/μL），網赤血球数（10000/μL，61350/μL，59840/μL）

**安全性の結果：**

- エルトロンボパグの投与期間の中央値（範囲）は 168.5（125～172）日，平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 75.0 （33～75）mg / 日であった。10 名中 7 名が治療 26 週時（又は投与中止時）まで 75 mg/日の用量で投与された。
- 治療期間中の有害事象は全被験者に発現した。悪心（6 名，60.0%）の発現率が最も高く，Grade 1 又は 2 の事象が多かった。Grade 3 以上の有害事象は 7 名に 11 件報告され，そのうち Grade 3 の肺炎（1 名）は ATG，CsA 及び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，ATG 又は CsA のいずれかの薬剤と関連ありと判断された事象は 8 名（80%）に発現し，うち 5 名（50%）がエルトロンボパグと関連ありと判断された事象を発現した。発現率が高かったエルトロンボパグと関連ありと判断された事象は，筋肉痛，血中ビリルビン増加及び悪心であった。
- 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なかった。データカットオフ以降， 発熱性好中球減少症（1 名）が重篤な有害事象として報告されたが，本事象とエルトロンボパグとの関連はなしと判断された。

- 1 名が心電図 QT 延長のためエルトロンボパグの投与を中止した。
- エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象は 3 名に 7 件報告された。
- 臨床的に注目すべき有害事象のうち，肝胆道系事象，血栓塞栓事象， 腎関連事象，出血性事象の発現は少なく，血液悪性腫瘍，眼に関連する事象，投与終了後の血小板減少症，染色体異常は認められなかった。Grade 3 以上の事象はなく，肝胆道系事象（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，γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加）を除き，エルトロンボパグと関連ありと判断された臨床的に注目すべき有害事象は認められなかった。
- 血液学的検査では，多くの被験者に Grade の悪化がみられたものの，ATG / CsA 治療時によくみられる変化であった。
- 血液生化学的検査では，検討したパラメータの Grade の変化はほとんどが Grade 1 又は 2 への変化であった。
- QTcF が 450 msec を超えた被験者はいなかった。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）に合致したためエルトロンボパグの投与を中止したが，本事象とエルトロンボパグとの関連はなしと判断された。
- European Consensus Scale（ECS）及び Bauermeister Scale を用いて骨髄線維化を評価した。治療 26 週時に骨髄線維化が評価可能であった 8 名中 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。8 名中 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 名では Bauermeister Scale グレードが 0 から 1 に悪化したが，これら 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判断されなかった。
- エルトロンボパグが投与された 10 名中 6 名は，スクリーニング時の染色体検査は正常核型であった。1 名は増殖不良のため評価できなかった。3 名は本試験のための染色体検査は実施しなかったが，試験開始前 3 ヵ月以内に実施した染色体検査で異常は認められなかった。データカットオフまでに染色体異常は報告されなかった。

**PK の結果：**

- 25 mg (n=1)，50 mg (n=2) 及び 75 mg (n=10) 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 mg 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。

### （2）52 週解析

本項では，52 週解析のデータカットオフまでの有効性及び安全性の成績を記載する。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）。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。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，投与を継続した被験者であった。他の 1 名（JPN/215602/111）は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，血小板数の減少を認め，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，投与再開後も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。

**Table 4-3　　被験者の内訳（E1202 試験，SP，52 週解析）**

| | Eltrombopag + ATG/CsA<br>N=10<br>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) |
| 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。

**有効性の結果**：

- 治療 52 週時点の奏効率（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）では，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。
- ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 名中 4 名が治療 52 週までに少なくとも 1 回，輸血非依存となった。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。残り 1 名は 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。

- ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 名中 5 名が治療 52 週までに少なくとも 1 回，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。残り 1 名は Extension パート移行後に再発を認め，Day 329（治療 47 週時点）で血小板輸血を再開した。
- ベースライン時に赤血球輸血非依存であった 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。残り 1 名はヘモグロビン値の低下を認め，Day 323（治療 46 週時点）で赤血球輸血を再開した。血小板輸血非依存であった 2 名は，治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。
- 治療 52 週時点の血小板数，ヘモグロビン，好中球数，及び網赤血球数は，被験者ごとのばらつきは大きかったものの，治療 26 週以降も血球数の中央値は安定していた。

**安全性の結果：**

- エルトロンボパグの投与期間の中央値（範囲）は 344.5（125～355）日，平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 49.8（27～75）mg であった。
- Extension パートに移行した 9 名中 7 名が，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減量及び休薬した。休薬により平均 1 日投与量が過小になる可能性を考慮し，休薬期間を除いた曝露状況についても検討した。その結果，エルトロンボパグの実投与期間の中央値（範囲）は 251.0（125～301）日，平均 1 日投与量の中央値（範囲）は 68.8（49～75）mg であった。
- 治療期間中の有害事象は全被験者（10 名）に 129 件発現し，うち治療 26 週以降に発現した事象は 27 件であった。
- 治療期間中で最も多く認められた有害事象は悪心（6 名，60.0%）であり，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%）の順に発現率が高かった。
- 治療期間中に認められた有害事象は Grade 1 又は 2 が多かった。Grade 3 以上の有害事象は 8 名に 15 件報告され，うち治療 26 週以降に発現した事象は 5 件であった。治療 52 週までの治療期間中に 2 名以上で認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった。
- 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事象は 8 名（80.0%）に 48 件発現した。エルトロンボパグと関連ありと判断された事象は 5 名（50.0%）に 17 件発現し，うち治療 26 週以降に発現した事象は 2 件であった。治療 52 週までの治療期間中に発現したエルトロンボパグと関連ありと判断された事象のほとんどは，肝機能検査値異常又は筋肉痛であった。
- 52 週解析の最後の被験者のデータカットオフまでに死亡は認められなかった。
- 治療期間中に重篤な有害事象は 2 名（20.0%）に発現した。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）であり，いずれも試験治療と関連なしと判断された。また，追跡期間中に 1 名で Grade 3 の発熱性好中球減少症及び Grade 3 の肺炎が重篤

な有害事象として報告されたが，いずれも試験治療と関連なしと判断された。データカットオフ以降に，他の 1 名で歯周炎，急性腎盂腎炎，及び敗血症が重篤な有害事象として報告されたが，いずれも追跡期間中に発現した事象であり，試験治療と関連なしと判断された。

- 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。当該被験者は心電図 QT 延長により治療 26 週以前にエルトロンボパグの投与を中止した。
- エルトロンボパグの減量又は休薬に至った有害事象は 3 名に 7 件報告された。これらはいずれも治療 26 週以前に発現した事象であった。
- 臨床的に注目すべき有害事象のうち，肝胆道系事象，血栓塞栓事象，腎関連事象，出血性事象の発現は少なく，血液悪性腫瘍，眼に関連する事象，投与終了後の血小板減少症は認められなかった。治療 26 週以降にエルトロンボパグと関連ありと判断された臨床的に注目すべき有害事象は認められなかった。
  - 肝胆道系事象は治療 26 週までに 7 名に 10 件発現し，治療 26 週以降の治療期間中に発現はなかった。肝機能検査値異常は治療 26 週までに 2 名に 3 件認められ，治療 26 週以降の検査では認められなかった。
  - 血栓塞栓事象は治療 26 週までに 1 名に 1 件発現し，治療 26 週以降の治療期間中に発現はなかった。
  - 腎関連事象は治療 52 週までの治療期間中に 6 名に 5 件発現した。治療 26 週以降の治療期間中に発現した事象は 1 件であった。
  - 出血性事象は治療 52 週までの治療期間中に 3 名に 4 件発現した。治療 26 週以降の治療期間中に発現した事象は 2 件であった。
- 治療 52 週までに認められた血液学的検査の Grade の悪化は，治療 26 週までの結果と同様であった。
- 治療 26 週以降に ALP 値，ALT 値，及びクレアチニン値の最悪 Grade の悪化が認められたものの，治療 52 週までに認められた血液生化学的検査の Grade の変化はほとんどが Grade 1 又は 2 への変化であった。
- 治療 52 週までに QTcF が 450 msec を超えた被験者はいなかった。
- 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，いずれも有害事象として判断されなかった。
- 治療 52 週までの治療期間中に認められた染色体異常（46,XX,del(6) (q?)[2]/ 46,XX[18]）は治療 26 週以降に発現した 1 名のみであった。当該被験者で認められた染色体異常は，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。

## 4.2.3 154 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-3-154 試験

### 4.2.3.1 試験概要

**試験の標題**

A Pilot Study of a Thrombopoietin-receptor Agonist (TPO-R agonist), Eltrombopag, in Aplastic Anemia Patients with Immunosuppressive-therapy Refractory Thrombocytopenia

**治験依頼者**

米国国立衛生研究所（National Institutes of Health，NIH）

**治験責任医師**

Dunbar C

**治験実施医療機関**

NIH　1 施設（米国）

**試験期間**

2009 年 6 月 23 日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的：**

免疫抑制療法抵抗性の血小板減少症を伴う重症再生不良性貧血（severe aplastic anemia，SAA）患者を対象に，経口トロンボポエチン受容体（thrombopoietin receptor，TPO-R）アゴニストのエルトロンボパグを経口投与したときの安全性及び有効性を評価する。

**副次目的：**

出血性事象の発現率及び重症度，健康関連 quality of life（QOL）等を評価する。

**探索目的：**

該当なし

**試験方法**

本試験は，ATG / CsA に治療抵抗性の 12 歳以上の 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，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 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 パートへ移行して投与を継続できることとした。

**目標被験者数**

50 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

ウマ又はウサギ ATG / CsA 治療に抵抗性，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 G-CSF は試験期間中の併用を許容した。

**治験薬，用量及び投与方法**

**治験薬**

エルトロンボパグ

**用量及び投与方法**

50 mg（日本人，中国人，台湾人及び韓国人は 25 mg）を初回投与量として 1 日 1 回経口投与し，血小板数に応じて 2 週間ごとに最大 1 日 150 mg（日本人，中国人，台湾人及び韓国人は最大 75 mg）まで増量した。

**投与（観察）期間**

投与 12 週又は 16 週時の主要評価時に効果が認められた被験者は，投与を継続できることとした。主要評価時に効果が認められない被験者，又は忍容できない毒性が認められた被験者はエルトロンボパグ投与を中止した。

**評価項目**

主要評価項目は，投与 12 週又は 16 週時点における血液学的反応率（以下のいずれかの基準に合致した被験者の割合）とした。

| 判定項目 | 効果判定基準 |
|---|---|
| 血小板数 | 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 |
| ヘモグロビン値 | 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 |
| 好中球数 | 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 |

主な副次評価項目は以下のとおりとした。

- 最良効果時点の血液学的反応
- 最終評価時点の血液学的反応
- 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 QOL（ベースライン時及び投与 12 週～16 週時）

**統計手法**

**有効性：**

- 血液学的反応率については，点推定値及び Clopper-Pearson の 95% CI を用いて要約した。血液学的反応の基準に 1 つ以上合致した場合に血液学的反応が認められたと判定した。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。
- 2 回以上効果判定を受けた被験者を対象に効果持続期間を要約した。
- 血小板及び赤血球輸血非依存となった被験者の割合を算出した。被験者ごとに血小板及び赤血球輸血非依存の最長期間を求め，記述統計量を示した。

**安全性：**

有害事象の標準化に際し MedDRA version 16.1 を使用した。また，有害事象の日本語への和訳には，標準化に使用した MedDRA/J version 16.1 を用いた。有害事象は特に記載のない限り， PT を記載した。治験薬投与開始から投与中止後 30 日までに発現した有害事象を「投与期間中の有害事象」として発現被験者数及び発現率を算出した。

**試験成績**

データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，本試験には 44 名が組み入れられ，エルトロンボパグが投与された 43 名を SP とした。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，エルトロンボパグが投与されなかったため SP から除外した。なお，本試験では有効性及び安全性の解析対象集団は SP とした。

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。

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。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 4-4　　被験者の内訳（154 試験，SP）**

| | Eltrombopag<br>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) |

| | Eltrombopag n (%) |
|---|---|
| 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

**人口統計学的特性及び他の基準値の特性：**

- 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，63.0%）。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。
- 人種別では，白人（47%）の割合が最も高く，次いで黒人（30%），ヒスパニック（21%）の順に高かった。
- 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 30.9（10～190）ヵ月であった。
- ベースラインの疾患特性は治療歴を有する SAA 患者の特性と一致していた。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。
- 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。

**有効性の結果：**

**主要評価項目**

- 投与 12 週又は 16 週時に血液学的反応が得られた被験者は 17 名（40%; 95% CI, 25～56）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た。系統別では，血小板系が改善した被験者が多く（65%），好中球系及び赤血球系の改善はそれぞれ 47%，18%であった。

**主要な副次評価項目**

- 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で 10 名が継続中であり，反応も持続していた。
- 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）。

- 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。残りの 3 名は Extension パートの 3 ヵ月時点で再発した。
- 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。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。
- 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），37 名（86%）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，39 名中 23 名が血小板輸血非依存，37 名中 10 名が赤血球輸血非依存となった。
- データカットオフ時点で 5 名に治験実施計画書に規定した 3 系統の造血改善（8 週間以上持続）を認め，エルトロンボパグを漸減中止した。いずれも追加治療を要することなく，エルトロンボパグ中止後も効果が持続した［観察期間の中央値（範囲）：20.6（5.7～22.5）ヵ月］。その他，複数系統に改善を認めた 2 名がエルトロンボパグの投与を中止したが，データカットオフ時点で効果は持続していた。
- ベースライン時点で，反応例の多く（88%）は骨髄低形性であった。Extension パート期間中に 6 名がエルトロンボパグ投与開始の約 2 年後［中央値（範囲）：548.5（274～812）日］に正形成髄となり，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。5 名では骨髄細胞密度に変化は認められなかった。エルトロンボパグの漸減中止後，正形成髄への改善を認めた 2 名が徐々に低形成となったが，いずれも 3 系統の造血改善は持続していた。
- 反応例の多く（9 名）は，ベースライン時点では 3 系統とも低形成，又は造血能がほとんどない状態であった。ベースライン時の骨髄検査報告書に，1 名で骨髄細胞及び巨核球の低形成，1 名で 3 系統の造血のエビデンス，2 名で赤芽球系の過形成及び巨核球の著減の所見が記載されていたが，残りの 4 名は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中央値（範囲）で 635（85～824）日後の骨髄検査で，7 名に 3 系統の造血回復が認められ，骨髄系，赤血球系及び巨核球系細胞の産生が示されたが，その後の骨髄検査において 1 名で複数系統の造血能の低下が報告された。
- 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。投与 12 週又は 16 週時点では健康関連 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認められた。

**安全性の結果：**

- 43 名中 40 名（93%）が最高用量である 150 mg /日までエルトロンボパグを増量した。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。
- ほぼすべての被験者（93%）に有害事象が発現した。悪心（14 名，33%），疲労（13 名，30%），咳嗽（10 名，23%），下痢及び頭痛（各 9 名，21%）の発現率が高く，全体の 20%以上に発現した。
- 治験薬と関連ありと判断された有害事象は 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。
- 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［敗血症／感染症（2 名），骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome，MDS）／急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia，AML）（1 名），死因不明（1 名）］。
- 重篤な有害事象は 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，次いで敗血症及びウイルス感染の順であった。
- 5 名（12%）が有害事象により投与を中止した。事象の内訳は，白内障（疑い），腹部不快感，急性 B 型肝炎，ウイルス感染，敗血症（各 1 名）であった。
- 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。
- 肝機能検査値異常の既往又はベースライン時にトランスアミナーゼ上昇を認めた被験者において，トランスアミナーゼの上昇が認められた。直接ビリルビン上昇を伴うトランスアミナーゼの上昇は認められなかった。
- エルトロンボパグの投与開始後，新たに 8 名（19%）に染色体異常が出現した。8 名中 5 名では 7 番染色体の構造異常又は数的異常が検出され，いずれの被験者も主要評価時点で効果が認められず，同時点の染色体検査において異常が確認された。また，他の非反応例（1 名）において，主要評価時点でトリソミー8 が出現した。反応例（2 名）においても投与開始 9 ヵ月が経過した後に 13 番染色体欠失が出現した。染色体異常が出現した 8 名中 3 名は MDS と考えられた。
- エルトロンボパグの投与開始後，3 名が MDS と診断された。ベースライン時点で異形成を認めた 1 名は，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。また，1 名は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 が出現したことにより MDS と診断された。その他の 1 名では 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。

- 投与期間中に血栓塞栓事象が発現した被験者はいなかった。

**PK の結果：**

該当なし

## 4.2.4 133 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-4-133 試験

### 4.2.4.1 試験概要

**試験の標題**

Extended dosing with Eltrombopag in Subjects with refractory severe aplastic anemia (SAA).

**治験依頼者**

NIH

**治験責任医師**

Winkler T

**治験実施医療機関**

NIH　1 施設（米国）

**試験期間**

2013 年 6 月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的：**

持続的かつ重度の血球減少症を伴う免疫抑制療法抵抗性の難治性 SAA 患者を対象に，エルトロンボパグを 6 ヵ月間投与したときの骨髄機能の改善を指標に有効性を評価する。

**副次目的：**

再発，染色体異常， PNH への進展，骨髄異形成又は急性白血病への進行，治療効果の予測因子となるベースライン特性，並びに健康関連 QOL を評価する。

**探索目的：**

該当なし

**試験方法**

本試験は，難治性 SAA 患者を対象に，エルトロンボパグの有効性及び安全性を評価する，第 II 相，非ランダム化，用量調節試験である。

エルトロンボパグの初回投与量は 150 mg/日（東アジア人及び小児患者では投与量を調整）とし，投与 6 ヵ月（24 週）時点で効果が認められない被験者，又は忍容性が認められない被験者は

エルトロンボパグの投与を中止した。投与 6 ヵ月時点で効果が認められた被験者は，Extension パートに移行して投与を継続できることとした。

**目標被験者数**

60 名

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

主要な組入れ基準は以下のとおりであった：

- 主要な選択基準
  - ATG，アレムツズマブ，又はシクロホスファミドによる免疫抑制療法を 1 回以上受けた後，難治性 SAA と診断された患者
  - 以下の基準を 1 つ以上満たす患者
    - 血小板数 ≤ 30000/μL，又は血小板輸血依存（登録前 8 週間に血小板輸血を 4 回以上実施）
    - 好中球数 < 500/μL
    - ヘモグロビン値 < 9.0 g/dL，又は赤血球輸血依存（登録前 8 週間に赤血球輸血を 4 単位以上実施）
  - 2 歳以上の男女
  - 体重が 12 kg を超える患者
- 主要な除外基準
  - ファンコニー貧血と診断された患者
  - 本試験登録前 12 週間以内に染色体検査でクローン性疾患が確認された患者
  - 本試験登録前 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による治療を受けた患者

**治験薬，用量及び投与方法**

**治験薬**

エルトロンボパグ

**用量及び投与方法**

150 mg/日を開始用量として 1 日 1 回経口投与し，血小板数に応じて用量を調節した。また，開始用量は被験者の年齢及び人種によって調整した（Table 4-5）。

**Table 4-5 年齢及び人種に応じた投与量（133 試験）**

| 年齢及び人種 | 1 日用量 |
|---|---|
| 東アジア人，東南アジア人以外 | |
| 12 歳以上 | 150 mg |
| 6～11 歳 | 75 mg |
| 2～5 歳 | 2.5 mg/kg |
| 東アジア人，東南アジア人 | |
| 12 歳以上 | 75 mg |
| 6～11 歳 | 37.5 mg |
| 2～5 歳 | 1.25 mg/kg |

**投与（観察）期間**

投与 6 ヵ月時の主要評価時に効果が認められた被験者は，投与を継続できることとした。投与 6 ヵ月時に効果が認められない被験者，又は忍容できない毒性が認められた被験者はエルトロンボパグ投与を中止した。

**評価項目**

主要評価項目は， 投与 6 ヵ月時点の血液学的反応率（以下の効果判定基準のうち 1 つ以上に合致した場合）とした。

| 判定項目 | 効果判定基準 |
|---|---|
| 血小板数 | 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 |
| ヘモグロビン値 | 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 |
| 好中球数 | 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 |

主な副次評価項目は以下のとおりとした。

- 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（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

**統計手法**

**有効性：**

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ついては，本試験の報告書に記載されていなかった。

**安全性：**

MedDRA の使用については，本試験の報告書に記載されていなかった。

有害事象の日本語への和訳には， MedDRA/J version 18.1 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

**試験成績**

データカットオフ（2[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点で，目標症例数の 60 名中 28 名が試験に組み入れられ，すべての被験者にエルトロンボパグが投与された。16 名が 6 ヵ月間の投与を完了し， 16 名中 11 名は Extension パートに移行した。7 名は投与期間が 6 ヵ月未満であり，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 4-6 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。

**人口統計学的特性及び他の基準値の特性：**

- 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。
- 被験者の多くは男性であった（15 名，54%）。人種別では，白人の割合が最も高く（22 名，79%），次いでアジア人，ヒスパニック系／ラテン系（各 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。
- ベースライン時の血液学的パラメータは，治療歴のある SAA 患者で見られる所見と一致していた。
- ベースライン時の骨髄検査で 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]）。

**有効性の結果：**

- 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。データカットオフ時点における評価可能例数は，投与 3 ヵ月時点で 24 名，投与 6 ヵ月時点で 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%）に 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%）に 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。

**安全性の結果：**

- データカットオフまでに 2 名の死亡が報告された。死因は 1 名が敗血症性ショック及び憩室穿孔，他の 1 名が敗血症であった。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。
- 重篤な有害事象は 28 名中 8 名（29%）に 25 件発現した。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。
- ベースラインの骨髄検査で染色体異常が検出された 2 名は，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。
- 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。

**PK の結果：**

該当なし

## 4.2.5 150 試験（参考資料）

添付資料番号：5.3.5.2-5-150 試験

### 4.2.5.1 試験概要

**試験の標題**

Eltrombopag added to standard immunosuppression in treatment-naïve severe aplastic anemia

**治験依頼者**

NIH

**治験責任医師**

Townsley DM

**治験実施医療機関**

NIH　1 施設（米国）

**試験期間**

2012 年 6 月～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（データカットオフ日）

**開発の相**

第 I/II 相

**目的**

**主要目的：**

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する。

**副次目的：**

治療開始 3 ヵ月，6 ヵ月，12 ヵ月及びその後 1 年ごとの血液学的反応，再発率，MDS 及び AML への移行，生存率を評価する。

**探索目的：**

該当なし

**試験方法**

本試験は，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する，オープンラベル，単施設，単群，第 I/II 相試験である。本試験は 3 つのコホートからなり，コホート 1 では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 ではエルトロンボパグを Day 14 から 3 ヵ月まで投与，コホート 3 ではエルトロンボパグを Day 1 から 6 ヵ月間投与した。

**目標被験者数**

93 名（各コホート 31 名）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

主要な組入れ基準は以下のとおりであった：

- 主要な選択基準
  - 骨髄細胞密度が 30%未満（リンパ球を除く）で，かつ少なくとも以下の基準のうち 2 つを満たす患者：500/μL 未満の好中球数，20000/μL 未満の血小板数，又は 60000/μL 未満の網赤血球数
  - 2 歳以上の患者
  - 体重が 12 kg を超える患者
- 主要な除外基準
  - ファンコニー貧血と診断された患者
  - 登録前 12 週間以内に染色体検査でクローン性疾患が確認された患者
  - ATG，アレムツズマブ，又は高用量のシクロホスファミドのいずれかによる免疫抑制療法の前治療歴を有する患者

**治験薬，用量及び投与方法**

**治験薬**

エルトロンボパグ，ウマ ATG / CsA

**用量及び投与方法**

- エルトロンボパグ：エルトロンボパグの初回投与量は 150 mg/日とし，血小板数に応じて用量を調節した。また，初回投与量は被験者の年齢及び人種によって調節した（Table 4-7）。コホート 1 及び 2 では，ウマ ATG / CsA の投与初日の 14 日後から，コホート 3 ではウマ ATG / CsA の投与初日からエルトロンボパグを経口投与した。
- ウマ ATG / CsA は NIH の標準治療に従って投与した。

**Table 4-7　　年齢及び民族に応じた投与量（150 試験）**

| 年齢及び民族 | 1 日用量 |
|---|---|
| 非アジア人 | |
| 12 歳以上 | 150 mg |
| 6～11 歳 | 75 mg |
| 2～5 歳 | 2.5 mg/kg |

| 年齢及び民族 | 1 日用量 |
|---|---|
| 東アジア人，東南アジア人 | |
| 12 歳以上 | 75 mg |
| 6～11 歳 | 37.5 mg |
| 2～5 歳 | 1.25 mg/kg |

**投与（観察）期間**

- コホート 1 及び 3：6 ヵ月間
- コホート 2：3 ヵ月間

**評価項目**

主要評価項目は，治療 6 ヵ月時点の complete response（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 ヵ月の評価時期に 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

主な副次評価項目は，partial response（PR）率，治療開始 3 ヵ月，6 ヵ月，12 ヵ月及びその後 1 年ごとの血液学的反応，再発率，PNH，MDSAML への移行，生存率とした。

**統計手法**

**有効性：**

CR 又は PR が得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ついては，本試験の報告書に記載されていなかった。

**安全性：**

MedDRA の使用については，本試験の報告書に記載されていなかった。

有害事象の日本語への和訳には， MedDRA/J version 18.1 を用いた。有害事象は特に記載のない限り，PT を記載した。

**試験成績**

データカットオフ（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）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 の投与を受けたが，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，エルトロンボパグは投与されなかった（本被験者は安全性の評価に含めなかった）。エルトロンボパグが投与された 62 名中 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。

**Table 4-8 被験者の内訳（150 試験）**

| | Eltrombopag + ATG / CsA<br>N = 63<br>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。

**人口統計学的特性及び他の基準値の特性：**

- 年齢の中央値（範囲）は 32（3 ～ 72）歳であり，18 歳超が 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 名含まれていた（3 歳，7 歳）。
- 被験者の過半数は男性であった（34 名，54%）。人種別では，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%），ヒスパニック系／ラテン系（9 名，14%），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。
- ベースライン時の血液学的パラメータは，SAA 患者で通常みられる所見と一致していた。

**有効性の結果：**

- 本試験では，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。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。

- 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 が認められた 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。
- データカットオフ時点で 21 名が投与開始 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 名が投与開始 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。

**安全性の結果：**

- 63 名中 62 名がエルトロンボパグ 150 mg を投与された。
- データカットオフ日までに 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 11 ヵ月以降の死亡であった。投与中に死亡した被験者の死因は脳症及び呼吸不全であり，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。
- 重篤な有害事象は 62 名中 26 名（42%）に 53 件報告された。このうちエルトロンボパグと関連ありと判断された事象は扁平上皮癌及び発疹（各 1 名）であった。
- エルトロンボパグの投与開始後，染色体異常が 4 名（6%）に報告された。4 名中 2 名は治療 3 ヵ月の評価時に異常が検出された（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。当該被験者以外に 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 ヵ月後及び 2 年後に染色体異常が検出された。

**PK の結果：**

- コホート 1 にて，治療 3 ヵ月時の評価前にエルトロンボパグを連続 7 日間投与され，サンプルの採取が可能であった 23 名について PK を評価した。
- コホート 1 の 23 名の SAA 患者で 150 mg/日での薬物動態パラメータが評価され，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。
- これら 23 名の SAA 患者から得られたエルトロンボパグの薬物動態パラメータは，健康被験者や ITP 患者に比べて 2～3 倍高かった。

## 4.3 その他の臨床試験

該当なし