目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.1.1 製剤の変遷 3
2.7.1.1.2 試験の概観 8
2.7.1.1.3 分析法の概観 9
2.7.1.1.3.1 生体試料中薬物濃度測定法 9
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1 溶出試験（DPRO20[redacted]-0017） 10
2.7.1.2.2 臨床試験 11
2.7.1.2.2.1 生物学的同等性試験（D4300-020） 11
2.7.1.2.2.2 生物学的同等性試験（C788-054） 13
2.7.1.2.2.3 食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019） 15
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.1.3.1 国内外の開発製剤及び海外市販製剤の生物学的同等性 18
2.7.1.3.2 食事の影響 19
2.7.1.3.3 胃内 pH の影響 19
2.7.1.4 参考文献 20
2.7.1.5 付録 21

略号一覧

略号	内容
ALP	Alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
AUC	Area under the curve（濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0-\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity（無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{0-t}	Area under the curve from time zero to time t（最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積）
BCS	Biopharmaceutics Classification System（生物薬剤学分類システム）
BFC	Blue Film Coated（青色のフィルムコート）
Caco-2	Human Caucasian colon adenocarcinoma cells（ヒト結腸癌由来細胞株）
CI	Confidence interval（信頼区間）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
DBS	Dried blood spots
DDI	Drug drug interaction（薬物相互作用）
EMA	European Medicines Agency（欧州医薬品庁）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
ITP	Idiopathic trombocytopenic purpura、Immune thrombocytopenia（特発性血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少症）
[redacted]	[redacted]
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry（高速液体クロマトグラフタンデム質量分析計）
MAD	Multiple Ascending Dose
OFC	Orange Film Coated（薄い黄赤色のフィルムコート）
R406	R788 の活性本体
R406-G	R406 の N-グルクロン酸抱合体
R788	ホスタマチニブナトリウム水和物
RA	Rheumatoid Arthritis（関節リウマチ）
RSABE	Reference-scaled average bioequivalence
SAD	Single Ascending Dose
S_{WR}	Observed within-subject standard deviation for the reference treatment
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life（消失半減期）
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration（最大血漿中濃度到達時間）
[redacted]	[redacted]
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（UDP グルクロン酸転移酵素）
WU	White Uncoated

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

2.7.1.1.1 製剤の変遷

1) 臨床試験に用いた製剤処方

最初の第 I 相臨床試験（C406-001：20[redacted] 年[redacted] 月開始）では[redacted]を採用し、R406 の全身曝露を本試験で確認した。

第 I 相臨床試験（C788-001、C788-003 及び C788-004）では、[redacted]を採用した。ホスタマチニブが血漿中にわずかに検出されたが R406 の全身曝露を確認した。

これ以降の臨床試験では、錠剤を用いた。製剤処方は臨床開発の過程で変遷している。このうち、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象とした臨床試験で使用したホスタマチニブ錠の処方を表 2.7.1.1.1-1 に示す。

表 2.7.1.1.1-1　　ITP 患者を対象とした臨床試験に使用したホスタマチニブ錠の処方

臨床試験	処方	投与量
海外 ITP/第 II 相臨床試験 （D4300-022 / C788-007）	R788 WU 錠 25 mg（[redacted]% w/w） R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w） R788 WU 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 BFC 錠 100 mg（[redacted]% w/w）	75 mg:：1 日 2 回投与 100 mg:：1 日 2 回投与 125 mg：1 日 2 回投与 150 mg：1 日 2 回投与 175 mg：1 日 2 回投与
海外 ITP/第 III 相臨床試験 （C788-047 及び C788-048）	R788 OFC-I 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	100 mg を 1 日 2 回 4 週間投与した後、150 mg の 1 日 2 回投与に増量する（24 週間）。
国内 ITP/第 III 相臨床試験 （R788-1301）	R788 OFC 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	100 mg を 1 日 2 回 4 週間投与した後、150 mg の 1 日 2 回投与に増量する（第 I 期：24 週間、第 II 期：28 週間、第 III 期：製造販売承認まで）

WU：White Uncoated、BFC：Blue Film Coated、OFC：Orange Film Coated

海外第 III 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験の[redacted]は同じであるが、海外 III 相臨床試験製剤には[redacted]、国内第 III 相臨床試験製剤には[redacted]している。両製剤を区別するため[redacted]した海外第 III 相臨床試験製剤を R788 OFC-I 錠とし、[redacted]した国内第 III 相臨床試験製剤を R788 OFC 錠とした。[redacted]に機能性はなく、両製剤の溶出挙動は等しい。また、両製剤ともに 100 及び 150 mg を含量する製剤を採用した。R788 OFC-I 錠と R788 OFC 錠の生物学的同等性試験（C788-054）にて、両製剤の生物学的同等性を評価している。なお、国内第 III 相臨床試験製剤は、国内市販予定製剤及び海外市販製剤と同一の製剤である。

各臨床試験で使用した製剤のロット番号と処方の要約を表 2.7.1.1.1-2 に示す。生物薬剤学試験の概要は 2.7.1.2.2、各製剤の処方の詳細は 2.3.P.2.2.2 に記載した。

表 2.7.1.1.1-2　　臨床試験に用いた原薬及び製剤処方

試験番号	原薬及び塩	試験開始年月	試験内容	投与量	処方	ロット番号
C406-001	R406 ベシル酸塩	20[redacted] 年[redacted] 月	SAD/MAD	80、250、400、500、600 mg：単回投与 100、200、300 mg：1 日 2 回 5 日間投与（ただし、1 日目と 7 日目は 1 日 1 回）	[redacted]	[redacted]
C788-001	ホスタマチニブカルシウム水和物	20[redacted] 年[redacted] 月	SAD/MAD ケトコナゾールとの DDI 試験	80、250、400 mg：単回投与 160 mg：1 日 2 回 5 日間投与（ただし、1 日目と 7 日目は 1 日 1 回）		
C788-003	ホスタマチニブカルシウム水和物	20[redacted] 年[redacted] 月	多回投与の安全性評価、忍容性及び PK	250 mg：1 日 2 回 18 日間投与（ただし、1 日目と 20 日目は 1 日 1 回）		
C788-004	ホスタマチニブカルシウム水和物	20[redacted] 年[redacted] 月	メトトレキサートとの DDI 試験	100 mg：1 日 2 回 5 日間投与（ただし、1 日目と 7 日目は 1 日 1 回）		
D4300-022（C788-007）	ホスタマチニブナトリウム水和物	2007 年 1 月	ITP 第 II 相臨床試験	75、100、125、150、175 mg：1 日 2 回投与	R788 WU 錠 25 mg（[redacted]% w/w） R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w） R788 WU 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 BFC 錠 100 mg（[redacted]% w/w）	
C788-013	ホスタマチニブナトリウム水和物	20[redacted] 年[redacted] 月	QT/QTc 評価試験	100 mg：1 日 2 回投与 300 mg：1 日 2 回投与	R788 BFC 錠 100 mg（[redacted]% w/w）	
C788-018	ホスタマチニブナトリウム水和物	20[redacted] 年[redacted] 月	ミダゾラムとの DDI 試験	100 mg：1 日 2 回 5 日間投与（ただし、1 日目と 7 日目は 1 日 1 回）	R788 BFC 錠 100 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-007	ホスタマチニブナトリウム水和物	2010 年 7 月	日本人 SAD/MAD	50、100、150、200 mg：単回投与 50、100、200 mg：1 日 2 回 7 日間投与 150 mg：1 日 1 回 7 日間投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-008	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 4 月	RA アジア第 II 相臨床試験	50、75、100 mg：1 日 2 回投与 150 mg：1 日 1 回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	

試験番号	原薬及び塩	試験開始年月	試験内容	投与量	処方	ロット番号
D4300-009	ホスタマチニブナトリウム水和物	2010 年 11 月	腎機能低下者試験	150 mg：単回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	[redacted]
D4300-010	ホスタマチニブナトリウム水和物	2010 年 10 月	肝機能低下者試験	150 mg：単回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-011	ホスタマチニブナトリウム水和物	2010 年 9 月	ベラパミルとの DDI 試験	150 mg：単回投与（2 回）	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-012	ホスタマチニブナトリウム水和物	2011 年 3 月	経口避妊薬との DDI 試験	100 mg：1 日 2 回 21 日間投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-013	ホスタマチニブナトリウム水和物	2011 年 3 月	ワルファリンとの DDI 試験	100 mg：1 日 2 回 13 日間投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-014	ホスタマチニブナトリウム水和物	2011 年 3 月	ピオグリタゾンとの DDI 試験	100 mg：1 日 2 回 8 日間投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-015	ホスタマチニブナトリウム水和物	2011 年 4 月	リファンピシンとの DDI 試験	150 mg：単回投与（2 回）	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-019	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 9 月	[redacted]、ラニチジンとの DDI 試験、食事の影響	150 mg：単回投与	R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w） ロット A R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w） ロット B R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-020	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 9 月	生物学的同等性試験	100 mg：単回投与 150 mg：単回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-026	ホスタマチニブナトリウム水和物	2011 年 7 月	ジゴキシンとの DDI 試験	100 mg：1 日 2 回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-027	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 7 月	バイオアベイラビリティ試験	150 mg：単回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
D4300-029	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 7 月	RA アジア第 II 相長期投与試験	100 mg：1 日 1 回投与 150 mg：1 日 1 回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	

試験番号	原薬及び塩	試験開始年月	試験内容	投与量	処方	ロット番号
D4300-032	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 6 月	日本人 SAD/MAD	100 mg：1 日 2 回投与（ただし、1、2、3 及び 10 日目は単回投与） 150 mg：1 日 2 回投与（ただし、1、2、3 及び 10 日目は単回投与）	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	[redacted]
D4300-039	ホスタマチニブナトリウム水和物	2012 年 11 月	スタチン系高コレステロール血症薬との DDI 試験	100 mg：1 日 2 回投与	R788 BFC 錠 50 mg（[redacted]% w/w）	
C788-047	ホスタマチニブナトリウム水和物	2014 年 7 月	ITP 第 III 相臨床試験	100 mg：1 日 2 回投与 150 mg：1 日 2 回投与	R788 OFC-I 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	
C788-048	ホスタマチニブナトリウム水和物	2015 年 1 月	ITP 第 III 相臨床試験	100 mg：1 日 2 回投与 150 mg：1 日 2 回投与	R788 OFC-I 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	
C788-049	ホスタマチニブナトリウム水和物	2014 年 10 月	ITP 第 III 相継続投与試験	100 mg：1 日 2 回投与 150 mg：1 日 2 回投与	R788 OFC-I 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	
C788-054	ホスタマチニブナトリウム水和物	20[redacted] 年[redacted] 月	生物学的同等性試験	150 mg：単回投与	R788 OFC-I 錠 150 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	
R788-1301	ホスタマチニブナトリウム水和物	2019 年 12 月	ITP 第 III 相臨床試験	100 mg：1 日 2 回投与 150 mg：1 日 2 回投与	R788 OFC 錠 100 mg（[redacted]% w/w） R788 OFC 錠 150 mg（[redacted]% w/w）	

BFC : Blue Film Coated、DDI : Drug Drug Interactions（薬物相互作用）、ITP : Immune Thrombocytopenia Purpura（特発性血小板減少性紫斑病）、[redacted]、OFC : Orange Film Coated、PK : Pharmacokinetics（薬物動態）、QT : QT interval（QT 間隔）、RA : Rheumatoid Arthritis（関節リウマチ）、SAD/MAD : Single Ascending Dose / Multiple Ascending Dose、[redacted]

[a] ボトル包装品のロット番号は[redacted]である

[b] ボトル包装品のロット番号は[redacted]である

2) 生物薬剤学的特性

ホスタマチニブナトリウム水和物は小腸で速やかに R406 に変換されるため、原薬は生物薬剤学分類システム（Biopharmaceutics Classification System：BCS）により厳密に分類することはできないが、製品開発や開発過程のリスクを考慮して、以下に示すデータに基づき、BCS クラス IV の薬物として取り扱うことにした（2.3.P.2.1）。

(1) 溶解性

37°C での原薬の溶解性に関するデータを表 2.7.1.1.1-3 に示す。活性本体である R406 について、胃内の pH を模した溶液では [redacted] mg（ホスタマチニブとして [redacted] mg に相当）を溶解させるために必要な溶媒は約 [redacted] L であった。同様に腸内の pH を模した溶液では [redacted] L 以上であった。また、ホスタマチニブナトリウム水和物は溶解性が改善し、胃内の pH を模した溶液ではホスタマチニブとして [redacted] mg を溶解させるために必要な溶媒量は [redacted] L であった。同様に腸内の pH を模した溶液では [redacted] mL 以下であった。

表 2.7.1.1.1-3　pH の異なる溶媒を用いたホスタマチニブナトリウム水和物及び R406 の溶解度（37°C）

溶媒名	USP Buffer での溶解度（37±2°C）（mg/mL）	
	ホスタマチニブナトリウム水和物	R406
疑似胃液（pH 1.2）	0.095	[redacted]
pH 4.5 酢酸緩衝液	0.30	
疑似腸液（pH 6.8）	10.9	
水（pH9.3）	9.4	

(Source : 2.3.P.2、表 2.3.P.2.1.1-1)

(2) 膜透過性

Caco-2 細胞単層膜を用いた検討において、R406 が中等度の膜透過係数を示したことから、膜透過性の良好な化合物であると判断した。

(3) 腸液での安定性

In vitro 試験により、R788 はヒト小腸のアルカリホスファターゼ（ALP）により速やかに R406 に変換することが明らかになっており、精製 ALP を用いた検討において 15 分以内にほとんど R406 に変換される。これは小腸で速やかに、かつ効率的にプロドラッグから活性本体への変化が起こることを示唆している。

(4) 生体内の薬物動態

ホスタマチニブナトリウム水和物を経口投与後、血漿中に検出された R788 はわずかであった。R406 は速やかに吸収され、投与後約 1.5 時間（中央値）に最高血中濃度（C_{max}）に到達した。また、血漿中濃度は約 16 時間（幾何平均値）の消失半減期（$t_{1/2}$）で低下した。R406 の主要な消失経路は CYP3A4 と UGT1A9 による代謝である。R788 150 mg を経口投与したときの R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%（幾何平均値）であった。マスバランス試験の結果、尿中及び糞中に R788 は検出されず、糞中に投与量の 23%が R406 として検出された。糞中の R406 はすべて R788 の加水分解によって生成されたと予想され、投与量の少なくとも 77%が吸収され、代謝されたことを示している。

3) R788 錠の生体外での評価

ホスタマチニブナトリウム水和物の溶解性について生理学的な pH 範囲の緩衝液を用いて評価したところ、[redacted]に達しなかった（2.3.P.5.6.6.1）。

ITP 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験に用いたロットの溶出試験は[redacted]を採用した。

試験液に[redacted]を用いた溶出試験法は、製剤設計の段階で、[redacted]に起因する溶出性への影響を評価するために使用した。

国内市販予定製剤も第 II 相及び第 III 相臨床試験用ロットと同じ溶出試験法（[redacted]）を採用した。この溶出試験法は溶出性に欠陥を有した製剤に対する識別性能を考慮して設定した。また、[redacted]を行い、その結果に基づいて[redacted]を設定することにより、国内市販予定製剤の日々の製造において恒常的な臨床学的特性が担保できると判断した。

ITP 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で使用した種々の固形製剤における溶出試験結果及び国内市販予定製剤の溶出試験結果を表 2.7.1.1.1-4 に示す。

表 2.7.1.1.1-4　　異なる処方の R788 錠及びその溶出試験結果

製剤	臨床試験	溶出試験法	結果
R788 BFC 錠 50 mg R788 BFC 錠 100 mg	海外 ITP/第 II 相	[redacted]	
R788 OFC-I 錠 100 mg R788 OFC-I 錠 150 mg	海外 ITP/第 III 相		
R788 OFC 錠 100 mg R788 OFC 錠 150 mg	海外市販製剤 国内 ITP/第 III 相 国内市販予定製剤		

BFC : blue film coated、ITP : immune thrombocytopenia、OFC : orange film coated

2.7.1.1.2 試験の概観

1) 国内外の開発製剤及び海外市販製剤の処方

国内市販予定製剤及び国内第 III 相臨床試験（R788-1301）製剤は海外市販製剤と同一の製剤であり、フィルムコーティング錠（R788 OFC 錠）で、製剤の含量は 100 及び 150 mg である。一方、食事の影響を評価した海外臨床薬理試験（D4300-019）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）で使用した製剤（100 及び 150 mg 錠）は、フィルムコーティング錠（R788 OFC-I 錠）であり、海外第 II 相臨床試験（D4300-022）で使用した製剤は R788 WU 錠及び BFC 錠である。

2) 製剤間の生物学的同等性

国内市販予定製剤及び臨床試験で使用した製剤の生物学的同等性の関係を図 2.7.1.1.2-1 に示す。

R788 BFC 錠及び R788 OFC-I 錠、並びに R788 OFC-I 錠及び R788 OFC 錠の生物学的同等性はそれぞれヒトにおける生物学的同等性試験により評価した。R788 OFC 錠 100 mg 及び R788 OFC 錠 150 mg の処方の違いは「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」[1)]に従

い、溶出挙動の比較により同等性を検証した。

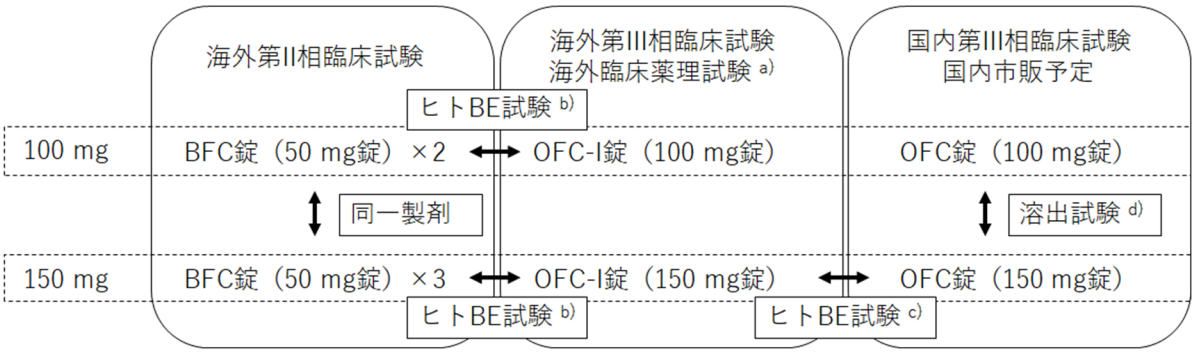


図 2.7.1.1.2-1　　R788 BFC 錠、R788 OFC-I 錠及び R788 OFC 錠の生物学的同等性の関係

a) 食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）
b) R788 BFC 錠 50 mg と R788 OFC-I 錠 100 mg 及び R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性試験（D4300-020）
c) R788 OFC 錠 150 mg と R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性試験（C788-054）
d) 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性ガイドライン」に従った溶出試験（DPRO20[redacted]-0017）
BE：生物学的同等性

2.7.1.1.3 分析法の概観

2.7.1.1.3.1 生体試料中薬物濃度測定法

ヒト生体試料中ホスタマチニブ、R406 及び R406 の N-グルクロン酸抱合体濃度測定には、LC-MS/MS 法を用いた。これら測定法は測定内及び測定間において十分な精度及び真度を有した。血漿中においてホスタマチニブ及び R406 は、それぞれ 393 及び 770 日間、尿中において R406 及び R406 の N-グルクロン酸抱合体は、それぞれ 198 及び 170 日間安定であった。また、R406 は血液及び乾燥血液スポット（Dried blood spots：DBS）中でそれぞれ 252 及び 160 日間安定であった。

ヒト生体試料中の薬物濃度分析法のバリデーション試験結果の要約を表 2.7.1.1.3.1-1 に示す。

表 2.7.1.1.3.1-1　　生体試料中濃度分析法のバリデーション試験の要約

生体試料	分析対象	測定方法	定量範囲（ng/mL）	精度（%）	真度：（Bias: %）	試料中安定性 温度条件/期間	試験番号（記載箇所）	対象臨床試験
血漿	ホスタマチニブ	LC-MS/MS	0.500～250	測定内 3.4～8.7 測定間 3.4～12.7	測定内 −3.6～6.4 測定間 −4.0～5.4	−70℃/393 日間	[redacted] 138-[redacted] (5.3.1.4.1)	C788-001 C788-003 C788-004 D4300-022
血漿	ホスタマチニブ	LC-MS/MS	0.500～250	測定内 1.2～7.1 測定間 2.6～4.7	測定内 −11.8～−2.4 測定間 −9.8～−5.6	−20℃/175 日間	[redacted]440 (5.3.1.4.2)	D4300-007
血漿	R406	LC-MS/MS	0.250～250	測定内 1.5～18.1 測定間 4.2～13.7	測定内 −18.4～0.2 測定間 −10.9～1.0	−	[redacted] 138-[redacted] (5.3.1.4.3)	C406-001 C788-001 C788-003 C788-004 D4300-022
血漿	R406	LC-MS/MS	0.250～250	測定内 0.8～11.0 測定間 3.5～8.8	測定内 −11.0～4.0 測定間 −4.4～1.2	−	[redacted]177 (5.3.1.4.4)	D4300-007 D4300-019 D4300-020
血漿	R406	LC-MS/MS	2.50～2500	測定内 1.6～7.8	測定内 −9.8～6.4	−20℃ 及び −70℃/770 日間	[redacted] 138-[redacted] (5.3.1.4.5)	C788-013 C788-014 C788-018

生体試料	分析対象	測定方法	定量範囲（ng/mL）	精度（%）	真度：（Bias: %）	試料中安定性 温度条件/期間	試験番号（記載箇所）	対象臨床試験
血漿	R406	LC-MS/MS	2.50～2500	測定内 0.9～7.9 測定間 4.0～9.8	測定内 −5.0～15.6 測定間 −1.0～8.4	−	[redacted]178 (5.3.1.4.6)	D4300-009 D4300-010 D4300-011 D4300-012 D4300-013 D4300-014 D4300-015 D4300-026 D4300-027 D4300-032 D4300-039
血漿	R406	LC-MS/MS	2.50～2500	測定内 1.2～9.8 測定間 2.5～8.3	測定内 −15.6～−2.0 測定間 −10.8～−3.4	−	[redacted] 138-[redacted] (5.3.1.4.7)	C788-047 C788-048 C788-049 C788-054
血漿	R406	LC-MS/MS	2.50～2500	測定内 1.0～11.5 測定間 1.5～8.1	測定内 −1.3～12.4 測定間 1.0～8.0	−	[redacted]7347[redacted] (5.3.1.4.8)	R788-1301
血漿 ろ液	R406	LC-MS/MS	0.050～50	測定内 1.0～10.7 測定間 2.9～10.7	測定内 −17.0～−2.8 測定間 −11.8～−5.0	−70℃/45 日間	[redacted]291 (5.3.1.4.9)	D4300-009 D4300-010
血液 透析液	R406	LC-MS/MS	0.050～50	測定内 2.4～13.2 測定間 5.7～13.4	測定内 −18.2～6.0 測定間 −7.4～0.4	−20℃ 及び −70℃/98 日間	[redacted]252 (5.3.1.4.10)	D4300-009
尿	R406	LC-MS/MS	1.00～1000	測定内 3.8～8.3	測定内 3.8～14.1	−70℃/146 日間	[redacted] 138-[redacted] (5.3.1.4.11)	C788-014
尿	R406	LC-MS/MS	1.00～1000	測定内 1.0～6.1 測定間 2.0～8.9	測定内 −16.7～3.0 測定間 −10.7～2.0	−70℃/198 日間	[redacted]438 (5.3.1.4.12)	D4300-007 D4300-009 D4300-010 D4300-032
尿	R406-G	LC-MS/MS	10.0～5000	測定内 1.6～4.6 測定間 2.0～4.2	測定内 −5.8～6.4 測定間 −5.3～2.0	−20℃ 及び −70℃/170 日間	[redacted]439 (5.3.1.4.13)	D4300-007 D4300-009 D4300-010 D4300-032
精液	R406	LC-MS/MS	0.250～250	測定内 1.2～10.4 測定間 3.1～14.2	測定内 −6.5～3.6 測定間 −8.0～19.2	−70℃/28 日間	[redacted]269 (5.3.1.4.14)	D4300-007
血液	R406	LC-MS/MS	2.50～2500	測定内 2.0～12.3 測定間 2.3～12.3	測定内 −14.8～2.0 測定間 −10.0～−1.2	−20℃/92 日間 −70℃/252 日間	[redacted]513 (5.3.1.4.15)	D4300-032
血液 （DBS）	R406	LC-MS/MS	2.50～2500	測定内 1.5～16.8 測定間 4.5～15.4	測定内 −10.1～10.0 測定間 −2.0～2.8	室温/160 日間	[redacted]510 (5.3.1.4.16)	D4300-032

R406-G: R406 の N-グルクロン酸抱合体、DBS: Dried blood spots
–: 実施せず

2.7.1.2 個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1 溶出試験（DPRO20[redacted]-0017）

添付資料 5.3.1.2.4

R788 OFC 錠 100 mg 及び R788 OFC 錠 150 mg は、その処方変更水準が「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」[1)]の [redacted] 水準に該当することから、溶出挙動が同等と判定されるとき、両製剤は生物学的に同等とみなすことが可能である。含量が異なる製剤間の生物学的同等性を保証するために、[redacted] とし、試験液として、[redacted]

[redacted]を用い、パドル法の毎分 50 回転で 12 ベッセルの溶出試験を実施した。

両製剤の各試験条件における溶出試験結果を表 2.7.1.5-1 に示す。

両製剤の溶出挙動の同等性を判定した結果、いずれの試験条件においても R788 OFC 錠 100 mg の溶出挙動は R788 OFC 錠 150 mg と同等と判定されたため、両製剤は生物学的に同等であると判断した。

2.7.1.2.2 臨床試験

本薬の生物薬剤学試験一覧を表 2.7.1.2.2-1 に示す。

表 2.7.1.2.2-1　　生物薬剤学試験の要約

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与 期間
D4300-020 5.3.1.2.1 （参考）	海外 1 施設	非盲検 無作為化 クロスオーバー	健康被験者	各試験治療期間の 1 日目に、空腹時に単回投与。 A：R788 BFC 錠 50 mg×2 錠 B：R788 OFC-I 錠 100 mg×1 錠 C：R788 BFC 錠 50 mg×3 錠 D：R788 OFC-I 錠 150 mg×1 錠 各試験治療期間の 1 日目に、食後に単回投与。 E：R788 BFC 錠 50 mg×3 錠 F：R788 OFC-I 錠 150 mg×1 錠	R788 100 mg 群　44 例 R788 150 mg 群　44 例	単回投与
C788-054 5.3.1.2.2 （参考）	海外 1 施設	非盲検 無作為化 部分反復 3 期クロスオーバー	健康男性被験者	空腹時に単回投与 R788 OFC-I 錠 150 mg ×1 錠 R788 OFC 錠 150 mg×1 錠	R788 150 mg 群　42 例	単回投与
D4300-019 5.3.1.3.1 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康被験者	A：R788 OFC-I 錠 150 mg（ロット違い製剤 A）×1 錠、空腹時 B：R788 OFC-I 錠 150 m（ロット違い製剤 B）×1 錠、空腹時 C：R788 OFC-I 錠 150 mg（参照製剤）×1 錠、空腹時 D：R788 OFC-I 錠 150 mg（参照製剤）×1 錠、食後 E：R788 BFC 錠 50 mg×3 錠、食後 F：R788 OFC-I 錠 150 mg（参照製剤）×1 錠+制酸薬（ラニチジン）、空腹時 G：R788 BFC 錠 50 mg×3 錠、空腹時	R788 150 mg 群　28 例	単回投与

2.7.1.2.2.1 生物学的同等性試験（D4300-020）

添付資料 5.3.1.2.1（参考）

1)　試験デザイン

健康被験者 88 例を対象として、[redacted]を基剤とした R788 BFC 錠 50 mg 2 錠及びマンニトールを基剤とした R788 OFC-I 錠 100 mg 1 錠を空腹時投与したときの生物学的同等性、[redacted]を基剤とした R788 BFC 錠 50 mg 3 錠及びマンニトールを基剤とした R788 OFC-I 錠 150 mg 1 錠を空腹時及び食後投与したときの生物学的同等性、基剤の異なる R788 製剤の曝露比例性、安全性及び忍容性を、非盲検、単一施設、無作為化、クロスオーバー試験で

検討した。

2) 投与方法

投与方法	使用製剤	タイミング
A	R788 BFC 錠 50 mg 錠×2 錠	空腹時単回経口投与
B	R788 OFC-I 100 mg 錠×1 錠	空腹時単回経口投与
C	R788 BFC 錠 50 mg 錠×3 錠	空腹時単回経口投与
D	R788 OFC-I 150 mg 錠×1 錠	空腹時単回経口投与
E	R788 BFC 錠 50 mg 錠×3 錠	食後単回経口投与
F	R788 OFC-I 150 mg 錠×1 錠	食後単回経口投与

3) 結果

R406 の AUC 及び C_{max} は、投与方法 A 及び B、並びに C 及び D の間で同様であった。被験者ごとの AUC 及び C_{max} の比（test/reference）は、B/A でそれぞれ 0.685～2.06 及び 0.54～3.50 であり、D/C でそれぞれ 0.649～1.82 及び 0.379～5.63 であった。t_{max}（中央値）及び $t_{1/2,\lambda z}$（幾何平均値）は、4 投与方法のいずれも類似していた。

AUC 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比の 90%CI は、B/A 並びに D/C において、80.00%～125.00%であり、生物学的同等性の判定基準を満たした。

R406 の AUC（幾何平均値）は投与方法間で類似していたが、投与方法 E における C_{max} は投与方法 F より高かった。被験者ごとの AUC 及び C_{max} の比（F/E）は、それぞれ 0.330～1.58 及び 0.203～2.203 であった。t_{max}（中央値）及び $t_{1/2}$（幾何平均値）は、投与方法間で類似していた。

投与方法 F を投与方法 E と比較した場合（F/E）、R406 の AUC の幾何最小二乗平均比は 91.73%（90%CI: 84.85%, 99.17%）であり、生物学的同等性の判定基準を満たしていたが、C_{max} の幾何最小二乗平均比は、86.66%（90%CI: 75.48%, 99.50%）であり、生物学的同等性の判定基準を満たさなかった。

表 2.7.1.2.2.1-1　R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment					
	A (n=44)	B (n=44)	C (n=43)	D (n=42)	E (n=44)	F (n=43)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	4980 (35.2)	5500 (31.7)	7790 (36.7)	7720 (34.2)	9370 (35.3)	8560 (44.3)
$AUC_{(0-t)}$ (ng•h/mL)	4830 (37.2)	5350 (31.9)	7630 (36.7)	7510 (33.7)	9130 (35.1)	8330 (44.6)
C_{max} (ng/mL)	451 (60.0)	498 (51.3)	664 (56.0)	630 (47.6)	621 (34.5)	541 (49.4)
T_{max} (h)[a]	1.51 (0.50, 4.00)	1.50 (1.00, 4.02)	2.00 (1.00, 6.00)	1.50 (0.52, 6.00)	3.00 (0.52, 6.00)	3.00 (1.00, 8.00)
$t_{1/2}$ (h)	14.4 (29.4)	14.2 (29.0)	14.2 (26.7)	14.7 (31.2)	15.5 (33.7)	15.8 (28.4)

Geometric Mean (CV%)
a Data presented are median (range)
Treatment A: two 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions)
Treatment B: one 100-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions)
Treatment C: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions)
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions)
Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fed conditions)
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fed conditions)
(Source: 5.3.1.2.1 Table 7 and 9)

表 2.7.1.2.2.1-2　R406 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（空腹時単回経口投与）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pair	Ratio	90% CI
$AUC_{0-\infty}$	A	44	4966			
(ng•h/mL)	B	44	5468	B/A	110.10	(103.30, 117.36)
	C	43	7710			
	D	42	7669	D/C	99.47	(93.21, 106.15)
$AUC_{(0-t)}$	A	44	4820			
(ng•h/mL)	B	44	5320	B/A	110.38	(103.24, 118.02)
	C	43	7549			
	D	42	7460	D/C	98.82	(92.31, 105.78)
C_{max}	A	44	454.0			
(ng/mL)	B	44	497.1	B/A	109.49	(97.35, 123.15)
	C	43	656.2			
	D	42	625.4	D/C	95.31	(84.55, 107.43)

Treatment A: two 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment B: one 100-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions);
Treatment C: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fasted conditions);
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fasted conditions).
(Source: 5.3.1.2.1 Table 8)

表 2.7.1.2.2.1-3　R406 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（食後単回経口投与）

Parameter	Treatment	N	Geometric LS Mean	Pair	Ratio	90% CI
$AUC_{0-\infty}$	E	44	9372			
(ng•h/mL)	F	43	8597	F/E	91.73	(84.85, 99.17)
$AUC_{(0-t)}$	E	44	9125			
(ng•h/mL)	F	43	8361	F/E	91.62	(84.48, 99.36)
C_{max}	E	44	621.1			
(ng/mL)	F	43	538.2	F/E	86.66	(75.48, 99.50)

Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (fed conditions);
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (fed conditions).
(Source: 5.3.1.2.1 Table 10)

2.7.1.2.2.2 生物学的同等性試験（C788-054）

添付資料 5.3.1.2.2（参考）

1)　試験デザイン

健康被験者 42 例を対象として、R788 OFC 錠 150 mg と R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性を第 I 相、非盲検、無作為化、部分反復、3 期クロスオーバー試験で検討した。

2)　投与方法

投与方法	使用製剤	タイミング
R	R788 OFC-I 錠 150 mg×1 錠	空腹時単回経口投与
T	R788 OFC 錠 150 mg×1 錠	空腹時単回経口投与

3)　結果

R406 の t_{max} は投与方法 T 及び投与方法 R で類似しており、それぞれ 1.50 時間（1.00～4.00）及び 2.00 時間（1.00～4.02）（中央値、最小値～最大値）であった。R406 の $t_{1/2}$ は投与方法間で類似しており、15.0～15.7 時間（幾何平均値）であった。

表 2.7.1.2.2.2-1　R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter	Treatment R1 (N=42)	Treatment R2 (N=41)	Pooled R (N=83)	Treatment T (N=40)
$AUC_{0-\infty}$	7120	7310	7220	7080
(ng·h/mL)	(38.6)	(32.1)	(35.3)	(36.7)
C_{max}	582	604	593	550
(ng/mL)	(55.0)	(47.6)	(51.1)	(57.0)
t_{max}	2.00	2.00	2.00	1.50
(h)[a]	(1.00, 4.02)	(1.00, 4.00)	(1.00, 4.02)	(1.00, 4.00)
$t_{1/2}$	15.4	15.7	15.5	15.0
(h)	(24.7)	(34.7)	(29.8)	(28.1)

Geometric Mean (CV%)
a Data presented are median (range)
$AUC_{0-\infty}$ Area under the plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; C_{max} Maximum observed plasma concentration; t_{max} time of C_{max}; $t_{1/2,\lambda z}$ apparent terminal half-life.
Treatment R1 (Reference): one [redacted] manufactured orange film-coated (OFC) 150 mg fostamatinib tablet;
Treatment R2 (Reference): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet;
Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet;
Pooled R: R1 and R2 combined.
(Source: 5.3.1.2.2 Table 7)

本試験は海外で実施されており、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何平均値の 90%CI が生物学的同等性の判定基準に含まれている場合に、製剤間は生物学的に同等であると結論付けられ、生物学的同等性の判定基準は、RSABE（reference-scaled average bioequivalence）法に基づき認められた被験者内変動により決定された。FDA 及び EMA の対照薬の観察された被験者内標準偏差（S_{WR}）は、$AUC_{0-\infty}$について、それぞれ 0.187 及び 0.187 であり、C_{max} について、それぞれ 0.314 及び 0.316 であった。$AUC_{0-\infty}$については、両方の S_{WR} 値が確立した閾値より小さいため、従来の生物学的に同等と判定する許容域（80%～125%）を両方のアプローチに適用した。C_{max} については、両方の S_{WR} 値が確立した閾値より大きいため、RSABE 法に基づく許容域の調整を行い、EMA の解析では 78.67%～127.12%とした。$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均値の 90%CI は、両規制当局の生物学的同等性の判定基準内に含まれており、投与方法 T は投与方法 R と生物学的に同等であることが確認された。

表 2.7.1.2.2.2-2　R406 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（FDA）

Parameter (units)	Treatment[a]	n	Geometric LS Mean	T/R Ratio (%)	90% CI	S^2_{WR}	S_{WR}	Criteria Bound[b]	Method Used	Outcome
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	T	40	7148							
	R	83	7212	99.11	(91.42, 107.45)	0.03509	0.1873	−0.01732	Unscaled	Pass
C_{max} (ng/mL)	T	40	558.3							
	R	83	592.2	94.27	(82.23, 108.08)	0.09883	0.3144	−0.03455	Scaled	Pass
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	T	40	6953							
	R	83	7002	99.30	(91.54, 107.71)	0.03617	0.1902	−0.01813	Unscaled	Pass

$AUC_{0-\infty}$ Area under the plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; C_{max} Maximum observed plasma concentration; AUC_{0-t} Area under the plasma concentration curve from zero to the last quantifiable concentration; CI confidence interval; LS least squares; μ mean response of log-transformed parameter; RSABE referencescaled average bioequivalence; S_{WR} within-subject standard deviation of the reference product (R);
$\theta_S = [(\ln (1.25)/0.25]^2$.
If $S_{WR}<0.294$ then outcome is based solely on the result of two 1-sided tests procedure (a linear mixed effects model with fixed effects for sequence, period, and treatment, and a repeated random subject effect within treatment under FA0 (1) covariance structure). FDA recommended FA0 (2) structure led to a singular variance-covariance matrix.
If $S_{WR}\geq0.294$ then outcome is based on RSABE analysis and must meet both the acceptance criteria:
(a) The 95% upper confidence bound for $[(\mu T - \mu R)^2-\theta_S S^2_{WR}] \leq 0$ AND (b) the T/R geometric LS mean ratio falls within [80.00, 125.00].
a Treatment R (Reference): R1 and R2 pooled. One [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet;
Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet.
b One-sided 95% upper confidence bound for $[(\mu T - \mu R)^2 - \theta_S \cdot S^2_{WR}]$ based on Howe's Approximation I (1974).
(Source: 5.3.1.2.2 Table 8)

表 2.7.1.2.2.2-3　R406 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較（EMA）

Parameter (units)	Treatment[a]	n	Geometric LS Mean	T/R Ratio (%)	90% CI	CV%	S_{WR}	Equivalence Interval[b]	Outcome
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	T	40	7069						
	R	80	7100	99.57	(92.72, 106.94)	18.9	0.1871	(80.00, 125.00)	Pass
C_{max} (ng/mL)	T	40	551.6						
	R	80	581.1	94.93	(84.11, 107.14)	32.4	0.3157	(78.67, 127.12)	Pass
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	T	40	6871						
	R	80	6891	99.71	(92.78, 107.16)	19.2	0.1900	(80.00, 125.00)	Pass

$AUC_{0-\infty}$ Area under the plasma concentration-time curve from zero extrapolated to infinity; C_{max} Maximum observed plasma concentration; AUC_{0-t} Area under the plasma concentration curve from zero to the last quantifiable concentration; CI confidence interval; CV intra-subject coefficient of variation for the reference product (R); LS least squares; S_{WR} within-subject standard deviation of the reference product (R); SABE reference-scaled average bioequivalence.
Results are based on a linear model with fixed effects for sequence, subject nested within sequence, period, and treatment. To comply with EMA guidance, analyses are restricted to subjects with PK parameter estimated in all periods.
a Treatment R (Reference): R1 and R2 pooled. One [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet
Treatment T (Test): one [redacted] manufactured OFC 150 mg fostamatinib tablet.
b The SABE approach was only applied to C_{max} per EMA recommendations. If $S_{WR} \geq 0.294$ then outcome is based on SABE analysis and must meet both the acceptance criteria: (a) the 90% confidence interval can be widened up to a maximum of 70% to 143% based on exp (±0.760*S_{WR})*100 AND (b) the T/R geometric LS mean ratio falls within [80.00, 125.00].
(Source: 5.3.1.2.2 Table 9)

2.7.1.2.2.3 食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）

添付資料 5.3.1.3.1（参考）

1)　試験デザイン

健康被験者 28 例を対象として、マンニトールを基剤とした R788 OFC-I 錠 150 mg 1 錠及び[redacted]を基剤とした R788 BFC 錠 50 mg 3 錠を単独又はラニチジンと併用投与し、R406

の薬物動態、R406 の薬物動態に対する食事の影響、複数製剤の相対的生物学的同等性、並びに R788 の安全性及び忍容性を、2 つのパート、5 投与期間、7 つの投与方法、非盲検、無作為化試験で検討した。

2) 投与方法

投与方法	使用製剤	タイミング
A	R788 OFC-I 錠 150 mg（ロット違い製剤 A）×1 錠	空腹時単回経口投与
B	R788 OFC-I 錠 150 mg（ロット違い製剤 B）×1 錠	空腹時単回経口投与
C	R788 OFC-I 錠 150 mg×1 錠	空腹時単回経口投与
D	R788 OFC-I 錠 150 mg×1 錠	食後単回経口投与
E	R788 BFC 錠 50 mg×3 錠	食後単回経口投与
F	R788 OFC-I 錠 150 mg×1 錠及びラニチジン錠 150 mg×1 錠	空腹時単回経口投与
G	R788 BFC 錠 50 mg×3 錠	空腹時単回経口投与

3) 結果

投与方法 A（150 mg、ロット違い製剤 A）を標準製剤である投与方法 C（150 mg、参照製剤）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比はそれぞれ約 104%及び 102%であった。

投与方法 B（150 mg、ロット違い製剤 B）を投与方法 C と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 101%及び 98%であった。

R788 OFC-I 錠が受ける食事の影響を評価するため、投与方法 D（150 mg 標準製剤 1 錠、食後）を投与方法 C（150 mg 標準製剤 1 錠、空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 23%及び 15%増加した。R788 BFC 錠が受ける食事の影響を評価するため、投与方法 E（50 mg 錠 3 錠、食後）を投与方法 G（50 mg 錠 3 錠、空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$の幾何最小二乗平均比は約 14%増加し、C_{max} は約 7%減少した。

ラニチジンが R406 の薬物動態に及ぼす影響を評価するため、投与方法 F（R788 150 mg 標準製剤 1 錠とラニチジン 150 mg 錠 1 錠を併用、空腹時）を投与方法 C（150 mg 標準製剤 1 錠、空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比はいずれも約 3%減少した。

標準製剤（投与方法 C）で観察されたデータは、R788 の臨床試験でこれまでに観察されたデータと類似していた。

表 2.7.1.2.2.3-1　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（ロット違い製剤）

Parameter	Treatment		
	A	B	C
	(n=28)	(n=28)	(n=27)
$AUC_{0-\infty}$	7290	7140	7050
(ng•h/mL)	(41.9)	(39.7)	(35.5)
$AUC_{(0-t)}$	7080	6920	6810
(ng•h/mL)	(42.7)	(40.1)	(37.1)
C_{max}	623	597	620
(ng/mL)	(54.8)	(58.8)	(51.5)
T_{max}	1.50	2.00	1.50
(h)[a]	(1.00, 3.00)	(1.00, 4.02)	(1.00, 4.00)
$t_{1/2}$	14.4	13.5	13.2
(h)	(27.8)	(24.3)	(30.6)

Geometric Mean (CV%)
a Data presented are median (range)
Treatment A: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, batch variant A), fasted
Treatment B: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, batch variant B), fasted
Treatment C: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
(Source: 5.3.1.3.1 Table 12)

表 2.7.1.2.2.3-2　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（食事の影響、ラニチジンの影響）

Parameter	Treatment				
	C	D	E	F	G
	(n=13)	(n=14)	(n=14)	(n=14)	(n=14)
$AUC_{0-\infty}$	6560	8370	9580	6400	8400
(ng•h/mL)	(30.3)	(32.2)	(35.0)	(44.8)	(40.3)
$AUC_{(0-t)}$	6230	8180	9400	6160	8250
(ng•h/mL)	(33.5)	(32.2)	(35.5)	(45.1)	(40.8)
C_{max}	594	697	755	581	808
(ng/mL)	(48.4)	(37.3)	(21.1)	(51.6)	(47.8)
T_{max}	1.50	3.00	3.00	1.50	2.00
(h)[a]	(1.00, 4.00)	(2.00, 4.03)	(2.00, 6.03)	(1.00, 4.00)	(0.50, 4.00)
$t_{1/2}$	13.9	13.4	14.5	15.9	13.3
(h)	(29.5%)	(30.3%)	(18.9%)	(32.2%)	(23.9%)

Geometric Mean (CV%)
a Data presented are median (range)
Treatment C: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fed
Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fed
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) + antacid, fasted
Treatment G: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fasted
(Source: 5.3.1.3.1 Table 13 and 14)

表 2.7.1.2.2.3-3　R406 の血漿中薬物動態パラメータの統計学的比較

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	95%CI	Pairwise Comparisons Pair	Ratio%	90%CI
Treatment A, B and C (bioavailability)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)[a]	A	28	7263	(6652, 7931)	A/C	103.71	(93.35, 115.22)
	B	28	7107	(6509, 7761)	B/C	101.48	(91.33, 112.76)
	C	27	7003	(6397, 7667)			
C_{max} (ng/mL)[a]	A	28	620.1	(531.3, 723.8)	A/C	102.07	(84.83, 122.80)
	B	28	593.5	(508.6, 692.7)	B/C	97.69	(81.18, 117.56)
	C	27	607.6	(518.2, 712.4)			
Treatment C versus D (fasted versus fed)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	C	13	6561	(5483, 7850)	D/C	123.26	(102.13, 148.77)
	D	13	8087	(6749, 9690)			
C_{max} (ng/mL)[b]	C	13	594.3	(450.3, 784.3)	D/C	114.53	(88.68, 147.91)
	D	13	680.6	(546.0, 848.5)			
Treatment E versus G (fed versus fasted)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)[b]	E	14	9575	(7869, 11650)	E/G	113.96	(98.88, 131.33)
	G	14	8403	(6715, 10510)			
C_{max} (ng/mL)[b]	E	14	754.5	(668.9, 851.1)	E/G	93.41	(77.30, 112.88)
	G	14	807.8	(621.5, 1050)			
Treatment C versus F (fostamatinib plus ranitidine versus fostamatinib alone)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	C	13	6561	(5483, 7850)	F/C	97.22	(79.84, 118.39)
	F	13	6378	(4876, 8344)			
C_{max} (ng/mL)[b]	C	13	594.3	(450.3, 784.3)	F/C	97.59	(70.85, 134.40)
	F	13	579.9	(427.3, 787.1)			

CI: confidence interval; LS: least-squares.
Treatment A: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, batch variant A), fasted
Treatment B: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, batch variant B), fasted
Treatment C: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fed
Treatment E: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fed
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) + antacid, fasted
Treatment G: three 50-mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fasted
a: Results based on linear fixed-effect model with treatment, period, sequence, and subject nested within sequence included as fixed effects for log transformed pharmacokinetic parameters.
b: Results based on paired t-test. Subjects who completed both treatment periods were included in the paired treatment comparison.
(Source: 5.3.1.3.1, Table 15, 16, 17 and 18)

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1 国内外の開発製剤及び海外市販製剤の生物学的同等性

1)　R788 BFC 錠 50 mg、R788 OFC-I 錠 100 mg 及び R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性

海外第 II 相臨床試験（D4300-022）で使用した R788 BFC 錠と海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）で使用した R788 OFC-I 錠の生物学的同等性はヒトにおける生物学的同等性試験（D4300-020）で検討している。

外国人の健康被験者を対象として R788 BFC 錠 50 mg 2 錠と R788 OFC-I 錠 100 mg 1 錠を空腹時に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準を満たした（2.7.1.2.2.1）。また、外国人の健康被験者を対象として R788 BFC 錠 50 mg 3 錠と R788 OFC-I 錠 150 mg 1 錠を空腹時に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準を満たした（2.7.1.2.2.1）。

したがって、R788 BFC 錠と R788 OFC-I 錠では、100 及び 150 mg のいずれにおいても生物学的同等性が確認された。

2) R788 OFC 錠 150 mg と R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性

国内市販予定製剤及び国内第 III 相臨床試験（R788-1301）で使用した製剤（いずれも海外市販製剤）である R788 OFC 錠 150 mg と、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）及び食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）で使用した R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性はヒトにおける生物学的同等性試験（C788-054）で検討している。

外国人の健康被験者を対象として R788 OFC 錠 150 mg と R788 OFC-I 錠 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC の幾何平均比の 90%CI はいずれも生物学的同等性の判定基準を満たした（2.7.1.2.2.2）。

したがって、R788 OFC 錠 150 mg と R788 OFC-I 錠 150 mg の生物学的同等性が確認された。

3) R788 OFC 錠 100 mg と R788 OFC 錠 150 mg の生物学的同等性

国内市販予定製剤及び国内第 III 相臨床試験（R788-1301）で使用した製剤（いずれも海外市販製剤）である R788 OFC 錠 100 mg と R788 OFC 錠 150 mg の生物学的同等性は溶出試験（DPRO20[redacted]-0017）で検討している。

両製剤の溶出挙動は同等と判定されたため、R788 OFC 錠 100 mg と R788 OFC 錠 150 mg の生物学的同等性が確認された（2.7.1.2.1）。

2.7.1.3.2 食事の影響

R406 の薬物動態に及ぼす食事の影響は、外国人の健康被験者を対象として、R788 OFC-I 錠 150 mg を使用した D4300-019 試験において検討した。R788 OFC-I 錠と国内市販予定製剤である R788 OFC 錠の生物学的同等性が確認されており、R406 の薬物動態に大きな国内外差が認められていない。なお、100～150 mg 1 日 2 回の用量範囲においておおむね用量比例的な曝露の増加が認められている。以上より、D4300-019 試験の結果を R788 OFC 錠 100 mg 及び 150 mg に用いることは可能であり、国内市販予定製剤を投与したときの食事の影響を D4300-019 試験成績に基づき説明することは妥当であると考えられた。D4300-019 試験において、外国人の健康被験者を対象として R788 OFC-I 錠 150 mg 単回経口投与したとき、空腹時投与と比較して食後投与において $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 123.26%及び 114.53%であり、R406 の薬物動態に及ぼす食事の影響はわずかであった（表 2.7.1.3.2-1）。臨床的に問題となる食事の影響は認められておらず、R788 は食事の有無に関わらず投与可能であることが示された。

なお、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）及び国内第 III 相臨床試験（R788-1301）では、食事の有無に関わらず投与可能な用法で実施された。

表 2.7.1.3.2-1　　R406 の薬物動態パラメータ（高脂肪食）

Parameter	Fed State	Fasted State	Ratio (Fed/Fasted)	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL) gmean	8087	6561	123.26	(102.13, 148.77)
C_{max} (ng/mL) gmean	680.6	594.3	114.53	(88.68, 147.91)
T_{max} (h) Median (min, max)	3.00 (2.00, 4.03)	1.50 (1.00, 4.00)	—	—

(Source: 5.3.1.3.1, Table 13 and 16)

2.7.1.3.3 胃内 pH の影響

D4300-019 試験において、R406 の薬物動態に及ぼすラニチジンの影響を検討した。外国人の

健康被験者を対象として R788 OFC-I 錠 150 mg とラニチジンを空腹時に併用投与したとき、単独投与と比較して R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 97.22%及び 97.59%であり、R406 の曝露に及ぼすラニチジンの影響はわずかであった。胃内 pH の変化は R788 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された。

2.7.1.4 参考文献

1) 「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日薬食審査発 0229 第 10 号）

2.7.1.5 付録

表 2.7.1.5-1　　*in vitro* 溶出試験の要約

試験番号	ロット番号	剤形	条件	用量 ユニット数	採取時間(min) 溶出率(%)（平均値（最小値～最大値)）	試験報告書 添付場所
DPRO20[redacted]-0017	[redacted]			各試験 12 ベッセル	[redacted]	5.3.1.2.4

表 2.7.1.5-2　　生物薬剤学試験の要約

Study No.	Study Design	Subjects Type, No	Treatments	Dose	Ave. C_{max} ng/mL (%CV)	Median T_{max} h (range)	Ave. $AUC_{0-\infty}$ ng•h/mL (%CV)	Ave. $t_{1/2}$ h (%CV)
D4300-020	Open-label, randomized, singlecenter, 4-way crossover 2 part study: Part A: BE of 100 and 150 mg fostamatinib tablets ([redacted]% drugload vs. [redacted]% drug-load), fasted Part B: BE of 150 mg fostamatinib tablets ([redacted]% drug-load vs. [redacted]% drug-load), fed	Male and female healthy subjects Part A: 44 Part B: 44	**Part A (fasted)** 100 and 150 mg tablets ([redacted] based [redacted]% drugload vs. mannitol-based [redacted]% drug-load) **Part B (fed)** 150 mg tablets ([redacted] based [redacted]% drug-load vs. mannitol-based [redacted]% drug-load)	<u>Part A:</u> Treatment A: 100 mg Treatment B: 100 mg Treatment C: 150 mg Treatment D: 150 mg <u>Part B:</u> Treatment E: 150 mg Treatment F: 150 mg	 451 (60.0) 498 (51.3) 664 (56.0) 630 (47.6) 621 (34.5) 541 (49.4)	 1.51 (0.50, 4.00) 1.50 (1.00, 4.02) 2.00 (1.00, 6.00) 1.50 (0.52, 6.00) 3.00 (0.52, 6.00) 3.00 (1.00, 8.00)	 4980 (35.2) 5500 (31.7) 7790 (36.7) 7720 (34.2) 9370 (35.3) 8560 (44.3)	 14.4 (29.4) 14.2 (29.0) 14.2 (26.7) 14.7 (31.2) 15.5 (33.7) 15.8 (28.4)
C788-054	An open-label, single-center, randomized, partial replicate, 3-way crossover bioequivalence of orange film-coated [redacted] and [redacted] 150 mg fostamatinib tablets Treatment R (reference): 1 x 150 mg OFC-I fostamatinib tablet ([redacted] manufactured) Treatment T (test): 1 x 150 mg OFC mg fostamatinib tablet ([redacted] manufactured)	42 healthy male subjects	150 mg OFC mg fostamatinib tablets manufactured by [redacted] vs. those manufactured by [redacted]	Treatment R1 (150 mg tablet) Treatment R2 (150 mg tablet) Pooled R (150 mg tablet) Treatment T (150 mg tablet)	582 (55.0) 604 (47.6) 593 (51.1) 550 (57.0)	2.00 (1.00, 4.02) 2.00 (1.00, 4.00) 2.00 (1.00, 4.02) 1.50 (1.00, 4.00)	7120 (38.6) 7310 (32.1) 7220 (35.3) 7080 (36.7)	15.4 (24.7) 15.7 (34.7) 15.5 (29.8) 15.0 (28.1)

Study No.	Study Design	Subjects Type, No	Treatments	Dose	Ave. C_{max} ng/mL (%CV)	Median T_{max} h (range)	Ave. $AUC_{0-\infty}$ ng•h/mL (%CV)	Ave. $t_{1/2}$ h (%CV)
D4300-019	Open-label, randomized, singlecenter, 2-part study: PK of fostamatinib 150 mg administered alone (fed and fasted) and in combination with ranitidine (fasted) assess relative bioavailability of process variants of tablets Treatment A: 1 x 150 mg [redacted]% w/w OFC I tablet (batch variant A), fasted Treatment B: 1 x 150 mg [redacted]% w/w OFC I tablet (batch variant B), fasted Treatment C: 1 x 150 mg [redacted]% w/w OFC I tablet (reference), fasted Treatment D: 1 x 150 mg [redacted]% w/w OFC I tablet (reference), fed Treatment E: 3 x 50 mg [redacted]% w/w BFC tablets (blue), fed Treatment F: 1 x 150 mg [redacted]% w/w OFC I tablet (reference), 1 x 150 mg mannitolbased [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) + antacid (ranitidine), fasted Treatment G: 3 x 50 mg [redacted] based [redacted]% drug-loaded tablets (blue), fasted	28 healthy subjects in Parts A and B	Treatments A-G: 150 mg OFC-I tablets ([redacted]% w/w, batch variant A) 150 mg OFC-I tablets ([redacted]% w/w batch variant B) 150 mg OFC-I tablet ([redacted]% w/w, reference) 50 mg BFC tablets ([redacted]% w/w) 150 mg orange tablets (mannitol-based [redacted]% drug-load, reference) + antacid (ranitidine) 50 mg blue tablets ([redacted] ased [redacted]% drug-load)	Treatment A: 150 mg, fasted Treatment B: 150 mg, fasted Treatment C: 150 mg, fasted Treatment D: 150 mg, fed Treatment E: 150 mg, fed Treatment F: 150 mg, fasted with ranitidine Treatment G: 150 mg, fasted	623 (54.8) 597 (58.8) 620 (51.5) 594 (48.4) 697 (37.3) 755 (21.1) 581 (51.6) 808 (47.8)	1.50 (1.00, 3.00) 2.00 (1.00, 4.02) 1.50 (1.00, 4.00) 1.50 (1.00, 4.00) 3.00 (2.00, 4.03) 3.00 (2.00, 6.03) 1.50 (1.00, 4.00) 2.00 (0.50, 4.00)	7290 (41.9) 7140 (39.7) 7050 (35.5) 6560 (30.3) 8370 (32.2) 9580 (35.0) 6400 (44.8) 8400 (40.3)	14.4 (27.8) 13.5 (24.3) 13.2 (30.6) 13.9 (29.5) 13.4 (30.3) 14.5 (18.9) 15.9 (32.2) 13.3 (23.9)

T_{max} listed as median (min,max). Other parameters listed as Geometric Mean (CV%)

目次

2.7.2 臨床薬理試験 6
2.7.2.1 背景及び概観 6
2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験 6
2.7.2.1.2 臨床試験 7
2.7.2.1.2.1 吸収 11
2.7.2.1.2.2 分布 11
2.7.2.1.2.3 代謝 11
2.7.2.1.2.4 排泄 12
2.7.2.1.2.5 特別な患者集団 12
2.7.2.1.2.6 薬物相互作用 12
2.7.2.1.2.7 薬力学 12
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 13
2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験 13
2.7.2.2.1.1 *In vitro* 吸収 13
2.7.2.2.1.2 血漿蛋白結合及び血球移行性 13
2.7.2.2.1.3 *In vitro* 代謝 13
2.7.2.2.1.4 薬物相互作用 13
2.7.2.2.2 臨床試験 14
2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした臨床試験 14
2.7.2.2.2.2 患者を対象とした臨床試験 22
2.7.2.2.2.3 内因性要因 24
2.7.2.2.2.4 外因性要因及び薬物相互作用 32
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 42
2.7.2.3.1 R788 の薬物動態 42
2.7.2.3.1.1 吸収 42
2.7.2.3.1.2 分布 43
2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄 43
2.7.2.3.1.4 用量比例性 46
2.7.2.3.1.5 反復投与後の累積 46
2.7.2.3.2 患者における R788 の薬物動態 47
2.7.2.3.2.1 国内 ITP 患者における薬物動態 47
2.7.2.3.2.2 海外 ITP 患者における薬物動態 47
2.7.2.3.2.3 母集団薬物動態解析 47
2.7.2.3.3 内因性要因 50
2.7.2.3.3.1 人種 50
2.7.2.3.3.2 年齢 53
2.7.2.3.3.3 腎機能 53
2.7.2.3.3.4 肝機能 53
2.7.2.3.3.5 性別 53

2.7.2.3.3.6 体重 54
2.7.2.3.3.7 遺伝子多型 54
2.7.2.3.4 外因性要因 55
2.7.2.3.4.1 食事 55
2.7.2.3.4.2 アルコール 55
2.7.2.3.4.3 喫煙 55
2.7.2.3.5 薬物相互作用 55
2.7.2.3.5.1 他剤が R406 の薬物動態に及ぼす影響 55
2.7.2.3.5.2 R788 が他剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響 57
2.7.2.3.6 薬力学 65
2.7.2.3.6.1 薬物動態/薬力学 65
2.7.2.3.6.2 QT 間隔に及ぼす影響 67
2.7.2.3.7 母集団薬物動態/薬力学 67
2.7.2.3.7.1 曝露-有効性 67
2.7.2.3.7.2 曝露-安全性 68
2.7.2.4 特別な試験 69
2.7.2.5 参考文献 69
2.7.2.6 付録 71

略号一覧

略号	内容
A_D	Amount of unchanged drug excrete in dialysate（透析液中排泄量）
ADP	Adenosine 5'-diphosphate（アデノシン 5'-二リン酸）
Ae	Amount of unchanged drug excreted in the urine（尿中排泄量）
$Ae_{0\text{-}24}$	Amount of unchanged drug excreted in the urine from zero to 24 hours postdose（投与後 0～24 時間までの尿中累積排泄量）
A_{ef}	Amount of drug excreted in feces over sampling interval（糞中排泄量）
A_{eu}	Amount of drug excreted in urine over sampling interval（尿中排泄量）
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）
ANOVA	Analysis of variance（共分散分析）
AST	Aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	Area under the curve（濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}8}$	Area under the curve from time of dosing to 8 hours post dose（8 時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}12}$	Area under the curve from time of dosing to 12 hours post dose（12 時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}24}$	Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose（24 時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}48}$	Area under the curve from time of dosing to 48 hours post dose（48 時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the curve from time zero to infinity（無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the curve from time zero to time t（最終濃度観測時点までの濃度-時間曲線下面積）
AUC_{INR}	Area-under-the-international normalization ratio-curve
AUC_{ss}	Area under the curve during a dosing interval at steady-state（定常状態での投与間隔における血漿中濃度－時間曲線下面積）
AUC_{tau}, $AUC\tau$	Area under the curve during a dosing interval（投与間隔における濃度-時間曲線下面積）
AUC_u	Unbound area under the curve from time zero to infinity（非結合形における無限大時間までの濃度-時間曲線下面積）
BCRP	Breast cancer resistance protein（乳がん耐性蛋白質）
BFC	Blue Film Coated（青色のフィルムコート）
BMI	Body mass index
Caco-2	Human Caucasian colon adenocarcinoma cells（ヒト結腸癌由来細胞株）
CI	Confidence interval（信頼区間）
CL	Clearance（クリアランス）
CL/F	Apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration（経口クリアランス）
CL_{CR}	Creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
ClD	Dialysis clearance（透析クリアランス）
CL_R	Renal clearance（腎クリアランス）
C_{max}	Maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
$C_{max,\ ss}$	Maximum plasma concentration at steady state（定常状態での最高血漿中濃度）
$C_{max,u}$	Unbound maximum plasma concentration（非結合形における最高血漿中濃度）
CV	Coefficient of variation（変動係数）
CYP	Cytochrome P450（シトクロム P450）
$DAUC_{ss}$	Daily AUC at steady state（定常状態における 1 日あたりの AUC）
DBP	Diastolic blood pressure（拡張期血圧）
EC_{50}	Effective concentration 50%（50%効果濃度）
E_{max}	Maximum effect（最大効果）
ESRD	End-stage renal disease（末期腎不全）
F	Oral percent bioavailability（経口生体内利用率）
FSH	Follicle Stimulating Hormone（卵胞刺激ホルモン）
GCV	Geometric coefficient of variation（幾何 CV）

略号	内容
GLM	General linear model
HEK293	Human embryonic kidney cell line 293（ヒト胎児腎細胞株 293）
IC_{50}	Concentration giving 50% of maximum（50%阻害濃度）
I_{max}	Maximum inhibition（最大阻害）
INR	International Normalised Ratio（プロトロンビン時間国際標準比）
INR_{max}	Maximum International Normalised Ratio
ITP	Idiopathic trombocytopenic purpura、Immune thrombocytopenia（特発性血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少症）
Ki	Inhibition constant（阻害定数）
k_{inact}	最大不活性化速度定数
LH	Luteinising Hormone（黄体形成ホルモン）
LS	Least squares（最小二乗）
MAD	Multiple Ascending Dose
MAT	Mean absorption time（平均吸収時間）
MATE	Multidrug and toxin extrusion（多剤及び毒素排出）
MDR-MDCK	Multidrug-resistance Madin-Darby canine kidney（多剤排出トランスポーター発現イヌ腎臓尿細管上皮細胞株）
M-IV	Hydroxyl-pioglitazone（ヒドロキシピオグリタゾン）
MRP	Multidrug resistance protein（多剤耐性関連タンパク質）
MRT	Mean residence time（平均体内滞留時間）
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate（ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸）
NONMEM	Nonlinear mixed effect model（非線形混合効果モデル）
OAT	Organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	Organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	Organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
OFC	Orange Film Coated（薄い黄赤色のフィルムコート）
$P_{app\ A/B}$	Apparent permeability coefficient (apical to basolateral)（見かけの透過係数（頂端側から側底側））
P-gp	P-glycoprotein（P-糖蛋白質）
PK/PD	Pharmacokinetics/Pharmacodynamics（薬物動態／薬力学）
PPK	Population pharmacokinetics（母集団薬物動態）
PPK/PD	Population PK/PD（母集団薬物動態/薬力学）
PT	Preferred Term（基本語）
QT	Interval between the Q and T waves on an ECG trace
QTc	QT interval corrected for heart rate（心拍数を用いて補正された QT 間隔）
QTcB	QT interval corrected by Bazett's method（Bazett 補正法を用いて補正された QT 間隔）
QTcF	QT interval corrected by Fridericia's method（Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔）
QTci	QT interval which is heart rate-corrected with an α specific to each individual（被験者ごとに補正された QT 間隔）
R406	R788 の活性本体
R529	R406 のパラ-O-脱メチル体
R567	R406 の 3,5-ベンゼンジオール体
R788	ホスタマチニブナトリウム水和物
RA	Rheumatoid Arthritis（関節リウマチ）
Rac	Accumulation ratio（累積係数（蓄積性の評価））
R_{lin}	Linearity ratio
R_o	Observed accumulation ratio
RSE	Relative standard error（相対標準誤差）
SAD	Single Ascending Dose
SBP	Systolic blood pressure（収縮期血圧）
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin（性ホルモン結合グロブリン）
Syk	Spleen tyrosine kinase
$t_{1/2}$	Terminal elimination half-life（終末相の消失半減期）
$t_{1/2,\ ss}$	Terminal elimination half-life at steady state（定常状態での消失半減期）
t_{max}	Time to reach maximum plasma concentration（最大血漿中濃度到達時間）

略号	内容
$t_{max, ss}$	Time to reach maximum plasma concentration at steady state（定常状態での最高血漿中濃度到達時間）
UGT	UDP-glucuronosyltransferase（UDP グルクロン酸転移酵素）
V_{ss}	Volume of distribution at steady state（定常状態の分布容積）
V_z	Volume of distribution during the terminal phase（消失相における分布容積）
λ_z	Terminal phase rate constant（終末相の消失速度定数）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

2.7.2.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

ヒトにおける R406 又はホスタマチニブの膜透過性、蛋白結合、血球移行性、代謝及びトランスポーターを介した輸送及び薬物相互作用について、ヒト由来生体試料を用いて検討した。ヒト由来生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧を表 2.7.2.1.1-1 に示した。

表 2.7.2.1.1-1　　ヒト由来生体資料を用いた *in vitro* 試験一覧

試験項目	試験番号	試験系	検討濃度	記載箇所
膜透過性	N-940406-0014	MDR-MDCK 細胞	10 µmol/L	4.2.2.2.1
蛋白結合率	N-935788-0020	血漿	100、1000、4000 ng/mL	4.2.2.3.1
結合蛋白種	[redacted]002	精製血清蛋白質	100、1000、4000 ng/mL	4.2.2.3.2
血球移行性	[redacted]002	血液	50、500、2000 ng/mL	4.2.2.3.2
代謝物同定	N-935788-0024	肝ミクロソーム	2.5 µmol/L	4.2.2.4.4
R406 生成酵素の同定	N-935788-0003	小腸ミクロソーム	10 µmol/L	4.2.2.4.3
CYP フェノタイピング	N-940406-0016	肝ミクロソーム、発現系 CYP ミクロソーム	1 µmol/L	4.2.2.6.2
UGT フェノタイピング	N-935788-0015	発現系 UGT ミクロソーム	10 µmol/L	4.2.2.4.13
CYP 阻害（R406）	[redacted]203034	肝ミクロソーム	0.3 、 1 、 3 、 10 、 30 、 100 µmol/L	4.2.2.6.3
CYP 阻害（R406）	N-940406-0016	肝ミクロソーム	0.1、0.2、0.5、2.0、5.0、10.0、25 µmol/L 又は 0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、20 µmol/L 0.5～4 µmol/L	4.2.2.6.2
CYP 阻害（R406）	N-935788-0035	肝ミクロソーム	1.6、3.1、6.3、12.5、25、50 µmol/L	4.2.2.6.4
CYP 阻害（ホスタマチニブ）	N-935788-0011	肝ミクロソーム	0.4、0.8、1.5、3.1、6.3、12.5、25 µmol/L	4.2.2.6.1
CYP 阻害（R406 グルクロン酸抱合体）	[redacted]203035	肝ミクロソーム	0.3 、 1 、 3 、 10 、 30 、 100 µmol/L	4.2.2.6.5
UGT1A1 阻害（R406）	N-935788-0019	肝ミクロソーム、発現系 UGT1A1 ミクロソーム	0.025～12.5 µmol/L	4.2.2.6.6
CYP 酵素誘導	G-935788-0012	新鮮ヒト肝細胞	1、3、10 µmol/L	4.2.2.6.7
P-gp 基質性/阻害（ホスタマチニブ及び R406）	[redacted]203037	Caco-2 細胞	基質性：0.1 、 1.0 、 3.0 µmol/L 阻害：0.3 、 1 、 3 、 10 、 30、100 µmol/L	4.2.2.2.2
BCRP 基質性/阻害（ホスタマチニブ及び R406）	[redacted]203039	膜ベシクル	基質性：1.0 µmol/L 阻害：0.3 、 1 、 3 、 10 、 30 、 100 µmol/L （R788）、0.00090、0.0027、0.0082、0.025、0.074、0.22、0.67、2.0 µmol/L（IC_{50} 算出）	4.2.2.6.8
OATP1B1 及び MRP2 阻害（R406）	N-935788-0034	膜ベシクル（MRP2）、OATP1B1 発現 CHO 細胞	0.05 、 0.16 、 0.49 、 1.48 、 4.44、13.33、40.00 µmol/L	4.2.2.6.9
OATP1B1 阻害（R406）	05102012_OATP1B1_inhib_[redacted]	OATP1B1 発現 HEK293 細胞	0.3 、 1 、 3 、 10 、 30 、 100 µmol/L	4.2.2.6.10

試験項目	試験番号	試験系	検討濃度	記載箇所
OATP1B3 基質性/阻害（R406）	N-935788-0040	OATP1B3 発現 HEK293 細胞	基質性：0.3、1.0 µmol/L 阻害：0.01、0.03、0.1、0.3、1、3、10 µmol/L	4.2.2.6.11
OAT1 及び OAT3 基質性/阻害（R406）	[redacted]203040	OAT 発現アフリカツメガエル卵母細胞	基質性：0.1、1.0、3.0 µmol/L 阻害：0.1、0.3、1、3、10、30 µmol/L	4.2.2.6.13
OCT2 基質性/阻害（R406）	[redacted]-07	OCT2 発現 HEK293 細胞	基質性：1 µmol/L 阻害：0.015、0.14、0.12、11 µmol/L	4.2.2.6.12
OATP1B1 基質性、MATEs 阻害（R406）	[redacted]1708[redacted]	OATP1B1 又は MATEs 発現 HEK293 細胞	基質性：0.3、1 µmol/L 阻害：0.1、0.3、1、3、10 µmol/L	4.2.2.6.14

2.7.2.1.2 臨床試験

本薬の臨床薬理試験一覧を表 2.7.2.1.2-1 に示した。

表 2.7.2.1.2-1　　臨床薬理試験の要約

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与期間
D4300-007 5.3.3.3.1	海外 1 施設	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	日本人又は白人の健康被験者	R788 50 mg 1 日 2 回 R788 100 mg 1 日 2 回 R788 150 mg 1 日 1 回 R788 200 mg 1 日 2 回 プラセボ 単回投与後、7 日間反復投与	R788 50 mg 群　6 例 R788 100 mg 群　6 例 R788 150 mg 群　24 例 R788 200 mg 群　6 例 プラセボ群　14 例	単回投与後、7 日間反復投与
D4300-032 5.3.3.3.2	海外 1 施設	非盲検	日本人の健康被験者	R788 100 mg 1 日 2 回 R788 200 mg 1 日 2 回 単回投与後、7 日間反復投与	R788 100 mg 群　12 例 R788 200 mg 群　12 例	単回投与後、7 日間反復投与
C406-001 5.3.3.1.1 （参考）	海外 1 施設	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 用量漸増	健康男性被験者	パート A（単回投与）： R406 80 mg R406 250 mg R406 400 mg R406 500 mg R406 600 mg プラセボ パート B（1 日 2 回、7 日間反復投与）： R406 100 mg R406 200 mg R406 300 mg プラセボ	パート A R406 80 mg 群　5 例 R406 250 mg 群　5 例 R406 400 mg 群　6 例 R406 500 mg 群　5 例 R406 600 mg 群　6 例 プラセボ群　8 例 パート B R406 100 mg 群　6 例 R406 200 mg 群　6 例 R406 300 mg 群　6 例 プラセボ群　6 例	パート A: 単回投与 パート B: 7 日間反復投与

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与期間
C788-001 5.3.3.1.2 （参考）	海外 1 施設	二重盲検 無作為化 プラセボ対照 パート A 単回、用量漸増 パート B 反復投与 パート C ケトコナゾールとの相互作用（2 期クロスオーバー）	健康男性被験者	パート A（単回投与）： R788 80 mg R788 250 mg R788 400 mg プラセボ パート B（7 日間反復投与）： R788 160 mg プラセボ パート C（1 日 1 回又は 1 日 2 回、3 日間反復投与）： R788 80 mg 及びケトコナゾール 200 mg	パート A: R788 80 mg 群　5 例 R788 250 mg 群　5 例 R788 400 mg 群　5 例 プラセボ群　3 例 パート B: R788 160 mg 群　6 例 プラセボ群　2 例 パート C: R788 80 mg 群　8 例	パート A: 単回投与 パート B: 7 日間反復投与 パート C: 3 日間反復投与
C788-003 5.3.3.1.3 （参考）	海外 1 施設	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	健康被験者	R788 250 mg プラセボ 20 日間反復投与（1 及び 20 日目に 1 日 1 回、2～19 日目に 1 日 2 回）	R788 250 mg 群　8 例 プラセボ群　2 例	20 日間反復投与
D4300-027 5.3.1.1.1 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康男性被験者	単回投与 R788 150 mg+[^{14}C]R406（270 nCi（10 kBq）未満）100 µg	R788 150 mg 及び [^{14}C]R406 100 µg 群　10 例	単回投与
C788-004 5.3.3.4.1 （参考）	海外 2 施設	二重盲検 無作為化 プラセボ対照	メトトレキサートによる治療を受けている RA 患者	R788 100 mg プラセボ メトトレキサート 5～25 mg/週 7 日間反復投与（3 及び 9 日目に 1 日 1 回、4～8 日目に 1 日 2 回）	R788 100 mg 群　12 例 プラセボ群　4 例	7 日間反復投与
C788-013 5.3.4.1.1 （参考）	海外 1 施設	二重盲検 ダブルダミー 無作為化 陽性対照（モキシフロキサシン） プラセボ対照	健康被験者	パート A: R788 100 mg + モキシフロキサシンプラセボ パート B: R788 300 mg + モキシフロキサシンプラセボ パート C: R788 placebo + モキシフロキサシンプラセボ パート D: 1～3 日目は R788 プラセボ + モキシフロキサシンプラセボ、4 日目にモキシフロキサシン 400 mg 1 日 1 回 4 日間反復投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回）	R788 100 mg 群　51 例 R788 300 mg 群　52 例 プラセボ群　52 例 モキシフロキサシン群　53 例	4 日間反復投与
C788-014 5.3.3.1.4 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康男性被験者	R788 150 mg（100 µCi [^{14}C]R788） 単回投与	R788 150 mg 群　6 例	単回投与
C788-018 5.3.3.4.2 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康被験者	R788 100 mg ミダゾラム 7.5 mg 8 日間反復投与（1 及び 8 日目にミダゾラムを投与、R788 は 2～7 日目に 1 日 2 回、8 日目に 1 日 1 回）	R788 100 mg 群　16 例	8 日間反復投与

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与期間
D4300-009 5.3.3.3.3 (参考)	海外 2 施設	非盲検	腎機能正常者 腎機能低下者(中等度、末期腎不全)	R788 150 mg	R788 150 mg 群　24 例	単回投与
D4300-010 5.3.3.3.4 (参考)	海外 1 施設	非盲検	肝機能正常者 肝機能低下者(軽度、中等度、重度)	R788 150 mg	R788 150 mg 群　32 例	単回投与
D4300-011 5.3.3.4.3 (参考)	海外 1 施設	非盲検	健康被験者	R788 150 mg ベラパミル 80 mg 4 日間、ベラパミルを反復投与(2 日目に R788 を単回投与)	R788 150 mg 群　15 例	単回投与
D4300-012 5.3.3.4.4 (参考)	海外 1 施設	単盲検 プラセボ対照	健康女性被験者	Treatment A プラセボ + Microgynon®30 Treatment B R788 100 mg+ Microgynon®30 21 日間、反復投与(R788 1 日 2 回、Microgynon®30 1 日 1 回)	R788 100 mg 群　33 例	反復投与
D4300-013 5.3.3.4.5 (参考)	海外 1 施設	非盲検	健康被験者	R788 100 mg ワルファリン 25 mg 錠剤 20 日間、反復投与(1 日目及び 14 日目：ワルファリン(1 日 1 回)、8～20 日目：R788 (1 日 2 回))	R788 100 mg 群　15 例	反復投与
D4300-014 5.3.3.4.6 (参考)	海外 1 施設	非盲検	健康男性被験者	R788 100 mg ピオグリタゾン 30 mg 錠剤 Period 1: ピオグリタゾンを単回投与 Period 2 8 日間、R788 を反復投与(1 日 2 回) 7 日目にピオグリタゾンを単回投与	R788 100 mg 群　15 例	反復投与
D4300-015 5.3.3.4.7 (参考)	海外 1 施設	非盲検	健康男性被験者	R788 150 mg リファンピシン 600 mg 錠剤 Period 1: R788 を単回投与 Period 2: 8 日間、リファンピシンを反復投与(1 日 1 回) 6 日目に R788 を単回投与	R788 150 mg 群　15 例	単回投与

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	投与例数	投与期間
D4300-019 5.3.1.3.1 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康被験者	A：R788 OFC-I 錠 150 mg（ロット違い製剤 A）×1 錠、空腹時 B：R788 OFC-I 錠 150 mg（ロット違い製剤 B）×1 錠、空腹時 C：R788 OFC-I 錠 150 mg（参照製剤）×1 錠、空腹時 D：R788 OFC-I 錠 150 mg（参照製剤）×1 錠、食後 E：R788 BFC 錠×3 錠 50 mg、食後 F：R788 OFC-I 錠 150 mg（参照製剤）×1 錠+制酸薬（ラニチジン）、空腹時 G：R788 BFC 錠 50 mg×3 錠、空腹時	R788 150 mg 群　28 例	単回投与
D4300-026 5.3.3.4.8 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康男性被験者	R788 100 mg ジゴキシン 0.25 mg ジゴキシンを反復投与（1 日 1 回又は 1 日 2 回）（9～15 日目まで R788 を反復投与（1 日 2 回））	R788 100 mg 群　23 例	7 日間
D4300-039 5.3.3.4.9 （参考）	海外 1 施設	非盲検	健康被験者	Group A: Period 1: ロスバスタチン 20 mg 単回投与 Period 2: 1～5 日目：R788 100 mg（1 日 2 回） 6 日目：ロスバスタチン 20 mg（1 日 1 回）＋R788 100 mg（1 日 2 回） 7～9 日目：R788 100 mg（1 日 2 回） Group B: Period 1: シンバスタチン 40 mg 単回投与 Period 2: 1～5 日目：R788 100 mg（1 日 2 回） 6 日目：シンバスタチン 40 mg（1 日 1 回）＋R788 100 mg（1 日 2 回） 7 日目：R788 100 mg（1 日 2 回）	R788 100 mg 群　42 例 ・Group A　21 例 ・Group B　21 例	9 日間 （Group A） 7 日間 （Group B）

臨床薬理試験では、健康被験者を対象とした安全性、忍容性、薬物動態、薬力学、薬物相互作用、絶対的バイオアベイラビリティ、並びに吸収、分布、代謝及び排泄の評価のほか、腎機能低下者、肝機能低下者、RA 患者及び ITP 患者における薬物動態の評価を行った。さらに、薬物相互作用試験として、CYP3A、CYP2C8、P-gp 及び BCRP の基質、並びに経口避妊薬及びワルファリンの薬物動態に及ぼす R788 の影響を評価した。また、R406 の薬物動態に及ぼす CYP3A 阻害（ケトコナゾール及びベラパミル）、CYP3A 誘導（リファンピシン）及び胃内 pH 上昇（ラニチジン）の影響も評価した。QTc に対する R788 の影響を評価する試験も実施した。PPK 解析及び曝露-反応解析は、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験、RA 患者を対象とした第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験、並びに ITP 患者を対象とした第 III 相臨床試験の被験者のデータを使用して実施した。

臨床推奨用量は 100 mg 1 日 2 回投与又は 150 mg 1 日 2 回投与である。臨床薬理試験における R788 の経口投与の用量範囲は、単回投与で 50～400 mg、1 日 2 回反復投与では 50～300 mg であった。

初期に実施した臨床試験では未変化体であるホスタマチニブ濃度も評価したが、ほとんどの場合、薬物動態解析には血漿中 R406 濃度を用いた。薬物動態パラメータ（$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）は、すべてノンコンパートメント解析により算出した。

臨床薬理試験の結果並びに ITP 患者における PPK 解析及び曝露-反応解析の結果を以下に要約した。

2.7.2.1.2.1 吸収

- R788 の投与によって、活性本体である R406 の全身曝露が得られ、ホスタマチニブ（未変化体）の全身曝露はごくわずかである。
- R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%（90%CI: 42.5%, 70.3%）（幾何平均値）である。
- R788 150 mg を単回経口投与したとき、R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の変動係数（CV）は、被験者間でそれぞれ 35.3%～36.7%及び 51.1%～57.0%であり、被験者内でそれぞれ 18.7%及び 31.4%であった。
- R406 の曝露は、第 III 相臨床試験の用量範囲（100～150 mg 1 日 2 回）にわたり、ほぼ用量に比例する。
- R406 の $t_{1/2}$ は約 16 時間であり、R788 100 mg 1 日 2 回反復投与により約 2～3 倍の累積が認められる。臨床用量の範囲では、時間依存的な薬物動態は認められなかった。
- R788 は、食事の有無に関わらず投与することができると考えられる。ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）で使用した OFC-I 錠では、食事により R406 の C_{max} が 15%、$AUC_{0-\infty}$が 23%上昇した。

2.7.2.1.2.2 分布

- R406 のヒト血漿蛋白結合率は約 98%である。
- R406 は赤血球に分布し、血液/血漿中濃度比は 2.6:1 である。
- R406 の定常状態での分布容積は約 256 L である。
- 第 I 相臨床試験の白人男性被験者 6 例から採取した精液における R406 の最大量（2.4 μg）は、臨床用量である R788 100 mg 1 日 2 回よりも 80000 分の 1 以下であることが示唆された。

2.7.2.1.2.3 代謝

- ホスタマチニブは、小腸のアルカリホスファターゼにより、活性本体である R406 に変換され、主に R406 として吸収される。
- R406 は、CYP3A4 によりパラ-O-脱メチル体（R529）に代謝され、UGT1A9 によって N-グルクロン酸抱合体に代謝される。
- R529 は、腸内細菌により代謝されて 3,5-ベンゼンジオール体（R567）となる。
- R406 代謝物の全身曝露は R406 と比較して非常にわずかであり、血漿中に薬物由来物質の総曝露の 10%を超える主要代謝物は認められない。

2.7.2.1.2.4 排泄

- R406 のクリアランスは 15.7 L/h（幾何平均値）である。
- 経口投与された R788 の 80.0%は糞中に排泄され、19.3%が尿中に排泄される。
- 尿中の主要代謝物は R406 の N-グルクロン酸抱合体である。
- 糞中の主要代謝物は、R406 及び R567 である。

2.7.2.1.2.5 特別な患者集団

- 肝機能正常者と比較して、軽度、中等度又は重度の肝機能低下者において、R406 の曝露に臨床的に問題となる影響は認められない。
- 腎機能正常者と比較して、末期腎不全患者又は中等度の腎機能低下者において、R406 の曝露に臨床的に問題となる影響は認められない。
- R406 の曝露に、年齢、性別及び人種による有意な影響は認められない。
- 体重と曝露との間に相関が認められ、体重の少ない被験者ほど R406 の曝露が高い。
- R406 の総曝露は、RA 患者、ITP 患者及び健康被験者において同程度である。

2.7.2.1.2.6 薬物相互作用

- *in vitro* で R406 は CYP3A、UGT1A1、BCRP、MATE1 及び MATE2-K を阻害し、ホスタマチニブは P-gp 及び BCRP を阻害する。また、R406 は *in vitro* で CYP2C8 を誘導する。
- 強い CYP3A 誘導薬であるリファンピシンにより、R406 の曝露が 75%減少する。
- 中程度の CYP3A 阻害薬であるベラパミルにより、R406 の曝露が 1.4 倍に増加する。強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールでは、R406 の曝露が 2 倍に増加する。
- 胃内 pH を上昇させる H_2 受容体拮抗剤であるラニチジンは、R788 投与後の R406 の曝露に影響を及ぼさない。
- R788 は CYP3A に対する弱い阻害薬であり、ミダゾラムの曝露はわずかに増加し（約 1.25 倍）、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露は約 2 倍に増加する。
- R788 はロスバスタチンの曝露を約 2 倍に増加させる。これはホスタマチニブ及び R406 の BCRP の阻害によるものと考えられる。
- R788 は CYP2C8 の基質であるピオグリタゾンの曝露を有意に減少させず、他の CYP2C8 基質の代謝を誘導する可能性は低い。
- R788 は P-gp の基質であるジゴキシンの曝露を約 1.4 倍に増加させる。
- R788 は、RA 患者におけるメトトレキサートの曝露に影響を及ぼさない。
- R788 は S-ワルファリン及び R-ワルファリンの曝露に影響を及ぼさず、プロトロンビン時間国際標準比を変化させない。
- R788 はエチニルエストラジオール（経口避妊薬の成分）の曝露を約 1.3 倍に増加させるが、レボノルゲストレルに対しては影響を及ぼさない。

2.7.2.1.2.7 薬力学

- バイオマーカーアッセイでの好塩基球活性化による CD63 発現の阻害と血漿中薬物濃度との間に相関が認められ、EC_{50} は約 500 ng/mL である。
- 健康被験者を対象とした試験では、R788 による QTc 間隔延長は認められていない。
- 健康被験者を対象とした試験では、R788 の最高濃度でもコラーゲン又はアデノシン二リン酸

（ADP）による血小板凝集への影響は認められていない。

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.1 *In vitro* 吸収

ホスタマチニブから R406 への変換に関与する酵素についてヒト小腸ミクロソームを用いて検討した。ホスタマチニブの R406 への速やかな変換は、ALP による加水分解であることが示唆され、R788 は消化管で ALP によって透過性の高い R406 に変換され、主に R406 として吸収されると考えられた。

R406 の透過性について MDR-MDCK 細胞及び Caco-2 細胞の単層膜を用いて検討した。R406 の頂端側から側底側への見かけの膜透過係数（$P_{app\ A/B}$）は MDR-MDCK 細胞及び Caco-2 細胞においてそれぞれ 9.60 及び 2.63～6.09×10^{-6} cm/s であり、いずれの細胞の単層膜においても高い透過性が認められた。

2.7.2.2.1.2 血漿蛋白結合及び血球移行性

ヒトにおける R406 の血漿蛋白結合率を平衡透析法により検討した。R406 のヒト血漿蛋白結合率は臨床血漿中濃度を含む 100～4000 ng/mL の濃度範囲において、98.3%（98.2%～98.4%）と高く、非臨床と同等な蛋白結合率であった。また、ヒト血清アルブミン及びヒト α_1-酸性糖蛋白質溶液における結合率は 100～4000 ng/mL の濃度範囲においてそれぞれ 96.3%（93.4%～97.7%）及び 75.5%（69.9%～79.1%）であった。

血球移行性について[^{14}C]R406 を用いて検討した。血液中で R406 は赤血球に移行し、血液/血漿中濃度比は、50 及び 500 ng/mL において 2.6 であった。一方、検討した最高濃度（2000 ng/mL）においては血液/血漿中濃度比は 1.9 であり、血球移行性に飽和が認められた。また、[^{14}C]R406 は主に赤血球に分布し、単球への分布はわずかであった。

2.7.2.2.1.3 *In vitro* 代謝

R406 の *in vitro* 代謝について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。R406 は、NADPH 存在下のヒト肝ミクロソーム中で代謝され、R406 の代謝には CYP の関与が示唆された。最も多く生成した R529 は、トリメトキシフェニル環がパラ-O-脱メチル化された代謝物であり、R529 の生成に CYP3A4 の関与が示唆された。動物の肝ミクロソームにおいても同様な代謝物が認められた。また、ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト UGT1A9 ミクロソームにおいて R406 の N-グルクロン酸抱合体の生成が認められた。

2.7.2.2.1.4 薬物相互作用

ホスタマチニブ、R406 及び R406 の N-グルクロン酸抱合体の CYP 阻害作用についてヒト肝ミクロソームを用いて検討した。R406 は CYP3A に対し中程度の可逆的阻害作用（Ki 値：12～13 μmol/L）及び時間依存的な阻害作用（K_I 値：1.0～2.3 μmol/L、k_{inact} 値：0.022～0.024 min^{-1}）示し、R406 が CYP3A 基質の代謝を阻害する可能性が示唆された。一方、R406 は、CYP3A 以外の CYP 分子種に対し、顕著な可逆的又は時間依存的な阻害作用を示さなかった。ホスタマチニブは CYP3A に対し、また、R406 の N-グルクロン酸抱合体は、CYP1A2、CYP2A6、

CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A に対し可逆的な阻害作用を示さなかった。

R406 の CYP 誘導作用について新鮮ヒト肝細胞を用いて検討した。R406 はヒト肝細胞において CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A の基質代謝能を誘導しなかった。一方、R406 は CYP2C8 の基質代謝能を誘導し、その誘導の割合は陽性対照（リファンピシン）の 75%であった（10 μmol/L）。

R406 の UGT1A1 活性に対する阻害作用について発現系ヒト UGT1A1 及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した。R406 は、発現系ヒト UGT1A1 及びヒト肝ミクロソームによるビリルビンのグルクロン酸抱合代謝に対し阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.5 及び 0.4 μmol/L であった。

ホスタマチニブ及び R406 の P-gp 基質性/阻害作用について Caco-2 細胞単層膜を用いて検討した。ホスタマチニブは P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシン輸送に対し阻害作用を示し、IC_{50} は 3.2 μmol/L であった。R406 は P-gp の基質であるが、P-gp を介した[^{3}H]ジゴキシン輸送に対し阻害作用を示さなかった。

ホスタマチニブ及び R406 の BCRP 基質性/阻害作用について膜ベシクルを用いて検討した。ホスタマチニブ及び R406 は、BCRP の基質ではなかった。しかしながら、ホスタマチニブ及び R406 は、BCRP を介した[^{3}H]-エストロン-3-サルフェート輸送に対し阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 0.050 及び 0.031 μmol/L であった。

R406 の OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K 及び MRP2 の基質性及び/又は阻害作用についてトランスポーター発現細胞を用いて検討した。R406 は OATP1B1 の基質ではなく、OATP1B1 と MRP2 に対して弱い阻害作用を示した。また、OAT1、OAT3、OCT2 及び OATP1B3 の基質ではなく、いずれのトランスポーターの基質輸送に対しても顕著な阻害作用を示さなかった。R406 は MATE1 及び MATE2-K に対しては阻害作用を示し、IC_{50} 値はそれぞれ 2.29 及び 0.195 μmol/L であった。

2.7.2.2.2 臨床試験

2.7.2.2.2.1 健康被験者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.1.1 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験（C406-001）

添付資料 5.3.3.3.1（参考資料）

1) 試験デザイン

健康男性被験者 59 例を対象として、R406 を単回及び反復経口投与し、安全性及び忍容性、並びに単回投与時及び定常状態における薬物動態を、2 パートからなる、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、単一施設試験で検討した。

パート A は、被験者 35 例をグループごとに R406（80、250、400、500 及び 600 mg）又はプラセボに無作為に割り付け、1 日目の朝に経口液剤（250 mL）として投与した。

パート B は、被験者 24 例をグループごとに R406（100、200 及び 300 mg）又はプラセボに無作為に割り付け、1 及び 7 日目の朝 1 回、2～6 日目（5 日間）は 1 日 2 回、10 時間間隔で経口液剤（250 mL）として投与した。

また、本試験では、CD3、CD4 及び CD8（T 細胞とそのサブタイプの割合）、CD14（単球の

割合）、CD20（B 細胞の割合）、$CD20^+/CD86^+$（活性化 B 細胞の割合）及び $CD14^+/CD86^+$平均蛍光強度（MFI）（単球活性化を反映する）を評価するためにフローサイトメトリーを用いた評価を行った。さらに、血漿検体において CD63 発現量を測定することで好塩基球活性化を判定し、活性化に対する R406 の阻害効果を評価した。

2) 結果

R406（80、250、400、500 及び 600 mg）は単回経口投与後、速やかに吸収され、十分な曝露を示すことが示唆された。80～400 mg の用量範囲では曝露は用量比例的に増加したが、400～600 mg の用量範囲では曝露の差はごくわずかであった。消失半減期は 12.9～20.9 時間（平均値）であった。

表 2.7.2.2.2.1.1-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（単回経口投与）

PK Parameters	R406				
	80 mg (n=5)	250 mg (n=5)	400 mg (n=6)	500 mg (n=5)	600 mg (n=6)
T_{max} (h)	1.30±0.27	1.20±0.27	1.50±0.45	1.10±0.22	1.25±0.27
C_{max} (ng/mL)	501±128	2030±489	3410±745	3660±713	3920±888
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	4410±997	18100±2930	34900±14600	29600±6270	36600±7760
$t_{1/2}$ (h)	14.5±3.90	14.9±3.56	17.8±10.6	20.9±5.81	12.9±5.94

Mean±SD
(Source: 5.3.3.1.1 Table I)

R406 100、200 及び 300 mg を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、曝露の用量比例的な増加が認められた。C_{max} 及び AUC_{0-24} は、1 及び 7 日目ともに 100 及び 200 mg の間で用量比例性が認められた。しかし、300 mg では用量比以上の C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加が認められ、特に 7 日目に顕著であった。これらの結果から、R406 を 300 mg 1 日 2 回投与した場合、非線形の薬物動態を示すことが示唆された。200 mg 以下の 1 日 2 回投与では、R406 は用量に比例した薬物動態を示すと考えられた。

表 2.7.2.2.2.1.1-2 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（反復経口投与）

PK Parameters	R406		
	100 mg (n=6)	200 mg (n=6)	300 mg (n=6)
Day 1			
T_{max} (h)	1.33±0.41	1.08±0.38	1.50±0.45
C_{max} (ng/mL)	866±398	1710±373	3240±868
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	5420±1570	9380±1350	21600±1460
Day 7			
T_{max} (h)	1.08±0.20	1.17±0.52	1.25±0.52
C_{max} (ng/mL)	1560±112	2640±504	7620±2350
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	12900±2820	22700±8660	79800±20900
AUC_{ss} (ng•h/mL)	18800±4040	31500±9440	106000±24900
R_o	2.44±0.51	2.42±0.82	3.69±0.93
R_{lin}	1.52±0.25	1.44±0.21	1.93±0.68
$t_{1/2}$ (h)	15.3±6.65	14.5±6.13	14.1±3.05

Mean±SD
(Source: 5.3.3.1.1 Table J)

本試験では、R406 投与によって $CD45^+$（$CD14^+$）及び $CD63^+$好塩基球の両方が減少する強力なエビデンスが得られた。さらに、限定的ではあるものの R406 はマーカー$CD45^+$（$CD4^+$）、CD86（$CD14^+$における MFI）、$CD14^+$（$CD20^+$）及び好中球を減少させ、$CD45^+$（$CD8^+$）を増加

させるエビデンスが得られた。

脾臓チロシンキナーゼ（Syk）抑制のマーカーである CD63 の発現量抑制に明らかな用量反応が認められ、R406 の用量の増加に伴い、血漿中濃度が増加することで抑制の程度及び抑制の持続時間が増加した。全被験者及び全評価時点を用いた試験における被験者の薬力学的解析では、EC_{50} は 500 ng/mL であることが示唆された。

本試験において、血小板コラーゲン誘発性及び ADP 誘発性凝集を測定したところ、R406 は血小板機能に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.2.2.1.2 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験及び薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（C788-001）

添付資料 5.3.3.1.2（参考資料）

1) 試験デザイン

パート A では、健康男性被験者 18 例を対象として、プラセボ又は R788 80、250 又は 400 mg を単回経口投与し、薬物動態、安全性及び忍容性を、二重盲検、無作為化、単一施設試験で検討した。

パート B では、健康男性被験者 8 例を対象として、プラセボ又は R788 160 mg を 1 日目に朝 1 回、2～6 日目に朝夕 2 回、並びに 7 日目に朝 1 回経口投与し、定常状態における薬物動態、安全性及び忍容性を、二重盲検、無作為化、単一施設試験で検討した。

2) 結果

いずれの被験者においてもホスタマチニブの最高血漿中濃度は 7 ng/mL 未満であり、投与後 2 時間を超えた測定時点で定量可能なホスタマチニブ（0.5 ng/mL 以上）は得られなかった。ホスタマチニブは速やかかつ大部分が R406 に変換された。R788 80～250 mg の用量範囲では R406 の曝露は用量比例的に増加したものの、R788 250 及び 400 mg の間で R406 の曝露に差は認められなかった。消失半減期は 12～16 時間（平均値）であった。R788 160 mg を 7 日間反復経口投与したときの、R406 の曝露は 1 日目と比較して 7 日目で約 2～2.5 倍に増加した。1 日 2 回の投与を 3～4 日間行った結果、見かけ上の定常状態に到達した。R788 80～400 mg を単回経口投与したときの R406 の被験者間変動は小さく、16.8%～26.8%（$AUC_{0\text{-}24}$ による評価）であった。この変動は、R788 160 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの方がわずかに大きかった（47%）。

表 2.7.2.2.2.1.2-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（単回経口投与）

R406 PK Parameters	80 mg (n=5)	250 mg (n=5)	400 mg (n=5)
T_{max} (h)	1.10±0.22	1.60±0.42	1.60±0.42
C_{max} (ng/mL)	306±46.1	1140±122	1220±317
$AUC_{0\text{-}\infty}$ (ng•h/mL)	3150±982	13700±3140	13400±4360
$t_{1/2}$ (h)	14.8±4.67	16.0±2.75	12.1±1.95

Mean±SD
(Source: 5.3.3.1.2 Table 7)

表 2.7.2.2.2.1.2-2 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（反復経口投与）

Day of Dosing	n	R406 PK Parameters		
		T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)
Day 1	6	1.25±0.42	747±286	5500±2030
Day 7	6	1.08±0.20	1530±534	14100±6640

Mean±SD
(Source: 5.3.3.1.2 Table 8)

2.7.2.2.2.1.3 健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（C788-003）

添付資料 5.3.3.1.3（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 10 例を対象として、R788 を反復経口投与したときの安全性及び忍容性、並びに R788 及びその活性本体である R406 の薬物動態及び薬力学を、単一施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験で検討した。

R788 又はプラセボを 1 及び 21 日目の朝に単回経口投与し、2～19 日目に 1 日 2 回（12 時間ごと）反復経口投与することが計画された。10 例中 4 例で、試験最終週に試験薬の投与中止を必要とする有害事象がみられたことから、残りの 6 例では投与スケジュールが 1 日短縮された（1 及び 20 日目は単回投与、2～19 日目は 1 日 2 回反復投与）。以上より、10 例からなる単一コホートとして、治験薬は 1 及び 20 日目には 1 日 1 回、2～19 日目には 1 日 2 回反復経口投与された。

また、本試験では、C406-001 試験と同様にフローサイトメトリーを実施し、$CD32^+$単球及び$CD32^+$好中球の割合、単球上の CD32 発現量（MFI）、$CD64^+$の単球の割合、単球上の CD64 発現量（MFI）、$CD11b^+$の好中球の割合、並びに好中球上の CD11b 発現量（MFI）を追加評価した。

2) 結果

R788 250 mg を経口投与したとき、R406 は速やかに吸収され、良好な曝露を示すことが示唆された。R788 250 mg を 1 日 2 回反復経口したとき、投与後 3、4 日で定常状態に達し、7 日目と最終投与日の間で曝露に変化は認められなかった。

表 2.7.2.2.2.1.3-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（反復経口投与）

PK Parameters	R406 Group Averages# ± SD		
	Day 1 (n=8)	Day 7 (n=8)	Day 20 (n=4[a])
t_{max} (h)	1.19±0.26	4.75±6.94[b]	1.25±0.29
C_{max} (ng/mL)	723±213[c]	2020±832	2140±1010
$AUC_{0\text{-}24}$ (ng•h/mL)	5570±1370	30700±12300	24700±14400
AUC_{ss} (ng•h/mL)	—	29600±11700	29900±15200
Ro	—	4.04±1.61	3.34±1.94
R_{lin}	—	1.53±0.31	1.74±0.61
$t_{1/2}$ (h)	24.2±13.9	15.7±14.5	18.2±2.90

Arithmetic mean

a Four subjects (active subjects) were withdrawn from the study due to adverse effects. No PK calculations were performed on their last dose, since there were not enough plasma samples to perform full PK calculation. Half life was the only PK parameter calculated on these subjects.

b The average Day 7 t_{max} value is skewed by the two subjects whose t_{max} coincidentally followed the second dose (t_{max} was approx. 16 hours after the morning dose) that day - a situation that could not occur on Day 1 or Day 20 (QD dosing days)

c The limit of quantitation (LOQ) of the assay is 0.25 ng/mL. Concentrations below the LOQ are reported as BQL. BQL = 0 for calculation purposes.

(Source: 5.3.3.1.3 Table 5)

本試験では、14 日間以上の R788 の 250 mg 投与により、末梢血中の$CD14^+$単球の割合が有意に低下することが示され、C406-001 試験と一致した。単球の別のマーカーである CD64（FcγRI 受容体）は、R788 が末梢血中の単球の割合を減少させることを示した。CD64 の発現量は一定で、R788 の効果は明確な傾向を認めなかったため、休止単球における Syk の抑制は Fc 受容体（CD64）の発現を妨げないことが示唆された。$CD32^+$細胞（B 細胞、単球、好中球）の割合及び CD32 の発現量の解析から、CD32 受容体の発現量は安定しているため、R788 は CD32 の変化を伴わない単球/好中球割合の低下を引き起こすことが示された。R788 は$CD11b^+$ $CD64^-$好中

球割合のわずかな低下を示した。

R788 投与終了後、$CD14^+$単球の割合、$CD32^+$単球及び $CD32^+$好中球の割合、$CD64^+$単球の割合などすべてのマーカーは速やかに（1 週間以内に）ベースラインの値又はわずかに上の値まで回復することが示された。

R788 250 mg を 1 日 2 回投与したとき、主として肝トランスアミナーゼの上昇により、20 日間にわたる十分な忍容性は確認されなかった。肝トランスアミナーゼ上昇は可逆的であったが、中止基準に抵触した被験者が 1 例認められた。さらに、好中球減少症、悪心/嘔吐/めまい、及び発疹に関連する中止例がみられたことから、この用量は 14 日間以降で最大耐量を超えていることが確認された。

2.7.2.2.2.1.4 マスバランス試験（C788-014）

添付資料 5.3.3.1.4（参考資料）

1) 試験デザイン

健康男性被験者 6 例を対象として、[^{14}C]R788 150 mg を空腹時に単回経口投与し、R406（活性本体）の薬物動態、安全性及び忍容性、並びに血漿中、尿中及び糞中の R788 代謝物の評価を、非盲検、非無作為化、マスバランス試験で検討した。

2) 結果

[^{14}C]R788 150 mg を単回経口投与したとき、血液及び血漿中の放射能は 1.00～1.50 時間で最高濃度に達し、その後消失した。血漿中 R406、血漿中及び血液中総放射能濃度は同様に推移した。血漿中の放射能の大部分は R406 として存在しており、R788 はほとんど存在していなかった。血漿中に認められた代謝物は少なく、R406 のパラ-O-脱メチル体（R529）のグルクロン酸抱合体、R406 の N-グルクロン酸抱合体及び R529 の硫酸抱合体が認められた。放射能は投与後 192 時間まで尿及び糞中に排泄された。投与放射能の総回収率は 99.3%であった。投与放射能の 19.3%が尿中に回収され、主に R406 の N-グルクロン酸抱合体として存在していた。残りの放射能（80.0%）は糞中に回収され、2 つの主要な代謝物として R406 及び 3,5-ベンゼンジオール体（R567）が認められた。R567 は、R529 が腸内細菌に代謝されることにより生成すると考えられた。糞中排泄が放射能の主要な排泄経路であると考えられた。R406 の尿中排泄率は 0.1%未満とわずかであった。CYP3A4 によるパラ-O-脱メチル化及び UGT1A9 による N-グルクロン酸抱合が R406 の主要な代謝経路であると考えられた。

表 2.7.2.2.2.1.4-1　放射能及び R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (units)	Derived From Total Radioactivity	R406
C_{max} (ng or ng R406 eq./mL)	890 (143)	1071 (546)
T_{max} [a] (hr)	1.00 (1.00, 1.00)	1.25 (1.00, 1.50)
AUC_{0-t} (ng or ng R406 eq.•hr/mL)	8344 (2419)	7442 (2414)
$AUC_{0-\infty}$ (ng or ng R406 eq.•hr/mL)	9557 (2538)	7449 (2413)
λ_z (1/hr)	0.0487 (0.00989)	0.0574 (0.0160)
$t_{1/2}$ (hr)	14.7 (3.02)	12.8 (3.27)
CL/F (L/hr)	17.0 (6.03)	22.6 (9.59)

a T_{max}, median and (minimum, maximum) were provided.
Mean (SD)
(Source: 5.3.3.1.4 Table 11-2)

表 2.7.2.2.2.1.4-2　尿及び糞中放射能及び R406 の尿中薬物動態パラメータ

Parameter	Total Radioactivity		R406
	Urine	Feces	Urine
A_{eu} (mg eq)/(mg) [a]	28.6 (5.07)	NA	0.0226 (0.00686)
A_{ef} (mg eq)	NA	119 (7.68)	NA
% Excreted (%)	19.3 (3.49)	80.0 (4.72)	0.0150 (0.00457)
CL_R (L/hr)	3.09 (0.900)	NA	0.00309 (0.000496)

NA = Not applicable
a A_{eu} units are (mg eq) for [^{14}C] R788 and (mg) for R406
Mean (SD)
(Source: 5.3.3.1.4 Table 11-3)

2.7.2.2.2.1.5 バイオアベイラビリティ評価試験（D4300-027）

添付資料 5.3.1.1.1（参考資料）

1)　試験デザイン

健康男性被験者 10 例を対象として、R788 150 mg を 1 日目の朝に 240 mL の水とともに空腹時単回経口投与し、その 1.75 時間後からマイクロトレーサーとして 270 nCi（10 kBq）未満の [^{14}C]R406 100 μg を 15 分間で点滴静注したときの絶対的バイオアベイラビリティ、薬物動態、安全性及び忍容性を非盲検試験で検討した。点滴静注の投与終了時間（R788 経口投与 2 時間後）は、経口投与時の推定 t_{max} の中央値と一致させた。

2)　結果

本試験における R788 150 mg 経口投与後の R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%（90%CI: 42.48, 70.29）（幾何平均値）であり、個別値は 30～85%の範囲内であった。この値の範囲が広いことから、絶対的バイオアベイラビリティの変動が C_{max} 及び AUC の全体的な変動に寄与する可能性が考えられた。絶対的バイオアベイラビリティが高い被験者では曝露が高く、絶対的バイオアベイラビリティが低い被験者では曝露が低かった。

表 2.7.2.2.2.1.5-1 R406 及び[^{14}C]R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (unit)	Statistics	R406 (N=10)	[^{14}C]R406 (N=9)[a]
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Geo. mean (CV%)	4430 (64.5%)	6.35 (25.1%)
C_{max} (ng/mL)	Geo. mean (CV%)	313 (81.0%)	1.35 (24.8%)
T_{max} (h)	median (min, max)	1.95 (0.5, 3.5)	—
$t_{1/2}$ (h)	Geo. mean (CV%)	15.5 (36.0%)	15.3 (30.2%)
MRT (h)	Geo. mean (CV%)	22.2 (43.4%)	16.3 (33.5%)
MAT (h)	Geo. mean (CV%)	2.8 (186.7%)	—
F (%)	Geo. mean (CV%)	54.6 (42.4%)	
	(90%CI)	(42.48, 70.29)	—
CL (L/h)	Geo. mean (CV%)	—	15.7 (25.3%)
V_z (L)	Geo. mean (CV%)	—	345 (39.2%)
V_{ss} (L)	Geo. mean (CV%)	—	256 (37.4%)

a C_{max} 付近及び注入終了付近のサンプルが欠落していた 1 例は PK 分析対象から除外された。
(Source: 5.3.1.1.1, Table 7)

2.7.2.2.2.1.6 QT/QTc 評価試験（C788-013）

添付資料 5.3.4.1.1（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 208 例を対象として、臨床用量（100 mg 1 日 2 回）又は Supra-Therapeutic Dose（300 mg 1 日 2 回）の投与 4 日後の定常状態における心室再分極に与える R788 の影響、QT/QTc 間隔のベースラインからの変化量、QT/QTc 間隔と血漿中 R406 濃度の薬力学的関係の有無、並びに薬物動態及び安全性の追加情報を単一施設、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、プラセボ及び陽性対照並行群間比較試験で検討した。

2) 結果

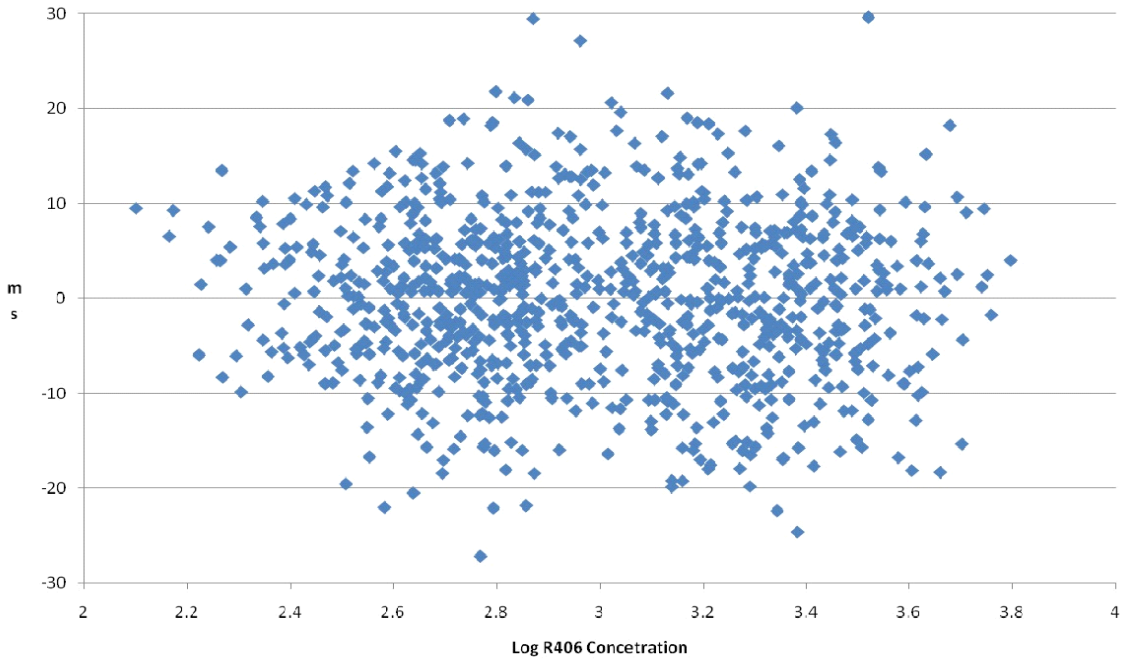
心電図に関して、時間及び投与量に対する有意な傾向は認められなかった。いずれかの R788 投与群におけるプラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量の最大値は 5.83 ms、信頼区間上限の最大値は 8.72 ms であり、いずれも 300 mg 群の投与後 23.5 時間であった。

QTcB 及び QTci においても QTcF と同様の傾向が認められた。最大で 300 mg 群の投与後 3.5 時間に−6.64 bpm となるわずかな心拍数減少が認められた。異常値及び形態的解析では軽微な所見が認められた。薬物濃度-QTc 解析の結果、R406 濃度とプラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量との間に統計学的に有意ではないが、わずかな負の相関が認められた。女性に QTc 間隔の延長が大きい傾向を認めたが、臨床的意義があると判断する基準には達せず、回帰分析によりその傾向はさらに否定された。モキシフロキサシン 400 mg とプラセボの比較検討により、本試験の分析感度が確認された。

表 2.7.2.2.2.1.6-1 プラセボで補正したベースラインからの QTcF の変化量（ms）

Hours Post-Dose	R788 100 mg bid − Placebo		R788 300 mg bid − Placebo	
	Mean	95% CI	Mean	95% CI
0.5	−0.23	2.62	−2.60	0.24
1.0	0.48	3.33	−2.25	0.59
2.0	1.58	4.44	−0.10	2.74
3.0	0.40	3.25	1.09	3.93
3.5	0.75	3.60	−0.24	2.59
4.0	1.93	4.79	0.63	3.46
6.0	−0.77	2.09	−1.36	1.48
8.0	1.36	4.22	0.04	2.88
12.0	1.12	3.97	1.12	3.96
16.0	0.40	3.26	2.41	5.24
23.5	2.62	5.52	5.83	8.72

(Source: 5.3.4.1.1 Table 12.5.1.6-1)



(Source: 5.3.4.1.1 Figure 12.5.1.11-1)

図 2.7.2.2.2.1.6-1 血漿中 R406 濃度の対数変換値とプラセボで補正したベースラインからの QTcF 変化量（ms）の散布図

R788 を 1 日 2 回経口投与したとき、R406 は速やかに吸収された。用量を 3 倍に増量（100 mg 1 日 2 回から 300 mg 1 日 2 回）した際に、AUC 及び C_{max} は約 4 倍増加した。女性における R406 の曝露は男性よりも高かったが、体重で補正すると性差は消失した。モキシフロキサシン濃度は過去の論文で報告された濃度と同程度であった。

表 2.7.2.2.2.1.6-2 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（4 日目）

Group	R788 100 mg bid (n=50)	R788 300 mg bid (n=52)
t_{max} (h)	2.24±1.27	2.91±1.51
C_{max} (ng/mL)	783±224	3020±1180
$t_{1/2}$ (h)	19.1±10.1	20.5±12.5
AUC_{0-24} (ng•h/mL)	8800±2720	36300±14800
AUC_{ss} (ng•h/mL)	11600±3140	46600±18000

Mean±SD
(Source: 5.3.4.1.1 Table 11.4.1.1-1)

表 2.7.2.2.2.1.6-3 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（4 日目、男性及び女性）

	R788 100 mg bid		R788 300 mg bid	
	Females (n=22)	Males (n=28)	Females (n=23)	Males (n=29)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	12900±3580	10600±2350	54300±19200	40600±14600
AUC_{ss}/Dose/Weight (ng•h/mL/mg/kg)	8610±2380	8520±1860	11700±3440	10900±3540

Mean±SD
(Source: 5.3.4.1.1 Table 11.4.1.1-2)

2.7.2.2.2.2 患者を対象とした臨床試験

2.7.2.2.2.2.1 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

添付資料 5.3.5.1.1

1) 試験デザイン

慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者 34 例を対象として、R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回を経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討した。投与量調節基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回まで減量した。

2) 結果

R788 を 1 日 2 回投与したときの 2～24 週時における投与後 1～4 時間の血漿中 R406 濃度（幾何平均値、以下同様）は 652.686～955.269 ng/mL であり、100 mg 1 日 2 回及び 150 mg 1 日 2 回投与では、それぞれ 652.686～1305.423 ng/mL（投与 2～24 週）及び 670.368～1003.273 ng/mL（投与 6～24 週）であった。

R788 100 mg を 1 日 2 回投与したときの 2 及び 6 週時における投与前の血漿中 R406 濃度は 383.860 及び 334.006 ng/mL であった。また、R788 150 mg を 1 日 2 回投与したときの 6 週時における投与前の血漿中 R406 濃度は 436.351 ng/mL であった。

2.7.2.2.2.2.2 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047）

添付資料 5.3.5.1.2

1) 試験デザイン

持続性/慢性 ITP 患者 76 例を対象として、R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回を 24 週間投与したときの R788 の有効性、安全性及び薬物動態について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討した。投与量調節基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回まで減量した。

2) 結果

試験期間中、12 時間（1 日 2 回投与の投与間隔）にわたって R406 の持続した曝露が認められた。血漿中 R406 濃度は、2 週時で 300～537 ng/mL、6 週時で 406～775 ng/mL 及び 24 週時で 361～1160 ng/mL（平均値）であった。

2.7.2.2.2.2.3 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048）

添付資料 5.3.5.1.3

1) 試験デザイン

持続性/慢性 ITP 患者 74 例を対象として、R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回を 24 週間投与したときの R788 の有効性、安全性及び薬物動態について、プラセボを対照とした二重盲検法により検討した。投与量調節基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 1 回まで減量した。

2) 結果

試験期間中、12 時間（1 日 2 回投与の投与間隔）にわたって R406 の持続した曝露が認められた。血漿中 R406 濃度は、2 週時で 386～945 ng/mL、6 週時で 424～1700 ng/mL 及び 24 週時で 165～851 ng/mL（平均値）であった。

2.7.2.2.2.2.4 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第 III 相継続投与試験（C788-049）

添付資料 5.3.5.2.2

1) 試験デザイン

持続性/慢性 ITP 患者 123 例を対象として、R788 150 mg 1 日 2 回を反復投与し、R788 の長期安全性及び薬物動態を、多施設共同、非盲検法により検討した。

2) 結果

ITP 患者の部分集団に R788 150 mg 1 日 2 回を反復投与したときの定常状態における R406 の AUC 及び C_{max} は、健康被験者を対象とした試験で確認された値の範囲内であった。本試験の部分集団から得られた R406 の AUC_{0-12} は 5450±2210 ng•h/mL（平均値±SD）であり、定常状態における 1 日あたりの AUC は約 11000 ng•h/mL であることが示唆された。

表 2.7.2.2.2.2.4-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Variable	N	Average (± SD)	Geometric Mean
T_{max} (h)	12	2.17±2.33	1.55
C_{max} (ng/mL)	12	810±289	769
AUC_{0-8} (ng•h/mL)	12	4340±1640	4090
AUC_{0-12} (ng•h/mL)	10 [a]	5450±2210	5120

Note: AUC_{0-8} = area under the curve from time of dosing to 8 hours; AUC_{0-12} = area under the curve from the time of dosing extrapolated to 12 hours; C_{max} = maximum observed concentration; ITP = immune thrombocytopenic purpura; SD = standard deviation; T_{max} = time of maximum observed concentration.

a Half-life could not be calculated for Subjects [redacted] and [redacted], therefore no AUC_{0-12} values were calculated for these two subjects.

(Source: 5.3.5.2.2, Table 11-5)

2.7.2.2.2.2.5 薬物相互作用試験（メトトレキサート）（C788-004）

添付資料 5.3.3.4.1（参考資料）

1) 試験デザイン

メトトレキサート治療（5～25 mg/回、週 1 回投与）を受けているリウマチ（RA）患者 16 例を対象として、R788 100 mg を 3 及び 9 日目に 1 日 1 回、4～8 日目に 1 日 2 回経口投与したときの、R788 とメトトレキサートの薬物相互作用の可能性及び安全性を、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験により検討した。

2) 結果

メトトレキサート治療を受けている RA 患者に R788 100 mg を単回経口投与した結果、血漿中 R406 濃度は速やかに上昇し、1 時間以内に t_{max} に到達した後、$t_{1/2}$ 約 14 時間で低下した。すべての患者において約 2 時間後にホスタマチニブの血漿中濃度が定量限界以下となり、ホスタマチニブは速やかに吸収され R406 に代謝された。R788 を 1 日 2 回投与したとき、投与 3～4 日後に定常状態に到達した。R406 の累積率は 3.5±1.34（平均値±SD）であった。

表 2.7.2.2.2.2.5-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (unit)	Single Dose (Day 3)	Repeat Dosing (Day 9)
C_{max} (ng/mL)	397±177	762±234
T_{max} (hr)	1.0±0.37	1.3±0.40
$t_{1/2}$ (hr)	14.5±4.32	20.4±8.90
AUC_{0-12} (ng•hr/mL)	1636±447	4980±1730
$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	3259±990	NA

Mean±SD

(Source: 5.3.3.4.1, Table11-5)

2.7.2.2.2.3 内因性要因

2.7.2.2.2.3.1 日本人及び白人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007）

添付資料 5.3.3.3.1

1) 試験デザイン

日本人の健康男性被験者 40 例及び白人の健康男性被験者 16 例を対象として、R788 を空腹時に単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、単一施設試験で検討した。

1 日目に R788 又はプラセボを単回投与した。その後、R788 又はプラセボをコホート 1、2 及び 5 では 1 日 2 回、コホート 3 及び 4 では 1 日 1 回、6 日間（4～9 日目）反復投与し、最後にすべてのコホートで 10 日目に単回投与した。

投与量は、50、100 及び 200 mg の 1 日 2 回投与（日本人）、並びに 150 mg 1 日 1 回投与（日本人及び白人）であった。2 つの追加コホート（コホート 6：白人、コホート 7：日本人）は 150 mg 又はプラセボ 1 日 1 回投与であった。

2) 結果

(1) 単回投与

日本人 50、100 及び 150 mg 単回投与コホートについて、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（幾何平均値、以下同様）は用量比例的に増加した。

日本人 200 mg 単回投与コホートの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、他の日本人コホートと比較して予測値以下であった。200 mg 単回投与コホートの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 4430 ng•hr/mL 及び 395 ng/mL であり、100 mg 単回投与時と同程度であった。

日本人 150 mg 単回投与コホートについて、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、白人 150 mg 単回投与コホートと比較していずれも高値であった（約 27%及び 45%）。

半減期はすべてのコホートで同程度であり、R788 単回投与後の約 13～16 時間の範囲であった。

(2) 反復投与

反復投与後、すべての用量で 8 日目（反復投与 5 日目）までに定常状態に達した。定常状態の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、R788 50、100 及び 200 mg の 1 日 2 回投与により増加した。投与 10 日目において 150 mg を投与した日本人被験者では、150 mg を投与した白人被験者と比較して高い定常状態曝露が認められた（日本人では $AUC_{0-\infty}$が約 18%及び C_{max} が約 24%高かった）。

50 及び 100 mg の定常状態曝露は、単回用量データによって十分に予測された。200 mg の定常状態曝露は、単回用量から予測される曝露と比較して大きく増加した。

150 mg を投与した日本人被験者では、150 mg を投与した白人被験者と比較して約 20%高い定常状態曝露（$AUC_{0-\infty}$及び C_{max}）が認められた。

半減期はすべてのコホートで同程度であり、定常状態での投与後約 12～17 時間（幾何平均値）であった。

定常状態における $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、日本人被験者を対象に検討された 1 日 2 回投与の範囲でほぼ用量比例性を示したが、200 mg 1 日 2 回投与時の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（幾何平均値）は 100 mg 1 日 2 回投与時の 2 倍を上回った。

R788 の単回及び反復投与後のホスタマチニブの血漿中濃度は低く（5 ng/mL 未満）、いずれ

の用量においても投与後 2 時間にわたって散発的に認められた。単回又は反復投与後 4 時間では、いずれの用量においても血漿中にホスタマチニブは検出されなかった。

R788 の単回及び反復投与後の尿中への R406 排泄量（Ae）は少なかった（投与量の 0.1%未満）。

R406 の N-グルクロン酸抱合体の多くが単回及び反復投与後に尿中に排泄され、モル当量では投与量の約 5%～15%であった。尿中排泄率の高い被験者は血漿曝露が高く、R406 の N-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は R406 よりはるかに多かった。

表 2.7.2.2.2.3.1-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（1 日目）

Treatment Group	Statistics	C_{max} (ng/mL)	t_{max}* (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{tau} (ng•h/mL)	AUC_{0-48} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
50 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	163	3	2170	2090	1080	1960	15.2
	GCV (%)	36.5	(1-4)	14.9	15.7	29.8	16.8	22.2
100 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	338	3	4150	3960	2080	3710	15.9
	GCV (%)	39.8	(1.5-6)	33	30.4	24.9	27.6	40.3
150 mg	n	12	12	12	12	12	12	12
Japanese	Geo Mean	626	1.5	5870	5730	4500	5450	12.6
	GCV (%)	39	(1-4)	27.6	27.1	31.6	27.6	34.9
150 mg	n	12	12	12	12	12	12	12
White	Geo Mean	431	1.5	4620	4480	3400	4230	12.7
	GCV (%)	47.7	(0.5-4)	32.8	32.9	34.1	32.9	42.8
200 mg	n	6	6	5	5	6	5	5
Japanese	Geo Mean	395	1.5	4430	4300	2260	4010	14.8
	GCV (%)	38.8	(1-4)	32.1	32.8	44.9	35	9.56

All dose levels were administered as a single dose on Day 1. * t_{max} presented as median, minimum and maximum only.
AUC_{tau} = AUC_{0-12} for twice daily dosing; AUC_{tau} = AUC_{0-24} for once daily dosing.
Geo Mean = geometric mean. GCV (%) = 100 × [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 11.2.1.2)

表 2.7.2.2.2.3.1-2 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（10 日目）

Treatment Group	Statistics	$C_{max,ss}$ Day 10 (ng/mL)	$t_{max,ss}$* Day 10 (h)	AUC_{0-t} Day 10 (ng•h/mL)	AUC_{ss} Day 10 (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ Day 10 (h)	$Rac_{(Cmax)}$	$Rac_{(AUC)}$
50 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	340	2	4900	2570	16.5	2.09	2.39
	GCV (%)	16.7	(1.5-4)	16.9	12.5	19.8	38	35.4
100 mg	n	6	6	6	6	6	6	6
Japanese	Geo Mean	615	2	8930	4610	16	1.82	2.22
	GCV (%)	31.1	(1.5-4)	44.8	31	35.1	36.7	18.1
150 mg	n	11	11	11	11	11	11	11
Japanese	Geo Mean	643	4	7480	5900	14.3	1.01	1.26
	GCV (%)	37	(1-6)	34.7	33.5	30.6	38.4	25.3
150 mg	n	12	12	12	12	12	12	12
White	Geo Mean	520	2	6670	4980	12.7	1.21	1.46
	GCV (%)	45.2	(1-4)	46.8	37.9	45.4	59.4	39.6
200 mg	n	5	5	5	5	5	5	5
Japanese	Geo Mean	1730	1.5	26500	14100	12.3	4.51	6.55
	GCV (%)	20.4	(1-4)	33.5	19.4	17.5	48.9	52.1

Dose levels 50 mg, 100 mg and 200 mg administered as single dose Day 1, bid doses Day 4 to Day 9, and single dose on Day 10.
Dose level 150 mg administered as single dose Day 1 and single dose on Day 4 to Day 10.
* $t_{max,ss}$ presented as median, minimum and maximum only. Geo Mean = geometric mean.
GCV (%) = 100 × [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
Extent of accumulation on multiple dosing: [1] $C_{max,ss}$ Day 10 / C_{max}, Day 1; [2] AUC_{ss}, Day 10 / AUC_{tau}, Day 1.
(Source: 5.3.3.3.1 Table 11.2.1.11)

2.7.2.2.2.3.2 日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-032）

添付資料 5.3.3.3.2

1) 試験デザイン

日本人の健康被験者 24 例を対象として、R788 100 及び 200 mg を 1 日 2 回、空腹時に単回及び反復経口投与したときの血漿中及び尿中の薬物動態パラメータ、安全性及び忍容性を、単一施設、非盲検試験で検討した。

1 日目に R788 を単回経口投与し、その後 4～9 日目に R788 を 1 日 2 回反復経口投与し、10 日目の朝に最終投与した。

2) 結果

単回投与後の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max}（平均値）は、100 及び 200 mg でおおむね用量比例的に増加した。4 日目（反復投与 1 日目）もおおむね用量比例的に増加したが、1 日目と比較して曝露に若干のばらつきが認められた。

定常状態における $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、100 mg 1 日 2 回投与と 200 mg 1 日 2 回投与の間で用量比以上に増加した（用量を 2 倍にした結果、$AUC_{0-\infty}$は約 3 倍に増加した）。

100 mg 投与群では投与 2～3 日目で定常状態に達し、200 mg 投与群では 2 日目から 5 日目にかけてトラフ濃度が上昇した後、6 及び 7 日目の間で定常状態に到達したと考えられた。

$AUC_{0-\infty}$の累積率は 200 mg 1 日 2 回投与で 100 mg 1 日 2 回投与と比較して高かった（それぞれ 3.72 及び 2.24）。

血液中の R406 濃度は血漿中より約 2.5 倍高く、血液中と血漿中での濃度比は、2 つの投与群で、並びに単回投与時及び反復投与時の定常状態の両条件間で一致した。

R406 の尿中排泄量はいずれの用量群においても非常に少なく（投与量の 0.1%未満）、腎クリアランスも非常に低かった（0.002～0.004 L/h）。

定常状態における R406 の N-グルクロン酸抱合体の排泄量は、投与量の約 9%～11%を占めた。

表 2.7.2.2.2.3.2-1　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（1 日目）

Treatment group	Statistics	C_{max} (mg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{0-12} (ng•h/mL)	AUC_{extrap} (%)	$t_{1/2}$ (h)
100 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	530	1.46	4840	4680	2640	3.55	15.1
	Median	523	1.00	4520	4450	2760	2.07	13.3
	SD	237	0.865	1460	1450	997	3.57	5.34
	Min	198	1.00	3230	2900	1130	0.808	10.1
	Max	990	4.00	7400	6970	4150	10.9	26.7
	Geo mean	477	1.32	4640	4480	2440	2.42	14.4
	GCV (%)	53.6	44.5	30.4	32.1	45.7	108	31.8
200 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	1020	1.54	9150	8870	5060	3.01	13.3
	Median	973	1.25	9260	9120	5160	2.92	13.6
	SD	371	0.916	3270	3150	1600	1.59	2.77
	Min	534	0.500	4800	4630	2940	0.659	10.1
	Max	1710	4.00	14800	14300	8000	6.97	19.8
	Geo mean	955	1.35	8620	8350	4830	2.62	13.1
	GCV (%)	37.9	57.1	38.0	38.0	32.6	64.0	20.2

SD = standard deviation, Geo Mean = geometric mean.
GCV (%) = 100 × [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.2 Table 7)

表 2.7.2.2.2.3.2-2　　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（10 日目）

Treatment group	Statistics	$C_{max\ ss}$ (mg/mL)	$t_{max\ ss}$ (h)	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	AUC_{ss} (ng•h/mL)	$t_{1/2,\ ss}$ (h)	R_{ac} (C_{max})[a]	R_{ac} (AUC)[b]
100 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	768	1.62	10600	5280	14.2	1.62	2.24
	Median	668	1.50	9230	4890	14.6	1.48	1.97
	SD	354	0.856	3550	1750	3.06	0.757	1.04
	Min	418	0.500	7260	3380	9.11	0.809	1.00
	Max	1690	4.00	17200	9240	20.8	3.46	4.82
	Geo mean	709	1.45	10100	5040	13.9	1.49	2.06
	GCV (%)	41.6	52.2	31.3	31.9	22.2	44.9	44.6
200 mg	N	12	12	12	12	12	12	12
	Mean	2470	1.83	37100	18200	13.0	2.60	3.72
	Median	2450	1.50	35500	17700	12.6	2.58	3.78
	SD	795	1.05	16700	6290	2.91	0.876	1.17
	Min	1510	1.00	15400	9590	8.13	1.57	1.93
	Max	3730	4.00	63900	30700	18.6	4.09	5.99
	Geo mean	2360	1.63	33600	17100	12.7	2.47	3.54
	GCV (%)	33.6	49.5	50.6	37.0	23.2	34.7	34.4

a: $C_{ss,\ max}$ Day 10 / C_{max}, Day 1
b: AUC_{ss}, Day 10 / AUC_{tau}, Day 1
SD = standard deviation, Geo Mean = geometric mean.
GCV (%) = 100 × [exp (s^2)-1]^1/2, where s is the standard deviation of the data on a log scale.
(Source: 5.3.3.3.2 Table 9)

2.7.2.2.2.3.3 腎機能低下者試験（D4300-009）

添付資料 5.3.3.3.3（参考資料）

1)　試験デザイン

腎機能低下者及び腎機能正常者合計 24 例を対象として、R788 150 mg を空腹時に単回経口投与したときの安全性、忍容性及び薬物動態を、非盲検試験で検討した。

被験者は、クレアチニンクリアランス（CL_{CR}）に基づき、腎機能正常者（CL_{CR}≥80 mL/min）、中等度腎機能低下者（30 mL/min ≤CL_{CR}<50 mL/min）及び末期腎不全（ESRD）患者（血液透析が必要）の 3 群から構成され、ESRD 患者においては、R406 の薬物動態に対する血液透析の影響も検討した。

2)　結果

腎機能障害は臨床的に問題となると考えられる程度まで R406 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

腎機能正常者と比較して、様々な程度の腎機能障害は R406 の薬物動態に以下のような影響を及ぼした（表 2.7.2.2.2.3.3-1～表 2.7.2.2.2.3.3-4、表 2.7.2.6-2、図 2.7.2.6-1 及び図 2.7.2.6-2）。

– $AUC_{0-\infty}$は中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群で低く、幾何最小二乗平均比は腎機能正常者群の $AUC_{0-\infty}$に対して、それぞれ 78.36%及び 73.83%であった。また、非結合形 $AUC_{0-\infty}$（AUC_u）は両群間で同様であった。
– C_{max} は中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群で低く、幾何最小二乗平均比は腎機能正常者群の C_{max} に対して、それぞれ 57.74%及び 61.94%であった。
– $t_{1/2}$ は群間で類似しており、幾何平均値は 19.6～23.8 時間の範囲であった。

R406 の薬物動態とクレアチニンクリアランスとの間には、統計学的に有意な関係は認められなかった。

R406 の腎クリアランスは、全群で無視できる程度と低く、R788 投与量の 0.1%未満が R406 として尿中に回収された。

尿中に回収された R406 の N-グルクロン酸抱合体量は、腎機能正常者群、中等度腎機能低下

者群及び ESRD 患者群でそれぞれ 14.7、7.56 及び 0.518 mg と腎機能の低下に伴い減少した。

透析終了後に R788 を投与した場合の曝露は、透析開始 2 時間前の投与と比較して低かった。

透析により除去された R406 量は 0.216 mg（投与量の 1%未満）であった。

表 2.7.2.2.2.3.3-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者及び末期腎不全患者）

Parameter		Group 1 normal renal function	Group 3 moderate renal impairment	Group 5 end stage renal disease (Period 1)	Group 5 end stage renal disease (Period 2)
C_{max}	n	8	8	8	8
(ng/mL)	Geomean	690	425	407	529
	CV%	32.8	88.6	60.4	49.6
$C_{max,u}$	n	8	8	8	
(ng/mL)	Geomean	6.87	5.17	5.83	N/A
	CV%	34.6	94.3	87.7	
t_{max}	n	8	8	8	8
(h)	Median	2.50	2.50	2.25	3.00
	(Min, Max)	(1.00, 4.00)	(1.00, 6.00)	(1.00, 8.00)	(1.00, 6.02)
$AUC_{0-\infty}$	n	8	6	8	7
(ng•h/mL)	Geomean	7380	5790	5450	6810
	CV%	37.0	53.4	46.7	49.6
AUC_u	n	8	6	8	
(ng•h/mL)	Geomean	73.5	77.1	78.1	N/A
	CV%	51.6	82.9	69.8	
AUC_{0-t}	n	8	8	8	8
(ng•h/mL)	Geomean	6750	6110	4950	6280
	CV%	34.4	56.4	43.8	43.9
AUC_{0-48}	n	8	8	8	
(ng•h/mL)	Geomean	6010	5250	4370	N/A
	CV%	32.2	52.4	41.9	
$t_{1/2}$	n	8	7	8	7
(h)	Geomean	20.5	23.8	19.6	22.1
	CV%	25.3	24.5	37.2	28.1

N/A not applicable; geomean geometric mean; AUC_u Unbound $AUC_{0-\infty}$; $C_{max,u}$ Unbound C_{max}
Normal: Normal renal function (Group 1). CLcr >=80 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CLcr >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 6)

表 2.7.2.2.2.3.3-2 R406 及び R406 の N-グルクロン酸抱合体の尿中及び透析液中薬物動態パラメータ（腎機能低下者及び末期腎不全患者）

Parameter		Group 1 normal renal function (N=8)	Group 3 moderate renal impairment (N=8)	Group 5 end stage renal disease (Period 1) (N=8)	Group 5 end stage renal disease (Period 2) (N=8)
R406 A_e (ng)	Mean SD	19900 10800	29900 19900	1880 1990	N/A
R406 A_D (mg)	Mean SD	N/A	N/A	N/A	0.216 0.138
R406 CL_R (L/h)	Mean SD	0.00319 0.00156	0.00563 0.00314	0.000347 0.000306	N/A
R406 Cl_D (L/h)	Mean SD	N/A	N/A	N/A	0.136 0.0316
R406 N-Glucuronide A_e (mg)	Mean SD	14.7 3.36	7.56 3.19	0.518 0.680	N/A

N/A not applicable
Normal: Normal renal function (Group 1). CLcr >=80 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CLcr >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 7)

表 2.7.2.2.2.3.3-3 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者）

				Comparison to normal renal function group (Group 1)	
Parameter	Renal group [a]	N	Geometric LS mean	Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Group 1	8	7384		
	Group 3	6	5786	78.36	(52.40, 117.18)
	Group 5	8	5451	73.83	(50.86, 107.16)
C_{max} (ng/mL)	Group 1	8	693.9		
	Group 3	8	400.7	57.74	(35.81, 93.10)
	Group 5	8	429.8	61.94	(38.49, 99.69)

Treatment Period 2 for end stage was not included in this analysis. Results based on linear mixed effect analysis of variance model with renal group as fixed effects. Body mass index was included as a continuous effect only for the C_{max} parameter.
[a] Normal: Normal renal function (Group 1). CL_{CR} >=80 mL/min; 150 mg (3×50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CL_{CR} >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3×50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3×50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 8)

表 2.7.2.2.2.3.3-4 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（末期腎不全患者）

				Comparison Period 1 / Period 2	
Parameter	Period [a]	N	Geometric LS mean	Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Period 1	8	5451		
	Period 2	7	6805	80.11	(52.76, 121.64)
C_{max} (ng/mL)	Period 1	8	407.4		
	Period 2	8	529.4	76.95	(48.88, 121.12)

Results based on linear mixed effect analysis of variance model with renal group as fixed effects.
[a] End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3×50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3×50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 9)

2.7.2.2.2.3.4 肝機能低下者試験（D4300-010）

添付資料 5.3.3.3.4（参考資料）

1) 試験デザイン

様々な程度の肝機能低下者及び肝機能正常者合計 32 例を対象として、R788 150 mg を空腹時に単回経口投与したときの R788 の薬物動態、安全性及び忍容性を、非盲検、単一施設、並行群間比較試験で検討した。

被験者は、軽度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 A）、中等度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 B）、重度肝機能低下者（Child-Pugh 分類 C）及び肝機能正常者の 4 群から構成された。

2) 結果

様々な程度の肝機能障害を有する被験者は、肝機能正常被験者と比較した場合、R406 の薬物動態に一定の傾向は認められなかった（表 2.7.2.2.2.3.4-1～表 2.7.2.2.2.3.4-3、表 2.7.2.6-3、図 2.7.2.6-3 及び図 2.7.2.6-4）。

- $AUC_{0-\infty}$は肝機能正常者群と比較して重度肝機能低下者群では同程度であったが（幾何最小二乗平均比 105.8%）、軽度及び中等度肝機能低下者群では低かった（幾何最小二乗平均比でそれぞれ 71.2%及び 76.5%）。
- C_{max} は肝機能正常者群と比較して、すべての肝機能低下者群で低かった（幾何最小二乗平均比 84.1%～88.8%）。
- $t_{1/2}$ は重度肝機能低下者群と肝機能正常者群とで同程度であった（それぞれ 19.2 及び 19.4 時間、幾何平均値、以下同様）が、軽度及び中等度肝機能低下者群で短かった（それぞれ 16.7 及び 16.1 時間）。
- t_{max} は重度肝機能低下者群及び肝機能正常者群で 1.5 時間（中央値、以下同様）、軽度肝機能低下者群で 2.5 時間、中等度肝機能低下者群で 1.75 時間であった。

R406 の尿中排泄はわずかであったが、中等度及び重度肝機能低下者の腎クリアランスは、肝機能正常者及び軽度肝機能低下者よりも高い傾向を示した。

尿中に排泄された R406 の N-グルクロン酸抱合体量は、肝機能正常者と比較して、軽度及び中等度肝機能低下者でわずかに増加（16%～18%）し、重度肝機能低下者では大幅に増加（81%）した。

R406 の非結合形分率は 0.641%～1.95%の範囲であり、経時的に変化しなかった。しかし、重度肝機能低下者群では、R406 の非結合形分率がサンプリング時間を通じて高く、その結果、非結合形 $AUC_{0-\infty}$（AUC_u）及び非結合形 C_{max}（$C_{max,u}$）（いずれも幾何平均値）は肝機能正常群の 1.7 及び 1.3 倍であった。

Child-Pugh スコアと薬物動態パラメータの間に有意な関係は検出されなかった。

表 2.7.2.2.2.3.4-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Variable/category		Normal hepatic function (n=8)	Mild hepatic impairment (n=8)	Moderate hepatic impairment (n=8)	Severe hepatic impairment (n=8)
C_{max} (ng/mL)	Geomean	692	615	602	582
	CV%	38.8	34.1	39.4	71.3
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Geomean	6.67	5.69	6.56	8.96
	CV%	41.3	41.3	55.2	58.0
t_{max} (h)	Median	1.50	2.50	1.75	1.50
	(Min, Max)	(1.00, 6.00)	(1.00, 4.00)	(1.00, 3.00)	(0.50, 3.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Geomean	8970	6390	6860	9490
	CV%	36.7	21.3	54.3	40.6
AUC_u (ng•h/mL)	Geomean	86.5	59.1	74.7	146
	CV%	28.4	39.6	67.2	31.7
AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Geomean	8760	6290	6720	9220
	CV%	36.5	21.0	54.3	40.1
AUC_{0-48} (ng•h/mL)	Geomean	7170	5560	6170[a]	7050
	CV%	30.6	17.2	25.9	47.6
$t_{1/2}$ (h)	Geomean	19.4	16.7	16.1	19.2
	CV%	31.6	30.9	48.1	41.5

[a] N=7; AUC_u Unbound $AUC_{0-\infty}$; $C_{max,u}$ Unbound C_{max}
(Source: 5.3.3.3.4 Table 6)

表 2.7.2.2.2.3.4-2 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Parameter	Hepatic group[a]	N	Geometric LS mean	Comparison to normal subjects Ratio (%)	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Mild	8	6387	71.21	(51.48, 98.49)
	Moderate	8	6858	76.46	(55.28, 105.75)
	Severe	8	9490	105.80	(74.69, 146.33)
	Normal	8	8970		
C_{max} (ng/mL)	Mild	8	614.6	88.81	(60.63, 130.09)
	Moderate	8	602.3	87.02	(59.41, 127.48)
	Severe	8	582.1	84.11	(57.42, 123.20)
	Normal	8	692.1		

CI confidence interval; LS least-squares; Results based on linear model with hepatic function group as a fixed effect. Fostamatinib 150 mg (3×50 mg tablets) was administered as a single oral dose with 240 mL of water.
a Mild: mild hepatic impairment – Child-Pugh Category A.
Moderate: moderate hepatic impairment – Child-Pugh Category B.
Severe: severe hepatic impairment – Child-Pugh Category C.
Normal: normal hepatic function.
(Source: 5.3.3.3.4 Table 8)

表 2.7.2.2.2.3.4-3 R406 及び R406 の N-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

Variable/category		Normal hepatic function (n=8)	Mild hepatic impairment (n=8)	Moderate hepatic impairment (n=8)	Severe hepatic impairment (n=8)
R406 Ae (ng)	Geomean	20400	10800	25400	37900
	CV%	66.3	46.6	43.9	143.8
R406 CL_R (mL/h)	Geomean	2.85	1.95	4.29[a]	5.38
	CV%	51.7	41.1	56.1	127.8
R406 N-Glucuronide Ae (mg)	Geomean	14.6	17.2	16.9	26.4
	CV%	29.6	20.0	41.9	42.2

[a] N=7
(Source: 5.3.3.3.4 Table 7)

2.7.2.2.2.4 外因性要因及び薬物相互作用

2.7.2.2.2.4.1 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験及び薬物相互作用試験（ケトコナゾール）（C788-001）

添付資料 5.3.3.1.2（参考資料）

1) 試験デザイン

健康な男性被験者 8 例を対象として、R788 80 mg を 1 日目に朝 1 回、ケトコナゾール又はケトコナゾールプラセボを−1 日目に 1 回及び 1～3 日目に 1 日 2 回投与し、ケトコナゾールの反復経口投与が R788 の単回経口投与時の R406 の薬物動態に与える影響を、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、2 期クロスオーバー試験で検討した。

2) 結果

R788 とケトコナゾールを併用投与したとき、R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ 37 及び 102%増加した。ケトコナゾール非併用時に対する併用時の C_{max} 及び AUC 比の 90%CI は 1.25 を超えた。平均消失半減期は 14.2 時間から 18.4 時間に増加した。

表 2.7.2.2.2.4.1-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（ケトコナゾール併用投与）

Parameter	LS geomean R788 with Ketoconazole	LS geomean R788	Ratio (R788+Ketoconazole / R788)	
			Estimate	90% CI
C_{max} (ng/mL)	447	325	1.37	(1.23, 1.53)
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	7479	3705	2.02	(1.77, 2.30)

(Source: 5.3.3.1.2 Appendix 12 Table 12)

2.7.2.2.2.4.2 薬物相互作用試験（ベラパミル）（D4300-011）

添付資料 5.3.3.4.3（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 15 例を対象として、空腹時に R788 150 mg 単独投与及びベラパミル 80 mg 1 日 3 回との併用投与したときの R406 の薬物動態、安全性及び忍容性を、非盲検試験にて検討した。

本試験は 2 つの投与期間から構成され、投与期間 1 では 1 日目にのみ R788 を単回経口投与した。投与期間 2 では 1～4 日目にベラパミル 80 mg を 1 日 3 回反復経口投与し、2 日目に R788 150 mg を単回経口投与した。

2) 結果

R788 とベラパミルを併用投与したとき、R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$はそれぞれ、6%及び 40%増加し、R406 の $t_{1/2}$ は 41%延長し、R788 単独投与及び R788 とベラパミルの併用投与でそれぞれ 13.5 及び 19.1 時間（幾何平均値）であった。

個々の被験者の R406 の t_{max} に投与期間で差が認められた一方で、ベラパミルの併用投与は t_{max} に対して一貫した影響を示さなかった。t_{max} は、R788 単独投与及び R788 とベラパミルの併用投与でそれぞれ 1.48（0.78, 4.03）及び 1.50 時間（0.48, 4.00）（中央値、範囲）で、投与期間全体で同程度であった。

表 2.7.2.2.2.4.2-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（ベラパミル併用投与）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS Mean	Ratio (%)	90%CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	R788 alone	13	6464		
	R788 + Verapamil	13	9007	139.33	(107.79, 180.11)
C_{max} (ng/mL)	R788 alone	14	574.8		
	R788 + Verapamil	14	608.6	105.90	(78.12, 143.55)

LS: Least squares, CI: Confidence interval
Results based on linear model with fixed effects for treatment and subject
R788 Day 1, R788 150 mg (3×50 mg tablets) single administration;
R788 + Verapamil Day1 to 4, Verapamil 80 mg 3 times daily; Day 2, R788 150 mg (3×50 mg tablets) single administration
(Source: 5.3.3.4.3 Table 10)

2.7.2.2.2.4.3 薬物相互作用試験（リファンピシン）（D4300-015）

添付資料 5.3.3.4.7（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 15 例を対象として、R788 150 mg 空腹時単回経口投与を単独又はリファンピシン 600 mg と併用投与したときの R406 の薬物動態、安全性及び忍容性を、2 期からなる単一施設、非盲検、非無作為化試験で検討した。

第 1 期では、1 日目に R788 150 mg を単回経口投与した。第 2 期では、1～8 日目までリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回反復経口投与し、6 日目に R788 150 mg を単回経口投与した。

2) 結果

R788 とリファンピシンの併用により、R406 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$は、それぞれ約 59%及び 75%減少した。t_{max}（中央値）は、R788 単独投与（2.0 時間）と比較して、併用投与（1.0 時間）で短縮した。$t_{1/2}$（幾何平均値）は、R788 単独投与（15.0 時間）と比較して、併用投与（10.8 時間）で短縮した。

表 2.7.2.2.2.4.3-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ（リファンピシン併用投与）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	R788 + rifampicin/ R788 alone	
				Ratio (%)	90% CI
$AUC_{0-\infty}$	R788 alone	15	6540		
(ng•h/mL)	R788 + Rifampicin	15	1610	24.6	(19.1, 31.7)
C_{max}	R788 alone	15	573		
(ng/mL)	R788 + Rifampicin	15	234	40.9	(29.7, 56.3)

LS least-squares; CI confidence interval. Results based on analysis of variance model on key pharmacokinetic parameters with fixed effects for treatment and subject.
(Source: 5.3.3.4.7 Table 8)

2.7.2.2.2.4.4 食事の影響及び薬物相互作用試験（ラニチジン）（D4300-019）

添付資料 5.3.1.3.1（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 28 例を対象として、R788 を単独又はラニチジンと併用投与したときの R406 の薬物動態、R406 の薬物動態に対する食事の影響、並びに R788 の安全性及び忍容性を、2 つのパート、複数の投与期間及び投与方法、非盲検、無作為化試験で検討した。

投与方法 C では、R788 OFC-I 錠 150 mg を空腹時単回経口投与した。投与方法 D では、R788 OFC-I 錠 150 mg を食後単回経口投与した。投与方法 F では、R788 OFC-I 錠 150 mg 及びラニチジン 150 mg を空腹時単回経口投与した。

2) 結果

食事の影響を評価するために、投与方法 D（食後）を投与方法 C（空腹時）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 23%及び 15%増加した。

ラニチジンが R406 の薬物動態に及ぼす影響を評価するために、投与方法 F（R788 及びラニチジン併用）と投与方法 C（R788 単独投与）と比較したときの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の幾何最小二乗平均比はいずれも約 3%減少した。

表 2.7.2.2.2.4.4-1 R406 の血漿中薬物動態パラメータ

Parameter (unit)	Treatment	N	Geometric LS Mean	95%CI	Pairwise Comparisons		
					Pair	Ratio%	90%CI
Treatment C versus D (fasted versus fed)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	C	13	6561	(5483, 7850)	D/C	123.26	(102.13, 148.77)
	D	13	8087	(6749, 9690)			
C_{max} (ng/mL)[b]	C	13	594.3	(450.3, 784.3)	D/C	114.53	(88.68, 147.91)
	D	13	680.6	(546.0, 848.5)			
Treatment C versus F (fostamatinib plus ranitidine versus fostamatinib alone)							
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/ml)[b]	C	13	6561	(5483, 7850)	F/C	97.22	(79.84, 118.39)
	F	13	6378	(4876, 8344)			
C_{max} (ng/mL)[b]	C	13	594.3	(450.3, 784.3)	F/C	97.59	(70.85, 134.40)
	F	13	579.9	(427.3, 787.1)			

CI: confidence interval; LS: least-squares.
Treatment C: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fasted
Treatment D: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference), fed
Treatment F: one 150-mg mannitol-based [redacted]% drug-loaded tablet (orange, reference) + antacid, fasted
Results based on paired t-test. Subjects who completed both treatment periods were included in the paired treatment comparison.
(Source: 5.3.1.3.1, Table 16 and 18)

2.7.2.2.2.4.5 薬物相互作用試験（メトトレキサート）（C788-004）

1) 試験デザイン

メトトレキサート治療を受けている RA 患者 16 例を対象として、R788 100 mg 又はプラセボを 3 及び 9 日目に 1 日 1 回、4～8 日目に 1 日 2 回経口投与したときの、R788 とメトトレキサートの薬物相互作用の可能性及び安全性を、二重盲検、無作為化、プラセボ対照、反復投与試験により評価した。

2) 結果

血漿中メトトレキサートの C_{max} 及び AUC_{0-48}（いずれも平均値）は、R788 投与群、プラセボ投与群ともに 1 及び 8 日目で同程度であった。さらに、C_{max} 及び AUC_{0-48} の最小二乗平均値の比（90%CI）は 1.01（0.85%, 1.20%）及び 1.12（0.90%, 1.40%）で、R788 とメトトレキサートとの相互作用は認められなかった。

血漿中 7-OH メトトレキサートの C_{max} 及び AUC_{0-48} の最小二乗平均値の比は、いずれも 1.06 であり、90% CI はそれぞれ 0.82～1.35 及び 0.83～1.36 であった。

メトトレキサートの 48 時間における尿中排泄率（Ae）は、全被験者の統合では、1 日目（58%）及び 8 日目（69%）で同様であった。メトトレキサート投与量の約 5%が 7-OH メトトレキサートとして 48 時間以内に尿中に排泄された。

表 2.7.2.2.2.4.5-1 メトトレキサート及び 7-OH メトトレキサートの血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与、8 日目）

Pharmacokinetic Parameter Value (a)	Day	Treatment	N	GLM Results LS Mean (S.E.)	90% C.I.	P-value (b)
Methotrexate C_{max} (ng/mL)	Day 8 Value	R788 100 mg	12	337.26 (1.115)	(278.22, 408.82)	
		Placebo	4	390.42 (1.208)	(279.76, 544.86)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.86 (1.244)	(0.59, 1.27)	0.514
AUC_{0-48} (ng/mL)•hrs	Day 8 Value	R788 100 mg	12	1655.51 (1.111)	(1374.58,1993.9)	
		Placebo	4	2129.10 (1.201)	(1542.82,2938.2)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.78 (1.235)	(0.54, 1.13)	0.253
7-Hydroxymethotrexate C_{max} (ng/mL)	Day 8 Value	R788 100 mg	12	51.99 (1.113)	(43.06, 62.78)	
		Placebo	4	62.94 (1.204)	(45.41, 87.26)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.83 (1.239)	(0.57, 1.20)	0.387
AUC_{0-48} (ng/mL)•hrs	Day 8 Value	R788 100 mg	12	1172.27 (1.137)	(934.55, 1470.5)	
		Placebo	4	1327.99 (1.250)	(896.85, 1966.4)	
		Ratio (R788/Placebo)		0.88 (1.293)	(0.56, 1.39)	0.635

(a) The difference in log-transformed values is modeled using a GLM with a constant term. The LS Mean, Standard Error, and confidence intervals are back transformed to the original scale for this display; (b) P-value from the model described in (a) testing whether the effect in log-transformed scale is significantly different from zero.
(Source: 5.3.3.4.1, Table11-2)

表 2.7.2.2.2.4.5-2 メトトレキサート及び 7-OH メトトレキサートの血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与、1 日目及び 8 日目）

Pharmacokinetic Parameter Value (a)	Day	Treatment	N	Results LS Mean (S.E.)	90% C.I.	P-value (b)
Methotrexate						
C_{max} (ng/mL)	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.01 (1.099)	(0.85, 1.20)	0.901
AUC_{0-48} (ng/mL)•hrs	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.12 (1.132)	(0.90, 1.40)	0.386
7-Hydroxymethotrexate						
C_{max} (ng/mL)	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.06 (1.148)	(0.82, 1.35)	0.700
AUC_{0-48} (ng/mL)•hrs	Day 8 - Day 1 Value	R788 100 mg	12	1.06 (1.147)	(0.83, 1.36)	0.680

(a) The difference in log-transformed values is modeled using a GLM with a constant term. The LS Mean, Standard Error, and confidence intervals are back transformed to the original scale for this display; (b) P-value from the model described in (a) testing whether the effect in log-transformed scale is significantly different from zero.
(Source: 5.3.3.4.1, Table11-3)

2.7.2.2.2.4.6 薬物相互作用試験（ミダゾラム）（C788-018）

添付資料 5.3.3.4.2（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 16 例を対象として、R788 100 mg とミダゾラム 7.5 mg 単回を空腹時併用投与したときに薬物動態学的相互作用が生じる可能性、及び R788 100 mg を反復経口投与したときの安全性を、非盲検試験により検討した。

ミダゾラム 7.5 mg を 1 及び 8 日目に単回経口投与し、R788 100 mg を 2～7 日目に 1 日 2 回反復経口投与、8 日目に単回経口投与した。

2) 結果

(1) ミダゾラム

1 日目（ミダゾラム単独）及び 8 日目（ミダゾラム+R788）におけるミダゾラムの最高血漿

中濃度は、すべての被験者において 1 時間以内に認められた。血漿中濃度は、その後、終末相半減期約5～6時間で低下した。ミダゾラムとR788を併用投与したときのミダゾラムのAUC_{0-24}及びC_{max}は、ミダゾラム単独投与と比較してわずかに高く、AUC_{0-24}及びC_{max}の最小二乗平均の比は、それぞれ 1.23 及び 1.09 であった。このC_{max}の比の 90%CI（95.25, 124.96）は 80%～125%の範囲内であり、統計学的に有意な差ではなかった（p=0.2775）。AUC_{0-24}の比の 90%CI（111.32, 136.76）は上限が 125%を超えており、統計学的に有意であった（p=0.0030）。

(2) R406

R788 100 mg 1 日 2 回経口反復経口投与したときの、8 日目における R406 の血漿中濃度は、速やかに上昇し、2～3 時間以内に最高濃度に到達した。その後低下し、半減期は約 19～20 時間であった。

8 日目のトラフ値は、501±222 ng/mL（平均値±SD）で全被験者において測定可能であった。トラフ値は、8 日目の投与 12 時間後に認められた値（452±202 ng/mL、平均値±SD）と同程度であった。これらのデータは、7 日以内に定常状態に達したことを示唆しており、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（C788-001 及び C788-003）の結果と一致していた。また、本試験で得られた R406 の薬物動態パラメータは、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（C788-003）の結果と一致していた。

表 2.7.2.2.2.4.6-1 ミダゾラムの血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与）

Ln-Transformed Data									
PK Variable	Least Squares Mean		Geometric Mean			90% Confidence Interval	P-values for Product Effects	Power of ANOVA	ANOVA % CV
	Day 8	Day 1	Day 8	Day 1	% Ratio	(Lower Limit, Upper Limit)			
C_{max}	3.734	3.647	41.84	38.35	109.10	(95.25, 124.96)	0.2775	0.9671	21.35
AUC_{0-24}	4.834	4.624	125.71	101.92	123.34	(111.23, 136.76)	0.0030	0.9987	16.17
$AUC_{0-\infty}$	4.878	4.658	131.37	105.40	124.64	(112.32, 138.30)	0.0022	0.9986	16.28

N=15
(Source: 5.3.3.4.2 Table 11.4.7.1-2)

2.7.2.2.2.4.7 薬物相互作用試験（経口避妊薬）（D4300-012）

添付資料 5.3.3.4.4（参考資料）

1) 試験デザイン

健康女性被験者 33 例を対象として、R788 100 mg と一相性経口避妊薬（Microgynon®：エチニルエストラジオール 30 μg+レボノルゲストレル 150 μg）を空腹時併用投与したときの経口避妊薬の薬物動態に及ぼす R788 反復投与の影響、併用投与後のプロゲステロン、卵胞刺激ホルモン（Follicle Stimulating Hormone：FSH）、黄体形成ホルモン（Luteinising Hormone：LH）及び性ホルモン結合グロブリン（Sex Hormone Binding Globulin：SHBG）に対する薬力学的特性、安全性及び忍容性を、2 期からなる単盲検、プラセボ対照、単一施設、固定順序試験により検討した。

第 1 期は、1～21 日目の 21 日間、プラセボ 2 錠を 1 日 2 回（ただし 21 日目は朝 1 回のみ）及び Microgynon®を 1 日 1 回反復経口投与した。第 2 期は、1～21 日目の 21 日間、R788 100 mg を 1 日 2 回（ただし 21 日目は朝 1 回のみ）及び Microgynon®を 1 日 1 回反復経口投与した。

2) 結果

Microgynon®を R788 と併用投与した場合、レボノルゲストレルの曝露は投与間で同程度であったが、エチニルエストラジオールの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 28%及び 34%増加した。どちらの化合物についても、$t_{max,ss}$ は投与間で同程度であった。

定常状態における R406 の血漿中 $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、それぞれ 812 及び 5020 ng•h/mL（いずれも幾何平均値）であった。R406 の平均濃度及び薬物動態パラメータは、R788 100 mg 1 日 2 回投与後、他の臨床薬理試験と同程度の範囲内であった。

表 2.7.2.2.2.4.7-1 エチニルエストラジオール及びレボノルゲストレルの血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Microgynon + R788/ Microgynon alone	
					Ratio (%)	90% CI
Ethinyl Estradiol	AUC_{ss} (pg•h/mL)	Microgynon alone	27	828.1		
		Microgynon +R788	27	1062	128.20	(121.06, 135.77)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	Microgynon alone	27	86.20		
		Microgynon +R788	27	115.7	134.27	(126.07, 143.00)
Levonorgestrel	AUC_{ss} (pg•h/mL)	Microgynon alone	27	75970		
		Microgynon +R788	27	79830	105.08	(97.53, 113.21)
	$C_{max,ss}$ (pg/mL)	Microgynon alone	27	6652		
		Microgynon +R788	27	6439	96.81	(90.43, 103.63)

LS: least-squares, CI: confidence interval. Results were analysed by employing a linear fixed effects model with treatment and subject as fixed effects.
(Source: 5.3.3.4.4 Table 8)

Microgynon®を R788 と併用投与した場合、FSH の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何最小二乗平均比は 24%減少し、LH の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 17%及び 24%減少した。しかし、プロゲステロン及び SHBG の AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、投与間で同程度と考えられた。

表 2.7.2.2.2.4.7-2 プロゲステロン、SHBG、FSH 及び LH の血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Microgynon + R788/ Microgynon alone	
					Ratio (%)	90% CI (%)
Progesterone	AUC_{ss} (nmol•h/L)	Microgynon alone	27	66.53		
		Microgynon +R788	27	69.39	104.31	(96.39, 112.88)
	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Microgynon alone	27	4.916		
		Microgynon +R788	27	4.904	99.75	(90.41, 110.05)
Sex Hormone Binding Globulin	AUC_{ss} (nmol•h/L)	Microgynon alone	27	2020		
		Microgynon +R788	27	2023	100.12	(94.86, 105.67)
	$C_{max,ss}$ (nmol/L)	Microgynon alone	27	92.57		
		Microgynon +R788	27	92.92	100.38	(94.27, 106.89)
Follicle Stimulating Hormone	AUC_{ss} (IU•h/L)	Microgynon alone	27	5.639		
		Microgynon +R788	27	4.265	75.63	(62.08, 92.13)
	$C_{max,ss}$ (IU/L)	Microgynon alone	27	0.2941		
		Microgynon +R788	27	0.2235	75.99	(56.24, 102.68)
Luteinising Hormone	AUC_{ss} (IU•h/L)	Microgynon alone	27	4.432		
		Microgynon +R788	27	3.687	83.20	(65.52, 105.65)
	$C_{max,ss}$ (IU/L)	Microgynon alone	27	0.3230		
		Microgynon +R788	27	0.2443	75.64	(51.26, 111.61)

LS: least-squares, CI: confidence interval. Results were analysed by employing a linear fixed effects model with treatment and subject as fixed effects.
(Source: 5.3.3.4.4 Table 15)

2.7.2.2.2.4.8 薬物相互作用試験（ワルファリン）（D4300-013）

添付資料 5.3.3.4.5（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 15 例を対象として、R788 100 mg とワルファリン 25 mg 単回を空腹時併用投与したときの薬物動態及び薬力学、安全性及び忍容性を、単一施設、非盲検、非無作為化、固定順序試験で検討した。

R788 100 mg は 13 日間（8～20 日目）、1 日 2 回反復経口投与した。ワルファリン 25 mg は 1 及び 14 日目に単回経口投与した。

2) 結果

ワルファリン単独投与と比較して、ワルファリンと R788 を併用投与したときの R-及び S-ワルファリンの最高血漿中濃度（幾何平均値）は同程度であった。

t_{max} は、ワルファリン単独投与 1 時間後の S-ワルファリンの t_{max} を除き、各化合物及び投与方法において 2 時間（中央値）であった。

ワルファリンと R788 併用投与時の R-及び S-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$（幾何平均値）はわずかに増加したが、90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

R-ワルファリンの $t_{1/2}$ は、ワルファリン単独投与後に 50.7 時間（幾何平均値、以下同様）、R788 併用投与後に 57.3 時間であった。S-ワルファリンの $t_{1/2}$ は、ワルファリン単独投与後に 34.5 時間、R788 併用投与後に 40.6 時間であった。

ワルファリン単独投与と比較して、ワルファリンと R788 を併用投与したときの INR パラメータは減少傾向を示したものの、90% CI は 80%～125%の範囲内であった。

表 2.7.2.2.2.4.8-1 R-及び S-ワルファリンの血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与）

Analyte	Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Warfarin + R788/Warfarin alone	
					Ratio (%)	90% CI
R-warfarin	$AUC_{0-\infty}$	Warfarin alone	11	65228		
	(ng•h/mL)	Warfarin + R788	11	76828	117.8	(113.0, 122.7)
	C_{max}	Warfarin alone	13	1177		
	(ng/mL)	Warfarin + R788	13	1202	102.1	(97.0, 107.5)
S-warfarin	$AUC_{0-\infty}$	Warfarin alone	14	43014		
	(ng•h/mL)	Warfarin + R788	14	48528	112.8	(107.4, 118.5)
	C_{max}	Warfarin alone	14	1188		
	(ng/mL)	Warfarin + R788	14	1173	98.7	(91.5, 106.4)

LS: least squares. Results based on analysis of variance model on log transformed pharmacokinetic parameters with fixed effects for treatment and subject.
(Source: 5.3.3.4.5 Table 8)

表 2.7.2.2.2.4.8-2 R-及び S-ワルファリンの薬力学パラメータ（R788 併用投与）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Warfarin + R788/Warfarin alone	
				Ratio (%)	90% CI
INR_{max}	Warfarin alone	14	1.65	89.7	(84.6, 95.2)
	Warfarin + R788	14	1.48		
$AUC_{INR,\ 0\text{-}168}$ (h)	Warfarin alone	14	206.65	97.0	(95.3, 98.8)
	Warfarin + R788	14	200.44		

LS: least squares, CI: confidence interval
(Source: 5.3.3.4.5 Table 11)

2.7.2.2.2.4.9 薬物相互作用試験（ピオグリタゾン）（D4300-014）

添付資料 5.3.3.4.6（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 15 例を対象として、R788 100 mg 1 日 2 回とピオグリタゾン 30 mg を空腹時併用投与したときの、ピオグリタゾン及びその活性代謝物であるヒドロキシルピオグリタゾン（M-IV）の薬物動態、安全性及び忍容性を、2 期からなる、単一施設、非盲検、非無作為化試験で検討した。

R788 100 mg は、8 日間（第 2 期、1～8 日目）、1 日 2 回反復経口投与した。ピオグリタゾンは、30 mg を 2 回（第 1 期の 1 日目及び第 2 期の 7 日目）単回経口投与した。

2) 結果

ピオグリタゾンを R788 と併用投与した場合、ピオグリタゾン及び M-IV のいずれにおいても、C_{max}（幾何平均値）が低下した。また、ピオグリタゾンの $AUC_{0-\infty}$（平均値）は約 18%増加したが、M-IV の AUC_{0-t} の増加は認められなかった。

単独投与と併用投与において、ピオグリタゾン及び M-IV の t_{max}（中央値）に差は認められず、それぞれ約 2 及び 24 時間であった。

In vivo において、予測されていたような代謝物の上昇に伴うピオグリタゾン濃度の臨床的に問題となる低下は認められなかった。

ピオグリタゾンの $t_{1/2}$ は、単独投与で 9.41 時間（幾何平均値、以下同様）、R788 との併用投与で 12.8 時間であった。M-IV の $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ は、いずれの投与についても算出できなかった。

表 2.7.2.2.2.4.9-1 ピオグリタゾン及び M-IV の血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与）

Analyte	Parameter (units)	Treatment[a]	N	Geometric LS mean	Pioglitazone + R788/ Pioglitazone alone	
					Ratio (%)	90% CI
Pioglitazone	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Pioglitazone Alone	11	10490		
		Pioglitazone + R788	11	12350	117.82	(108.41, 128.04)
	C_{max} (ng/mL)	Pioglitazone Alone	13	908.0		
		Pioglitazone + R788	13	751.9	82.81	(64.20, 106.81)
Hydroxyl-pioglitazone	AUC_{0-t} (ng•h/mL)	Pioglitazone Alone	13	14210		
		Pioglitazone + R788	13	12740	89.65	(78.87, 101.90)
	C_{max} (ng/mL)	Pioglitazone Alone	13	379.5		
		Pioglitazone + R788	13	345.0	90.91	(78.64, 105.09)

LS least squares, CI confidence interval.
Results based on linear model with fixed effects for treatment and subject.
a Piolglitazone alone: Period 1, Day 1 pioglitazone 30 mg single dose; Pioglitazone + R788: Period 2, Days 1 to 8 R788 100 mg twice daily; Period 2, Day 7 pioglitazone 30 mg single dose.
(Source: 5.3.3.4.6 Table 10)

2.7.2.2.2.4.10 薬物相互作用試験（ジゴキシン）（D4300-026）

添付資料 5.3.3.4.8（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 23 例を対象として、R788 とジゴキシンの空腹時併用投与が、血漿中及び尿中ジゴキシン濃度の経時的推移及び薬物動態パラメータに及ぼす影響、安全性及び忍容性を、2 期からなる単一施設、非盲検、固定順序試験で検討した。

第 1 期は、1 日目にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 2 回経口投与、2～8 日目にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与した。第 2 期は、9～15 日目にジゴキシン 0.25 mg を 1 日 1 回経口投与、

R788 100 mg を 1 日 2 回経口投与した。

2) 結果

ジゴキシン単独投与と比較して、ジゴキシンと R788 を併用投与したときのジゴキシンの AUC_{ss} 及び $C_{max,\ ss}$（幾何平均値）は、それぞれ約 37%及び 70%増加した。

ジゴキシン単独投与と比較してジゴキシンと R788 を併用投与したときのジゴキシンの投与後 0～24 時間までの尿中累積排泄量（$A_{e0\text{-}24}$；幾何平均値）は、34%増加した。腎クリアランス（CL_R；幾何平均値）は投与群間で変化が認められなかった。

R406 の血漿中濃度は、R788 100 mg 1 日 2 回投与開始後 3 日以内に定常状態に到達し、R406 の $t_{max,ss}$ は 1.74 時間（中央値）、$C_{max,ss}$ は 808 ng/mL（幾何平均値）、AUC_{ss} は 5930 ng•h/mL（幾何平均値）であった。

表 2.7.2.2.2.4.10-1 ジゴキシンの血漿中薬物動態パラメータ（R788 併用投与）

Parameter (units)	Treatment	N	Geometric LS mean	Digoxin + R788 / Digoxin alone	
				Ratio (%)	90% CI
AUC_{ss}	Digoxin alone	20	13.31		
(ng•h/mL)	Digoxin + R788	20	18.29	137.39	(129.61, 145.64)
$C_{max,ss}$	Digoxin alone	20	1.285		
(ng/mL)	Digoxin + R788	20	2.183	169.88	(145.76, 197.98)

LS; least-squares. Results based on an analysis of variance model following a natural logarithmic transformation with fixed effects for treatment and subject.
(Source: 5.3.3.4.8 Table 8)

2.7.2.2.2.4.11 薬物相互作用試験（ロスバスタチン及びシンバスタチン）（D4300-039）

添付資料 5.3.3.4.9（参考資料）

1) 試験デザイン

健康被験者 42 例を対象として、空腹時にロスバスタチン 20 mg を単独投与及び R788 100 mg と併用投与したときのロスバスタチンの薬物動態、空腹時にシンバスタチン 40 mg を単独投与及び R788 と併用投与したときのシンバスタチン酸及びシンバスタチンの薬物動態、R788 を単独投与した場合若しくはロスバスタチンと併用投与又はシンバスタチンと併用投与した場合の R406 の定常状態における薬物動態、安全性及び忍容性を、2 期からなる、非盲検、2 群、固定順序試験で検討した。

グループ A では、投与 A（第 1 期、−1～5 日目）として 1 日目にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与、投与 B（第 2 期、−1～10 日目）として 1～5 日目に R788 100 mg を 1 日 2 回経口投与、6 日目にロスバスタチン 20 mg を単回経口投与+R788 100 mg を 1 日 2 回経口投与、7～9 日目に R788 100 mg を 1 日 2 回投与した。グループ B では、投与 C（第 1 期、−1～3 日目）として 1 日目にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与、投与 D として 1～5 日目に R788 100 mg を 1 日 2 回経口投与、6 日目にシンバスタチン 40 mg を単回経口投与+R788 100 mg を 1 日 2 回経口投与、7 日目に R788 100 mg を 1 日 2 回経口投与した。

2) 結果

1 日目にロスバスタチンを単独投与（投与 A）した場合と比較して、6 日目にロスバスタチンを定常状態に到達した R788 と併用投与（投与 B）した場合において、ロスバスタチンの $AUC_{0\text{-}\infty}$、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 96%、97%及び 88%増加した。

5 日目まで R788 を単独投与した場合と比較して、6 日目に R788 とロスバスタチンを併用投与した場合において、R406 の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 10%及び 13%

増加した。

1 日目にシンバスタチンを単独投与（投与 C）した場合と比較して、6 日目にシンバスタチンを定常状態に到達した R788 と併用投与（投与 D）した場合において、シンバスタチン酸の $AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 66%、74%及び 83%増加した。また、シンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び AUC_{0-t} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ約 64%及び 70%増加し、C_{max} の幾何最小二乗平均比は、2 倍以上増加した。

5 日目まで R788 を単独投与した場合と比較して、6 日目にシンバスタチンを定常状態に到達した R788 と併用投与した場合において、R406 の AUC_{τ} 及び C_{max} の幾何最小二乗平均比は、それぞれ 11%及び 12%増加した。

表 2.7.2.2.2.4.11-1 ロスバスタチン及び R406 の血漿中薬物動態パラメータ（R788 及びロスバスタチン併用投与）

Analyte	Parameter (unit)	Trt[a]	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 95% CI	Pairwise Comparisons		
						Pair	Ratio (%)	90% CI
Rosuvastatin	$AUC_{0-\infty}$	A	21	46.90	(43.19, 50.92)			
	(ng•h/mL)	B	21	91.70	(84.46, 99.57)	B/A	195.55	(177.62, 215.29)
	AUC_{0-t}	A	21	46.06	(42.37, 50.06)			
	(ng•h/mL)	B	21	90.80	(83.53, 98.69)	B/A	197.14	(178.84, 217.33)
	C_{max}	A	21	5.284	(4.824, 5.789)			
	(ng/mL)	B	21	9.958	(9.090, 10.91)	B/A	188.43	(169.39, 209.62)
R406	AUC_{τ}	Day 5	21	5667	(5422, 5293)			
	(ng•h/mL)	Day 6	21	6228	(5959, 6509)	Day 6/5	109.90	(104.37, 115.72)
	C_{max}	Day 5	21	790.0	(725.6, 860.3)			
	(ng/mL)	Day 6	21	892.3	(819.4, 971.6)	Day 6/5	112.94	(102.24, 124.76)

CI confidence intervals; Geo geometric; LS least-squares; n number of observations included in the analysis; Trt treatment. Results based on fixed effects model with fixed-effects for treatment and subject.

a Treatment A: Rosuvastatin 20 mg single oral dose on Day 1 only; Treatment B: R788 100 mg twice daily on Days 1 to 9; Day 6: single oral dose of rosuvastatin 20 mg plus continued oral dosing of R788 100 mg twice daily; Day 5: Treatment B, Day 5, R788 100 mg twice daily; Day 6: Treatment B, Day 6, R788 100 mg twice daily plus single oral dose of rosuvastatin 20 mg.

(Source: 5.3.3.4.9 Table 16)

表 2.7.2.2.2.4.11-2 シンバスタチン酸、シンバスタチン及び R406 の血漿中薬物動態パラメータ（R788 及びシンバスタチン併用投与）

Analyte	Parameter (Unit)	Trt[a]	n	Geometric LS Mean	Geometric LS Mean 95% CI	Pairwise Comparisons		
						Pair	Ratio (%)	90% CI
Simvastatin acid	$AUC_{0-\infty}$	C	13	16.80	(14.96, 18.88)			
	(ng•h/mL)	D	15	27.98	(25.25, 31.00)	D/C	166.49	(146.21, 189.58)
	AUC_{0-t}	C	21	12.64	(11.19, 14.27)			
	(ng•h/mL)	D	19	22.01	(19.25, 25.15)	D/C	174.16	(150.04, 202.16)
	C_{max}	C	21	1.435	(1.266, 1.627)			
	(ng/mL)	D	19	2.624	(2.285, 3.013)	D/C	182.83	(156.68, 213.34)
Simvastatin	$AUC_{0-\infty}$	C	21	27.50	(23.18, 32.62)			
	(ng•h/mL)	D	19	45.12	(37.39, 54.46)	D/C	164.11	(133.06, 202.40)
	AUC_{0-t}	C	21	26.11	(21.91, 31.12)			
	(ng•h/mL)	D	19	44.41	(36.61, 53.87)	D/C	170.07	(137.11, 210.95)
	C_{max}	C	21	6.545	(5.317, 8.056)			
	(ng/mL)	D	19	13.91	(11.07, 17.48)	D/C	212.54	(164.71, 274.26)
R406	AUC_{τ}	Day 5	19	6056	(5589, 6562)			
	(ng•h/mL)	Day 6	19	6701	(6185, 7261)	Day 6/5	110.66	(100.77, 121.52)
	C_{max}	Day 5	19	876.1	(784.0, 978.9)			
	(ng/mL)	Day 6	19	977.7	(875.0, 1093)	Day 6/5	111.60	(98.04, 127.04)

CI confidence intervals; LS least-squares; n number of observations included in the analysis. Results based on fixed effects model with fixed-effects for treatment and subject.

a Treatment C: Simvastatin 40 mg single oral dose on Day 1 only; Treatment D: R788 100 mg twice daily on Days 1 to 7; Day 6: single oral dose of simvastatin 40 mg plus continued oral dosing of R788 100 mg twice daily. Day 5: Treatment D, Day 5, R788 100 mg twice daily; Day 6: Treatment D, Day 6, R788 100 mg twice daily plus single oral dose of simvastatin 40 mg.

(Source: 5.3.3.4.9 Table 17)

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 R788 の薬物動態

R788 を経口投与したときの、健康被験者、ITP 患者及び RA 患者における R788 の薬物動態を以下に示す。本文書に示す解析及び比較は、特に記載のない限り、R406 の薬物動態パラメータに基づくものである。

2.7.2.3.1.1 吸収

2.7.2.3.1.1.1 R788 の吸収

R788 を投与したときのホスタマチニブの曝露は、C788-001、C788-003、C788-004、C788-014 及び D4300-007 試験で評価した。

ホスタマチニブの血漿中濃度は、投与後 4 時間までの一部の時点でごく少数の被験者でのみ定量可能であり、その濃度は R406 の濃度に比べて非常に低かった（1%未満）。したがって、ホスタマチニブの薬物動態パラメータを算出するにはデータが不十分であった。この結果は、*in vitro* 及び非臨床試験と一致しており、ホスタマチニブは小腸でその大部分が速やかに R406 に代謝され、全身曝露がごくわずかであることが示唆された。

2.7.2.3.1.1.2 R406 の吸収

ホスタマチニブは小腸で速やかに脱リン酸化された後、活性本体（R406）として速やかに吸収される。これは ALP によるホスタマチニブの加水分解に関する詳細な試験によって裏付けられている。細胞の単層膜を用いた *in vitro* 試験により、R406 の膜透過性を検討した。MDR-MDCK 細胞において、R406（10 µmol/L）の双方向透過性が認められ、R406 の見かけの膜透過性係数は両方向で高かった（8.0～9.6×10^{-6} cm/sec）。Caco-2 細胞において、R406 の頂端側から側底側への見かけの膜透過係数は 0.1、1 及び 3 µmol/L でそれぞれ 5.02、6.09 及び 2.63×10^{-6} cm/sec であり、中程度から高い膜透過性を示した。これらの膜透過性試験結果に基づき、小腸で ALP によりホスタマチニブから変換された R406 は速やかに吸収されると考えられる（2.6.4.3.1）。

D4300-027 試験では、外国人健康被験者 10 例を対象として R788 150 mg を空腹時に単回経口投与した後、[^{14}C]R406 100 µg（270 nCi 未満）を静脈内投与したときの R406 の絶対的バイオアベイラビリティを評価した。R788 を経口投与したときの R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%（90%CI: 42.48%, 70.29%）（幾何平均値）であり、CV は 42.4%であった。[^{14}C]R406 の静脈内投与時のクリアランスの CV は 25.3%であった。これらのデータから、経口投与後に観察された高いばらつきは、消化管吸収及び/又は初回通過効果のばらつきによるものであると考えられた。D4300-027 試験では、t_{max} は 1.95 時間（中央値、以下同様）に認められた。

D4300-007 試験では、日本人健康被験者を対象として R788 50、100、150 及び 200 mg 単回経口投与したとき、t_{max} はそれぞれ 3、3、1.5 及び 1.5 時間後に認められた。また、D4300-032 試験では、日本人健康被験者を対象として R788 100 及び 200 mg 単回経口投与したとき、t_{max} はそれぞれ 1.00 及び 1.25 時間後に認められた。

2.7.2.3.1.2 分布

2.7.2.3.1.2.1 分布容積

D4300-027 試験では、外国人健康被験者を対象として[^{14}C]R406 100 μg（270 nCi 未満）の放射性標識体を単回静脈内投与したとき、定常状態での分布容積（V_{ss}）は、256 L（幾何平均値）であった。

2.7.2.3.1.2.2 蛋白結合及び血球移行性

R406 のヒト血漿蛋白結合率は高く動物において認められた値と同様であった（98.3%、100～4000 ng/mL）。100～4000 ng/mL の範囲における[^{14}C]R406 の精製ヒト血清アルブミンに対する結合率は 96.3%（平均値）であり、同じ濃度範囲での精製 α_1-酸性糖蛋白質に対する結合率は 75.5%（平均値）であった。

[^{14}C]R406 は低濃度（50 及び 500 ng/mL）では赤血球に優先的に分布し、血液/血漿中濃度比が 2.6 であったが、最高濃度（2000 ng/mL）において血球移行性に飽和が認められた（血液/血漿中濃度比 1.9）。[^{14}C]R406 は赤血球及び単球に分布したが、赤血球への分布がほとんどであった。

D4300-032 試験では、血漿中及び血液中の R406 濃度が測定された。全体として、R406 の血液中濃度は血漿中濃度の約 2.5 倍であった。血液/血漿中濃度比は、100 mg と 200 mg、1 日目、4 日目及び 10 日目でおおむね一致していた。R406 の血液中濃度は、血漿中濃度と極めて類似した経時的推移を示し、血液及び血漿における薬物濃度は並行して低下した。

2.7.2.3.1.2.3 乳汁中への分布

R406 の乳汁中への分布は、ヒトでは評価されていない。ラットにおいて、乳汁中 R406 濃度は母動物の血漿中よりも高濃度であり、R406 の乳汁/血漿中濃度比は 5.5～9.9 倍であった（2.6.4.6.3）。

2.7.2.3.1.2.4 精液への分布

D4300-007 試験では、R788 を投与された白人健康男性被験者 6 例（定常状態で R788 150 mg を 1 日 1 回投与した 5 日目の投与 3 時間後に採取した精液試料）の精液中に、R788 の活性本体である R406 が少量検出された。精液中の R406 濃度は 46.6～105 ng/mL であり、試料あたりの総量は 107～525 ng であった。精液中に存在する R406 の最大量は約 2.4 μg であり、R788 の臨床用量 100 mg 1 日 2 回投与の 80000 分の 1 以下であることが示唆された。これは、R788 を投与された男性と適切な避妊をせずに性交を行い R406 に曝露された女性に対し臨床的に問題となるリスクをもたらすものではないと考えられる。

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

R406 は NADPH 存在下でマウス、ラット、サル及びヒトの肝ミクロソームで代謝され、CYP を介した代謝の関与が示唆されている。主代謝物である R529 は、トリメトキシフェニル環のパラ-O-脱メチル体である。この代謝に関与する主要なヒト CYP 分子種として CYP3A4 が同定された。また、*in vitro* 試験において R406 の N-グルクロン酸抱合体の生成には主にヒト UGT1A9 が関与することが観察された。

C788-014 試験では、外国人健康被験者を対象として[^{14}C]R788 を 150 mg（100 μCi）を単回経

ロ投与したとき、排泄物採取から 7～8 日後に十分な放射能が回収され、投与 48 時間後までに投与放射能の大部分が排泄された（表 2.7.2.3.1.3-1）。血漿中総放射能の大部分は R406 であり、ホスタマチニブはほとんど存在しなかった。血漿中に認められた R406 の代謝物はわずかであり、薬物由来物質の総曝露量の 10%を超える主要代謝物は認められなかった。血漿中に検出された微量代謝物は、R529 のグルクロン酸抱合体（M15）、R406 の N-グルクロン酸抱合体（M20）及び R529 の硫酸抱合体（M18）であった。

投与された放射能の約 20%が尿中に回収され、主に R406 の N-グルクロン酸抱合体として存在していた。残りの放射能（約 80%）は糞中に回収され、2 つの主要な代謝物として R406 及び 3,5-ベンゼンジオール体（R567）が認められた。R567 は、R529 が腸内細菌に代謝されることで生成すると推定される。ヒト糞中の代謝物プロファイルは、サルで認められた代謝物プロファイルと同様であった（2.6.4.5）。

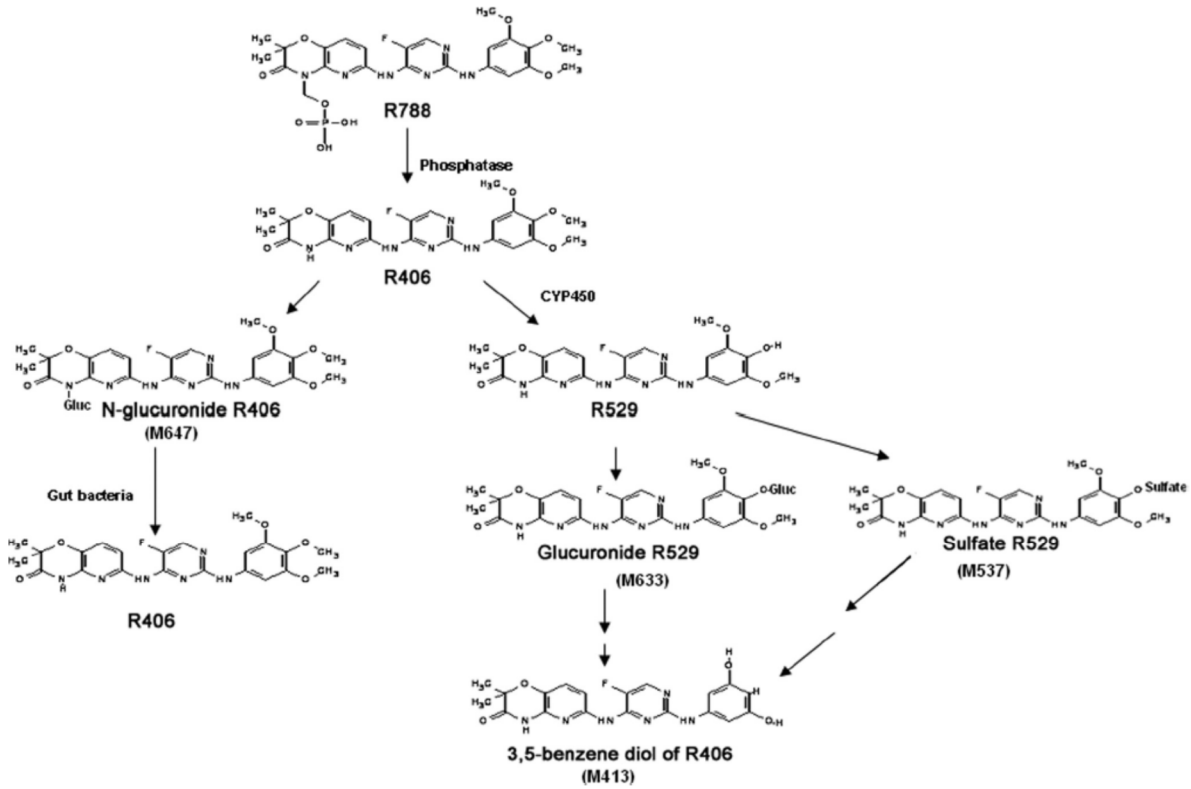
表 2.7.2.3.1.3-1　[^{14}C]R788 投与後の回収率（C788-014 試験）

	Total Recovery	Total Radioactivity in Feces	Total Radioactivity in Urine	R406 in Urine
% excreted	99.3	80.0	19.3	0.015

(Source: 5.3.3.1.4 Table 11-3)

D4300-027 試験では、外国人健康被験者を対象として[^{14}C] R406 100 µg を単回静脈内投与したときの R406 のクリアランスは 15.7 L/h（幾何平均値）、$t_{1/2}$ は 15.3 時間（幾何平均値）であった。

要約すると、R406 はヒトにおいて酸化とグルクロン酸抱合の両方を受けることが明らかとなった。血漿中には R406 以外に主要な代謝物は認められなかった。非臨床の代謝物検索結果と比較したところ、ヒト特異的な代謝物は認められなかった。R788 の主要なヒト代謝経路を図 2.7.2.3.1.3-1 に示す。



SCHEME 1. Proposed scheme of R788 metabolism in humans.

図 2.7.2.3.1.3-1　R788 の主要なヒト代謝経路 [1)]

R406 及び R406 の N-グルクロン酸抱合体の尿中への排泄は、健康被験者（日本人及び白人）並びに腎機能低下者及び肝機能低下者を対象とした 5 試験（C788-014（R406 のみ）、D4300-007、D4300-009、D4300-010 及び D4300-032）で評価された。健康被験者では、R406 の尿中への排泄は非常に少なかった（投与量の 0.1%未満）。ばらつきはあるものの、R406 の排泄量はおおむね投与量に比例して増加した。単回及び反復投与後の尿中には R406 の N-グルクロン酸抱合体が R406 と比較して多く排泄されており、健康被験者において投与量の約 5%～15%に相当した。単回及び反復投与後の R406 の N-グルクロン酸抱合体の平均排泄量は、ばらつきはあるものの、おおむね用量比例性を示した。

D4300-009 試験では、R406 の尿中排泄率はいずれの群においても投与量の 0.1%未満であり、ごくわずかであった。R406 の N-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は、腎機能の低下に伴って低下し、腎機能正常者群の平均排泄量は、中等度腎機能低下者群及び末期腎不全患者群のそれぞれ 1.94 及び 28.4 倍であった。

D4300-010 試験では、R406 の尿中排泄率はいずれの群においても投与量の 0.1%未満であり、ごくわずかであった。R406 の尿中への排泄量は非常に少なく、ばらつきがあることを考慮すると、中等度及び重度の肝機能低下者の腎クリアランスは、肝機能正常者及び軽度肝機能低下者と比較して高い傾向が認められた。R406 の N-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は、肝機能正常者と比較して軽度及び中等度肝機能低下者群でわずかに増加し（16%～18%）、重度肝機能低下者群では大幅に増加した（81%）。

2.7.2.3.1.4 用量比例性

健康被験者を対象として R788 を単回経口投与したとき、R406 の曝露は 50～300 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。また、健康被験者を対象に R788 を 1 日 2 回反復経口投与したとき、R406 の曝露は 50～300 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加したが、200 mg 1 日 2 回を超える用量では用量比以上の増加が認められた。

日本人健康被験者における R788 の用量比例性を表 2.7.2.3.1.4-1 に示す。日本人健康被験者を対象として、R788 を単回経口投与したとき、R406 の曝露は 50～200 mg の用量範囲でおおむね用量比例的に増加した。日本人健康被験者を対象として R788 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、R406 の曝露は用量比を上回る増加を示した。

表 2.7.2.3.1.4-1　R788 の用量比例性（日本人健康被験者）

Study	Dose	Dose Ratio	C_{max}	C_{max} Ratio	AUC	AUC Ratio
Single dose						
D4300-007	50 mg	—	163	—	2170	—
	100 mg	2.0	338	2.1	4150	1.9
	150 mg	3.0	626	3.8	5870	2.7
	200 mg	4.0	395	2.4	4430	2.0
D4300-032	100 mg	—	477	—	4640	—
	200 mg	2.0	955	2.0	8620	1.9
Steady-state (bid)						
D4300-007	50 mg	—	340	—	2570	—
	100 mg	2.0	615	1.8	4610	1.8
	200 mg	4.0	1730	5.1	14100	5.5
D4300-032	100 mg		709		5040	
	200 mg	2.0	2360	3.3	17100	3.4

C_{max}: maximum plasma drug concentration
AUC (single dose): area under the plasma concentration versus time curve from time zero to infinity
AUC (Steady-state): area under the plasma concentration versus time curve during one dosing interval
Geometric mean
(Source: 5.3.3.3.1, Table 9 and 13, and 5.3.3.3.2 Table 7 and 9)

2.7.2.3.1.5 反復投与後の累積

R788 50～160 mg を 1 日 2 回定常状態に到達するまで反復投与したときの R406 の曝露は、単回投与時と比較して約 2～3 倍増加した。定常状態における R406 の累積率は、D4300-007 試験で 6.5 倍の増加が認められたことを除き、1 日 2 回投与で 2～4 倍の範囲であった。

日本人健康被験者における R406 の累積率を表 2.7.2.3.1.5-1 に示す。D4300-007 試験の日本人被験者における 1 回 200 mg 1 日 2 回投与では、6.5 倍程度の高い累積率が認められた。これは異常値と考えられ、200 mg を反復経口投与したときの 10 日目の値は白人から予測される値に近かったものの、1 日目の値が低かったことから累積率が高くなった。この原因は不明であり、D4300-032 試験において日本人健康被験者に 200 mg 1 日 2 回投与したときの薬物動態を再度評価した。その結果、累積率は 3.5 倍であり、予測された値と一致していた。また、C788-003 試験で 250 mg 1 日 2 回投与した場合に認められた累積率（約 3.5～4 倍）と同様の値であった。

表 2.7.2.3.1.5-1　R406 の累積率（日本人健康被験者）

Study	Study Type	Dose	Accumulation Ratio
D4300-007	SAD/MAD	50 mg bid	2.39 (35.4)
		100 mg bid	2.22 (18.1)
		200 mg bid	6.55 (52.1)
D4300-032	J200	100 mg bid	2.06 (44.6)
		200 mg bid	3.54 (34.4)

Accumulation Ratio: Rac (AUC)
Geometric Mean (GCV(%))
(Source: 5.3.3.3.1, Table 13, and 5.3.3.3.2 Table 9)

2.7.2.3.2 患者における R788 の薬物動態

2.7.2.3.2.1 国内 ITP 患者における薬物動態

R788-1301 試験では、日本人 ITP 患者に R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中 R406 濃度が測定されている。R788 を 1 日 2 回投与したときの 2～24 週時における投与後 1～4 時間の血漿中 R406 濃度（幾何平均値、以下同様）は 652.686～955.269 ng/mL であり、100 mg 1 日 2 回及び 150 mg 1 日 2 回投与では、それぞれ 652.686～1305.423 ng/mL（投与 2～24 週）及び 670.368～1003.273 ng/mL（投与 6～24 週）であった。また、R788 100 mg を 1 日 2 回投与したときの 2 及び 6 週時における投与前の血漿中 R406 濃度は 383.860 及び 334.006 ng/mL であり、R788 150 mg を 1 日 2 回投与したときの 6 週時における投与前の血漿中 R406 濃度は 436.351 ng/mL であった。

2.7.2.3.2.2 海外 ITP 患者における薬物動態

C788-047 及び C788-048 試験では ITP 患者に R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中 R406 濃度が測定されている。R788 投与後の血漿中 R406 濃度は、C788-047 試験において 2 週時で 300～537 ng/mL、6 週時で 406～775 ng/mL 及び 24 週時で 361～1160 ng/mL（平均値）であり、C788-048 試験において 2 週時で 386～945 ng/mL、6 週時で 424～1700 ng/mL 及び 24 週時で 165～851 ng/mL（平均値）であった。

C788-049 試験では、2 ヵ月目の来院時、最長 9 時間まで医療機関に滞在した 12 例より薬物動態検体を採取した。ITP 患者に R788 150 mg 1 日 2 回反復投与したときの定常状態における R406 の曝露は約 11000 ng•h/mL であった。

また、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）における ITP 患者約 100 例における R406 の曝露を、採取した検体及び母集団薬物動態（PPK）解析により推定した（2.7.2.3.2.3）。

2.7.2.3.2.3 母集団薬物動態解析

2.7.2.3.2.3.1 健康被験者及び RA 患者における母集団薬物動態解析

健康被験者及び RA 患者を対象とした臨床試験のデータを用いて、PPK 解析を実施した（RIG-03-16）。本 PPK 解析の目的は、（1）健康被験者及び RA 患者を対象に、活性本体 R406 として測定した R788 の薬物動態を記述するモデルを構築すること、（2）R406 の薬物動態の個体間変動に及ぼす要因を明らかとすることであった。

データには、健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験 10 試験、RA 患者を対象とした第 II 相臨床試験 4 試験及び第 III 相臨床試験 3 試験に参加した 2413 例から得られた 17712 件の実測値が含まれていた。解析に含まれない臨床試験は、主に液剤又は R788 の初期製剤を使用した試

験、製剤開発を目的とした試験、他の薬剤がない場合に R788 を投与した被験者が非常に少ない試験、薬物動態用採血が未実施又は実施が限定的な試験、他の患者集団（がん等）を対象とした臨床試験である。

健康被験者及び RA 患者集団を対象に、R788（1 日 1 回又は 2 回投与）の 6 段階（50 mg（12 例）、100 mg（320 例）、150 mg（789 例）、200 mg（1852 例）、300 mg（99 例）、600 mg（52 例））の 1 日投与量が検討された。健康被験者及び RA 患者において R788 投与群の被験者背景（中央値）はそれぞれ年齢 18～87 歳（51 歳）、体重 35～165 kg（72 kg）、BMI 14.4～72.1 kg/m^2（26.6 kg/m^2）、CL_{CR} 8.67～418 mL/min（107 mL/min）であった。

NONMEM における非線形混合効果モデルを用いて、健康被験者及び RA 患者における R406 の薬物動態を記述する PPK モデルを構築した。健康被験者及び RA 患者における解析では、複数の共変量を評価し、それらが個人間の薬物動態パラメータ推定値の差に寄与するか評価した。共変量として、投与量、1 日投与量、患者集団（RA 又は健康被験者）、年齢、性別、CL_{CR}、腎機能、肝マーカー及び人種を評価した。

一次及びゼロ次吸収遅延（R788 の吸収及び R406 の生成を含む後期段階）と一次消失を同時に含む 2 コンパートメントモデルは、目的関数の最小値、診断プロット及びパラメータ推定値の精度に基づき、データに適切に適合した。構造モデルパラメータには、クリアランス、中心コンパートメントの分布容積（V2）、末梢コンパートメントの分布容積（V3）、コンパートメント間クリアランス（Q）、一次吸収速度定数（ka）、ゼロ次吸収期間（D1）、吸収ラグタイム（ALAG1）、相対的バイオアベイラビリティ（F1）が含まれた。F1 を除くすべてのパラメータを対数正規分布として仮定した。残差変動は、第 I 相臨床試験のデータについては比例誤差モデル、第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験のデータについては付加及び比例誤差モデルを組み合わせて記述するのが適切であった。最終の基本モデルにおける対象集団クリアランス、V2、V3、Q、ka 及び D1 の推定値は、それぞれ 19.7 L/h、326 L、215 L、35.9 L/h、1.32 h^{-1} 及び 0.419 h であった。単回投与の最高用量である 300 mg でバイオアベイラビリティが高くなる（50%）ことを考慮し、基本モデルを調整した。モデル安定性のため ALAG1 は 0.2 時間で固定された。薬物動態パラメータの個体間変動の推定値は、クリアランス、V2、V3、Q、ka、D1 及び ALAG1 でそれぞれ 42.2%、79.7%、39.5%、40.7%、59.7%、106%及び 53.2%であった。パラメータは良好な精度（%RSE10%未満）で推定された。

体重はクリアランスに対する有意な共変量であったが、体重及び患者集団は V2 に対する有意な共変量であった。体重に伴いクリアランス、V2 はともに増加した。体重の指数は、クリアランスで 0.662、V2 で 1.23 と推定され、アロメトリックスケーリング指数（それぞれ 0.75 と 1）とおおむね一致した。RA 患者ではクリアランスに変化はなかったが、RA 患者の V2 は健康被験者の V2 の約 3 倍であった。

クリアランス及び/又は V2 に対する共変量として体重及び患者集団を含めると、母集団最終モデルは 3000 ng/mL を超える濃度でわずかな偏りはあるものの、実測値によく適合した。母集団最終モデルにおける推定母集団パラメータは以下のとおりであった。

- $CL = 19.2*(WT/70)^{0.662}$ L/h
- $V2 = 163*(WT/70)^{1.23}*Y$ L

- V3 = 211 L
- Q = 34.7 L/h
- ka = 1.36 h^{-1}
- ALAG1 = 0.2 h (fixed)
- D1= 0.412 h
- F1 =1.32 for Dose=300 mg and 1 for all remaining doses
  where Y=2.88 for RA and 1 for healthy subjects.

母集団最終モデルから得られた薬物動態パラメータの個体間変動の推定値は、クリアランス、V2、V3、Q、ka、D1 及び ALAG1 でそれぞれ 39.7%、52.4%、39.9%、41.4%、60.2%、104%及び 51.7%であった。すべてのモデルパラメータを良好な精度で推定した（%RSE10%未満）。

以上をまとめると、R788 経口投与後の R406 の薬物動態は、ラグタイムと一次消失を伴う一次及びゼロ次吸収を同時に行う 2 コンパートメントモデルを用いて適切に記述された。クリアランスと V2 はともに体重と直線的に相関した。指数はそれぞれ 0.662 と 1.23 と推定された。R406 の相対的バイオアベイラビリティは、低用量と比較して最高用量の 300 mg で 32%高くなる。RA 患者における R406 の中央コンパートメントの分布容積は、健康被験者と比較して約 3 倍高いが、クリアランスは同程度であった。他の共変量は、母集団最終モデルにおいて臨床的にも統計的にも有意ではなかった。

2.7.2.3.2.3.2 ITP 患者における母集団薬物動態解析

ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）のデータを用いて、PPK 解析を実施した（RIG-04-16）。本解析の目的は、RA 患者及び ITP 患者において R788 の活性本体である R406 の薬物動態の類似性を検討することであった。海外第 III 相臨床試験 3 試験に参加し、R788 の 1 日投与量として 100～300 mg を投与された被験者 113 例（男 44 例、女 69 例）から得られた 330 件の実測値を解析に含めた。被験者背景（中央値）はそれぞれ年齢 20～88 歳（53 歳）、体重 47.2～204 kg（79 kg）、BMI17.3～72.7 kg/m^2（26.6 kg/m^2）、CL_{CR} 20.9～298 mL/min（109 mL/min）であった。

薬物動態の比較は、2 つの異なる手法を用いて評価した。1 つ目の手法では、健康被験者及び RA 患者を対象に構築された母集団最終モデル（2.7.2.3.2.3.1）に、ITP 患者データを組み込んだ上で再実行した。この手法による母集団パラメータ推定値は、健康被験者及び RA 患者データのみで得られた推定値と類似していた。これは、一般集団（2413 例）と比較して ITP 患者数が比較的少ないこと（113 例）を考慮すると予想される。個々の予測値は、実測値に近く、条件付き重み付き残差は ITP 患者における投与後の時間及び対象集団予測とともにランダムに分布しており、個体間変動パラメータにおける明らかな偏りは認められなかった。実測値の 90%以上が予測値の 5 及び 95 パーセンタイルの範囲内に収まり、モデルによる予測値と実測値は同等であり、ITP 患者における母集団最終モデルの予測可能性が確認された。

2 つ目の手法では、個体間変動を除き、すべてのモデルパラメータを対象集団値に固定した後、母集団最終モデルを ITP 患者データに当てはめた。前回の手法と同様に、個々の予測値は実測値と高い相関を示した。また、個々の被験者における経時的な実測値と予測値は、適切に予測された。

これらの結果から、ITP 患者と RA 患者において、R406 の薬物動態は同等であることが確認された。その後、健康被験者、RA 患者及び ITP 患者を組み込んだ母集団最終モデルを用いて曝露が推定され、曝露-安全性及び曝露-有効性解析を実施した（2.7.2.3.7）。

2.7.2.3.3 内因性要因

2.7.2.3.3.1 人種

本薬の薬物動態に関して、これまでに日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007）が実施されている。本薬 150 mg を単回経口投与し、その後 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、日本人における R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は白人と比較してやや高値を示したものの、健康被験者における R406 の薬物動態に大きな国内外差は認められなかった。

国内第 III 相臨床試験（R788-1301）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）にて、ITP 患者に対して R788 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回投与したときの血漿中 R406 濃度は、欧米人と比較して日本人においてやや高値を示したものの、日本人 ITP 患者及び欧米人 ITP 患者においておおむね重複していた（図 2.7.2.3.3.1-1 及び図 2.7.2.3.3.1-2）。さらに、投与 2、6 及び 24 週時における血漿中 R406 濃度の経時的推移を比較した結果、評価例数は限られているものの、日本人及び欧米人 ITP 患者でおおむね類似した範囲で推移した（表 2.7.2.3.3.1-1）。日本人及び欧米人 ITP 患者において R406 の薬物動態に大きな違いはないと考えられた。

なお、健康被験者と ITP 患者のいずれも、欧米人と比較して日本人で R406 の曝露がやや高値を示した理由は、主に日本人と欧米人の体重差によるものと考えられた。

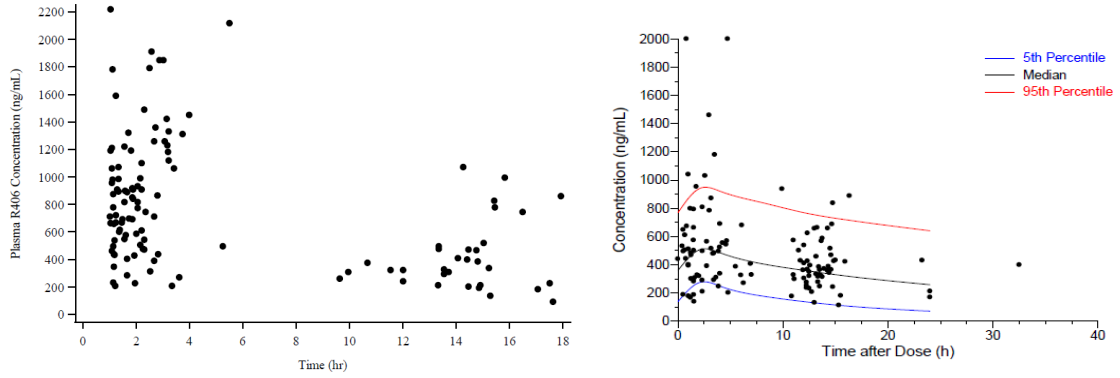


図 2.7.2.3.3.1-1　ITP 患者における血漿中 R406 濃度（R788 100 mg 1 日 2 回投与）

左図：日本人 ITP 患者、右図：欧米人 ITP 患者
●：実測値
黒線：健康被験者、RA 患者及び ITP 患者データを使用して構築した母集団最終モデルによる予測値の中央値
青線：健康被験者、RA 患者及び ITP 患者データを使用して構築した母集団最終モデルによる予測値の 5 パーセンタイル
赤線：健康被験者、RA 患者及び ITP 患者データを使用して構築した母集団最終モデルによる予測値の 95 パーセンタイル
(Source: 5.3.5.1.1 Figure 14.1.5.3.1 改編及び 5.3.3.5.2 Figure 5)

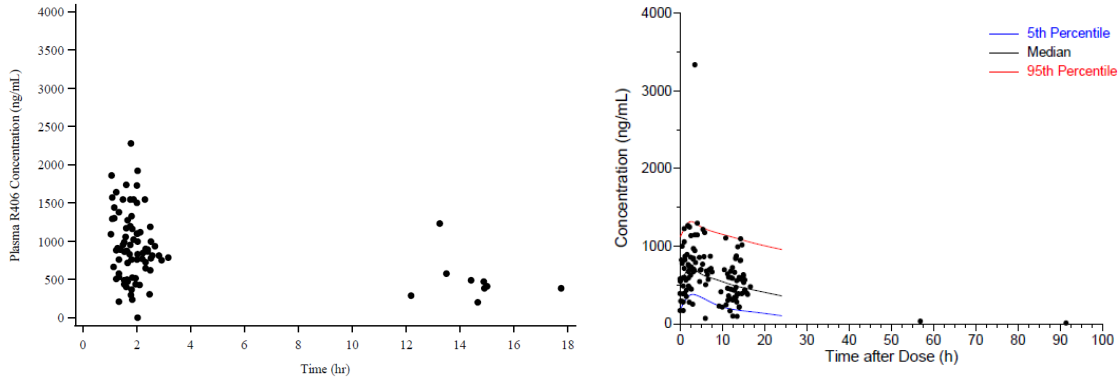


図 2.7.2.3.3.1-2　ITP 患者における血漿中 R406 濃度（R788 150 mg 1 日 2 回投与）

左図：日本人 ITP 患者、右図：欧米人 ITP 患者
●：実測値
黒線：健康被験者、RA 患者及び ITP 患者データを使用して構築した母集団最終モデルによる予測値の中央値
青線：健康被験者、RA 患者及び ITP 患者データを使用して構築した母集団最終モデルによる予測値の 5 パーセンタイル
赤線：健康被験者、RA 患者及び ITP 患者データを使用して構築した母集団最終モデルによる予測値の 95 パーセンタイル
(Source: 5.3.5.1.1 Figure 14.1.5.3.2 改編及び 5.3.3.5.2 Figure 5)

表 2.7.2.3.3.1-1　日本人及び欧米人 ITP 患者に R788 1 日 2 回投与時の血漿中 R406 濃度（ng/mL）の比較

試験	R788-1301 （日本人 ITP 患者）		C788-047 （欧米人 ITP 患者）		C788-048 （欧米人 ITP 患者）	
投与後経過時間	N	平均値 （最小値～最大値）	N	平均値 （最小値～最大値）	N	平均値 （最小値～最大値）
2 週時						
投与後 1 時間	16	914.7 （207～1780）	6	476.0 （167～798）	9	627.4 （178～2000）
投与後 2 時間	6	827.3 （405～1320）	6	333.8 （187～501）	7	513.9 （139～1030）
投与後 4 時間	0	—	13	536.5 （247～1180）	0	—
投与後 6 時間	0	—	4	347.5 （270～407）	2	945.0 （680～1210）
投与後 8 時間	2	285.5 （261～310）	1	329.0	1	937.0
投与後 12 時間	6	383.5 （307～493）	7	391.7 （131～657）	16	385.6 （233～624）
投与後 14 時間	14	488.8 （181～1070）	6	299.5 （0 ～687）	9	448.3 （181～888）
6 週時						
投与後 1 時間	13	1056.9 （211～2220）	8	774.9 （481～1220）	7	424.0 （165～774）
投与後 2 時間	5	784.6 （428～1280）	5	518.2 （273～808）	7	790.0 （345～1260）
投与後 4 時間	0	—	8	772.6 （247～2000）	3	1702.3 （840～3330）
投与後 6 時間	0	—	5	638.6 （65～1170）	1	859.0
投与後 8 時間	0	—	1	406.0	0	—
投与後 12 時間	7	452.1 （213～1230）	6	551.5 （275～868）	18	558.2 （207～1100）
投与後 14 時間	11	442.0 （92～780）	9	424.5 （0～1010）	10	480.1 （208～814）
24 週時						
投与後 1 時間	1	670.0	0	—	0	—
投与後 2 時間	6	838.5 （313～1850）	2	1156.0 （852～1460）	1	564.0
投与後 4 時間	1	787.0	2	493.0 （202～784）	1	690.0
投与後 6 時間	0	—	2	595.0 （498～692）	0	—
投与後 8 時間	0	—	0	—	0	—
投与後 12 時間	0	—	3	361.3 （236～550）	5	304.0 （91～411）
投与後 14 時間	0	—	1	658.0	2	850.5 （611～1090）

対象データ：100 mg 1 日 2 回投与及び 150 mg 1 日 2 回投与
投与後 1 時間：投与後 0.5 時間以上 1.5 時間未満、投与後 2 時間：投与後 1.5 時間以上 3 時間未満、
投与後 4 時間：投与後 3 時間以上 5 時間未満、投与後 6 時間：投与後 5 時間以上 7 時間未満、
投与後 8 時間：投与後 7 時間以上 10 時間未満、投与後 12 時間：投与後 10 時間以上 14 時間未満、
投与後 14 時間：投与後 14 時間以上
R788-1301 試験の 2 及び 6 週時には、被験者 1 例あたり 2 時点（投与前及び投与後）の薬物濃度データを示す
(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.5.2.1、5.3.5.1.2 Table 14.3.13 及び 5.3.5.1.3 Table 14.3.13)

黒人やヒスパニックなど、他の人種や民族集団を対象とした試験は実施されていない。PPK

解析では人種を共変量として含めた解析を実施したが、人種差に起因すると考えられる曝露の有意な変動は認められなかった。

2.7.2.3.3.2 年齢

R406 の薬物動態に及ぼす年齢の影響を評価する臨床試験は実施されていない。PPK 解析から、R406 への曝露に対する年齢の顕著な影響はないことが示されている。臨床試験では年齢に基づく用量調節はなかった。

2.7.2.3.3.3 腎機能

D4300-009 試験では、腎機能低下者における R406 の薬物動態を評価した。R406 は血漿蛋白結合率が高く（98.3%）、分布容積が大きい（256 L）肝代謝依存型の薬物に分類されることから、血漿蛋白量の減少が予想される腎機能の低下により R406 の非結合形分率が上昇した結果、R406 の非結合形薬物濃度は変わらずに総薬物濃度が低下したものと考えられた。腎機能障害は R406 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。また、PPK 解析においてクレアチニンクリアランスは有意な共変量として特定されておらず、D4300-009 試験結果と一致した。

2.7.2.3.3.4 肝機能

D4300-010 試験では、肝機能低下者における R406 の薬物動態を評価した。R406 は血漿蛋白結合率が高く（98.3%）、分布容積が大きい（256 L）肝代謝依存型の薬物に分類されることから、中等度の肝機能低下者では、肝障害に伴うアルブミンの生合成の低下により R406 の主要な結合蛋白質である血漿中アルブミン濃度が低下し、R406 の非結合形分率が上昇した結果、R406 の非結合形薬物濃度は変わらずに総薬物濃度が低下したものと考えられた。また、軽度の肝機能低下者において、R406 の非結合形薬物濃度は、肝機能が正常な被験者のばらつきの範囲内であった。軽度及び中等度の肝機能障害は R406 の薬物動態に臨床的に問題となる影響を及ぼさないと考えられた。

一方、重度の肝機能低下者では、非結合形 $AUC_{0-\infty}$（AUC_u）及び非結合形 C_{max}（$C_{max,u}$）は肝機能正常者の 1.7 及び 1.3 倍であった。本薬の忍容性が確認されている第 I 相臨床試験（C406-001、C788-001 及び C788-013）で認められた曝露は、重度肝機能低下者の曝露（D4300-010）及び重度肝機能低下を有する ITP 患者の曝露（C788-049 から推定、C_{max} 1053 ng/mL 及び AUC 18700 ng•h/mL）と比較して、それぞれ C_{max} 比 2.10～13.09 倍及び 1.16～7.24 倍、並びに AUC 比 1.41～11.17 倍及び 0.72～5.67 倍であった。

なお、第 II 相及び第 III 相臨床試験では重大な肝疾患を有する患者が除外されたため、この対象集団における臨床経験は限られている。

2.7.2.3.3.5 性別

男性と女性における R788 の薬物動態を比較するための特別な試験は実施されていない。

C788-013 試験では、同程度の数の男女を対象とし、性別による影響も解析した。外国人の健康男性及び女性被験者を対象として、R788 100 及び 300 mg 1 日 2 回 3.5 日間投与したときの、投与 4 日目における薬物動態パラメータを表 2.7.2.3.3.5-1 に示す。男性と比較して女性において AUC_{ss} がわずかに高いものの、体重で補正すると曝露は同程度であり、曝露の差は主に女性

の体重が軽いためであることを示している。

表 2.7.2.3.3.5-1　R406 の薬物動態パラメータ（C788-013 試験）

PK Parameter	R788 100 mg bid		R788 300 mg bid	
	Female (n=22)	Male (n=28)	Female (n=23)	Male (=29)
AUC_{ss} (ng•h/mL)	12900 (3580)	10600 (2350)	54300 (19200)	40600 (14600)
AUC_{ss}/Dose/Weight	8610 (2380)	8520 (1860)	11700 (3440)	10900 (3540)

Note: AUC_{ss} is over 24 hours
Average (SD)
(Source: 5.3.4.1.1, Table 11.4.1.1-2)

D4300-012 試験において R788 100 mg を 1 日 2 回投与したときの定常状態における R406 の血漿中 $C_{max,ss}$ 及び AUC_{ss} は、それぞれ 812 ng/mL 及び 5030 ng•h/mL（いずれも幾何平均値）であり、$t_{max,ss}$ は 1.50 時間（0.98～4.02 時間）（中央値、範囲）であった。これらの数値は、R788 100 mg を 1 日 2 回投与した臨床試験における健康男性被験者の値とおおむね一致している（表 2.7.2.3.3.5-2）。

表 2.7.2.3.3.5-2　R406 の薬物動態パラメータ（R788 100 mg 1 日 2 回投与）

Study	Population	C_{max} (ng/mL)	AUC_{ss} (ng•h/mL)
D4300-012	Females, Western	812 (37.8)	5030 (34.7)
D4300-007	Males, Japanese	615 (31.1[a])	4610 (31)
D4300-013	Males, Western	557 (29)	4400 (31.4)
D4300-014	Males, Western	984 (33.4)	7020 (36.6)
D4300-026	Males, Western	808 (26.3)	5930 (32.7)

Geometric mean (CV%)
a. GCV (%)
(Source: 5.3.3.4.4, Table 11.2.4, 5.3.3.3.1, Table 13, 5.3.3.4.5, Table 11.2.4, 5.3.3.4.6, Table 11.2.6, and 5.3.3.4.8, Table 11.2.6)

なお、臨床開発において、性別に基づく投与量の調節は実施しなかった。また、PPK 解析において、性別は有意な共変量として特定されなかった。

2.7.2.3.3.6 体重

男女における体重の評価については、2.7.2.3.3.5 で前述したとおり、薬物の曝露に対する体重の影響が示唆された。PPK 解析の結果、R406 の曝露に影響を及ぼす共変量として、体重が認められ、曝露は体重の増加とともに低下した。クリアランス及び分布容積と体重とを相関させる指数はそれぞれ 0.662 及び 1.23 であり、アロメトリックに基づきこれらのパラメータが変動する場合、理論的な指数である 0.75 及び 1 に近似した。PPK 解析に基づくと、定常状態における AUC は、50 kg 未満、50～90 kg 及び 90 kg 超の体重の被験者でそれぞれ 7232（3116～17177）、5183（1129～20413）及び 3936（1295～14950）ng•h/mL（中央値、範囲）であった。

体重間で曝露はおおむね重複しており、ITP 患者を対象とした臨床試験において、有効性及び忍容性に基づき用量調整を実施することから、体重に基づいた投与量調節は実施しなかった。

2.7.2.3.3.7 遺伝子多型

R406 の代謝酵素である CYP3A4 及び UGT1A9 には、その活性に影響を及ぼす、臨床的に意義のある遺伝子多型は報告されていない。P-gp についても、臨床的に意義のある遺伝子多型は報告されていない。さらに R406 は多代謝経路薬物であることから、代謝やトランスポーターの遺伝子多型に起因して民族的な薬物動態変化が生じる可能性は低い。

2.7.2.3.4 外因性要因

2.7.2.3.4.1 食事

D4300-019 試験において、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）製剤である R788 OFC-I 錠を用いて、R406 の薬物動態に及ぼす高脂肪/高カロリー食の影響が検討された。空腹時投与に対する食後投与の比（90%CI）は、$AUC_{0-\infty}$及び C_{max} でそれぞれ 123.26%（102.13%, 148.77%）及び 114.53%（88.68%, 147.91%）であり、本試験で認められた食事の影響はわずかであった。

2.7.2.3.4.2 アルコール

R788 の薬物動態に及ぼすアルコールの影響を検討した試験は実施されていない。

2.7.2.3.4.3 喫煙

喫煙又は他のニコチン含有製剤の使用が R788 の薬物動態に及ぼす影響を検討するための特別な試験は実施されていない。また、R406 は主に CYP3A4 及びグルクロン酸抱合体の生成により代謝されることから、CYP1A2 を誘導する喫煙は R406 の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.2.3.5 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験の結果、R406 は CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対し強い可逆的及び時間依存的阻害作用を示さなかった。一方、R406 は CYP3A に対して弱い可逆的阻害作用を示した。また、R406 は CYP3A を時間依存的に阻害することが明らかとなり、反復投与したときに R406 が CYP3A 基質の代謝を阻害する可能性が示唆された。R406 の N-グルクロン酸抱合体は、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A に対し可逆的阻害作用を示さなかった。また、R406 は UGT1A1 に対し強い阻害作用を示した。

新鮮ヒト肝細胞において、R406 は CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A の代謝活性を誘導しなかった。一方、R406 は CYP2C8 の代謝活性を誘導し、陽性対照であるリファンピシンの誘導倍率の 75%の誘導作用が認められた。

In vitro 試験において R406 は BCRP、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、P-gp、MRP2、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質輸送に対し顕著な阻害作用を示さなかった。一方、R406 は P-gp の基質であり、ホスタマチニブは P-gp に対し阻害作用を示した。また、ホスタマチニブ及び R406 は BCRP に対し阻害作用を示し、R406 は MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示した。

これらの *in vitro* 試験の結果に基づき、R788 の臨床薬物相互作用試験を実施した（2.7.2.3.5.1 及び 2.7.2.3.5.2）。

2.7.2.3.5.1 他剤が R406 の薬物動態に及ぼす影響

2.7.2.3.5.1.1 試験結果

他剤が R406 の薬物動態に及ぼす影響は以下のとおりである（表 2.7.2.3.5.1.1-1）。

- 強い CYP3A 阻害薬であるケトコナゾールは R406 の曝露を約 2 倍増加させたが、中程度の CYP3A 阻害薬であるベラパミルは R406 の曝露を約 1.4 倍に増加させた。これらの相互作用

の大きさから、R406 は感受性の高い CYP3A4 基質ではなかった。

- 様々な CYP の強い誘導薬であるリファンピシンは、R788 を単独投与した場合と比較して R406 の曝露を約 25%まで低下させた。
- 胃内 pH を上昇させる薬剤であるラニチジンは、R406 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。
- シンバスタチン及びロスバスタチンは R406 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表 2.7.2.3.5.1.1-1 他剤が R406 の薬物動態に及ぼす影響

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug	Dose of R788 [a]	Geometric Mean Ratio [b] (90% CI)	
			AUC [c]	C_{max}
Ketoconazole	200 mg q12h×3.5 d	80 mg	2.02 [d] (1.77, 2.30)	1.37 (1.23, 1.53)
Verapamil	80 mg q8hq8h×4d	150 mg	1.39 (1.08, 1.80)	1.06 (0.78, 1.44)
Rifampicin	600 mg q24hq24h×8d	150 mg	0.25 (0.19, 0.32)	0.41 (0.30, 0.56)
Ranitidine	150 mg single dose	150 mg	0.97 (0.80, 1.18)	0.98 (0.71, 1.34)
Rosuvastatin	20 mg single dose	100 mg bid	1.1 (1.04, 1.16)	1.13 (1.02, 1.25)
Simvastatin	40 mg single dose	100 mg bid	1.11 (1.01, 1.22)	1.11 (0.98, 1.27)

a Single dose unless otherwise noted.
b Ratio with/without co-administered drug.
c AUC = $AUC_{0-\infty}$.
d AUC = AUC_{ss}
q8h=every 8 h; q12h=every 12 h; q24h=every 24 h; d = days.
(Source: 5.3.3.1.2 Appendix 12 Table 12, 5.3.3.4.3 Table 10, 5.3.3.4.7 Table 8, 5.3.1.3.1, Table 18, and 5.3.3.4.9 Table 16 and 17)

2.7.2.3.5.1.2 考察

ヒト肝ミクロソームにおいて、R406 の代謝を担う主要な酵素は CYP3A4 である（パラ-O-脱メチル化）。さらに、ヒト肝ミクロソーム及び発現系ヒト UGT ミクロソーム（主に UGT1A9）の存在下において、R406 は *in vitro* で N-グルクロン酸抱合を受けることが認められた。

中程度の CYP3A 阻害薬（ベラパミル）及び強い CYP3A 阻害薬（ケトコナゾール）を用いた臨床試験の結果、R406 は感受性の高い CYP3A4 基質ではなく、ケトコナゾールとの併用投与により $AUC_{0-\infty}$が約 2 倍に増加するのみであることが示された。しかし、この増加は臨床的に問題となると考えられる。ベラパミルとの併用投与により CYP3A が中程度に阻害されると、R406 の $AUC_{0-\infty}$は約 40%増加した。強い誘導薬であるリファンピシンで CYP3A を誘導すると、臨床的に問題となる R406 の $AUC_{0-\infty}$の低下（約 75%）が認められた。ラニチジンによる胃内 pH の上昇は、R406 の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

In vitro 試験において、R406 は P-gp の基質であるが、ベラパミルとの併用により R406 の C_{max} に明らかな増加が認められなかった。C788-014 試験において、尿及び糞中の R406 の排泄量はそれぞれ投与量の 0.2%及び 11.6%であった（2.6.4.5.3）。糞中に排泄された R406 がすべて P-gp により胆汁排泄されたと仮定しても総クリアランスの 21.4%（11.6%/0.546[#1]/0.993[#2]、#1: バイオアベイラビリティ 54.6%、#2: マスバランス試験における総回収率 99.3%）であり、胆汁排泄は主要な排泄経路（総クリアランスの 25%以上）にはならない。また、本薬のバイオアベイラビリティは 54.6%であること（2.7.2.2.2.1.5）、ラット及びサルにおける胆汁中の代謝物検索では、いずれも R406 は検出されていないことから（2.6.4.5.3）、糞中に排泄された R406 は未吸収分であり、肝臓の P-gp により R406 が胆汁に排泄された可能性は低いと考えられる。したがって、一般に CYP3A 阻害薬の多くは P-gp 阻害薬であるものの、ベラパミルは R406 の消化管及び肝臓における初回通過効果にほとんど影響を及ぼさなかったことから、R788 と CYP3A 阻害薬を併用投与した臨床薬物相互作用試験において認められた曝露の増加は、主に CYP3A 阻

害作用によるものであり、R406 の薬物動態における P-gp の寄与は大きくないと考えられた。

以上より、他剤が R788 の薬物動態に及ぼす相互作用の結果から、投与に関して以下の事項が推奨される。

- R788 と強い CYP3A 阻害薬との併用投与時には、R788 の減量を考慮する必要があると考えられる。
- R788 投与時は強い CYP3A 誘導薬を投与しないことが望ましいと考えられる。
- 胃内 pH を変化させる薬物との併用投与には、R788 の用量調節は不要である。

2.7.2.3.5.2 R788 が他剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響

2.7.2.3.5.2.1 試験結果

R788 が他剤の薬物動態及び薬力学に及ぼす影響は以下のとおりである（2.7.2.3.5.2.2.1～2.7.2.3.5.2.2.6、表 2.7.2.3.5.2.1-1）。

- R788 はメトトレキサート及び 7-OH メトトレキサートの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられた。
- 感受性の高い選択的 CYP3A 基質であるミダゾラムに及ぼす R788 の影響から、R788 は弱い CYP3A 阻害薬であり、R788 と CYP3A 基質との臨床的に問題となる相互作用の可能性は低いと考えられる。
- R788 をシンバスタチンと併用投与したとき、シンバスタチン酸の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 66%及び 83%増加し、シンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 64%及び 113%増加した。
- R788 とエチニルエストラジオールとの間に相互作用が認められ、エチニルエストラジオール曝露がわずかに増加した。R788 とレボノルゲストレルの間に相互作用は認められないと考えられた。
- R788 はワルファリンの薬物動態及び薬力学に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。
- R788 は、主に CYP2C8 を介したピオグリタゾンの代謝に臨床的に問題となる影響を及ぼさず、生体内で CYP2C8 を誘導しないと考えられる。
- ジゴキシンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は R788 との併用によりそれぞれ 37%及び 70%増加した。この増加は、R788 が消化管の P-gp を阻害した結果、ジゴキシンの経口バイオアベイラビリティが増加したためと考えられる。
- ロスバスタチンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は R788 との併用により 96%及び 88%増加した。この曝露の増加は、R406 が BCRP を阻害した結果、ロスバスタチンの経口バイオアベイラビリティが増加したためと考えられる。

表 2.7.2.3.5.2.1-1 R788 が他剤の薬物動態に及ぼす影響

Co-administered Drug	Dose of Co-administered Drug [a]	Dose of R788	Analyte	Geometric Mean Ratio [b] (90% CI)	
				AUC [c]	C_{max}
Methotrexate	Varying [d]	100 mg q12h×5.5 d	Methotrexate	1.12 (0.90, 1.40)	1.01 (0.85, 1.20)
			7-OH methotrexate	1.06 (0.83, 1.36)	1.06 (0.82, 1.35)
Midazolam	7.5 mg	100 mg q12h×6.5 d	midazolam	1.23 (1.11, 1.37)	1.09 (0.95, 1.25)
Microgynon (Oral Contraceptive)	ethinyl estradiol 30 µg [e] levonorgestrel 150 µg [e]	100 mg q12h×20.5 d	ethinyl estradiol	1.28 (1.22, 1.36)	1.34 (1.26, 1.43)
			levonorgestrel	1.05 (0.98, 1.13)	0.97 (0.90, 1.04)
Warfarin	25 mg	100 mg q12h×13.5 d	R-warfarin	1.18 (1.13, 1.23)	1.02 (0.97, 1.08)
			S-warfarin	1.13 (1.07, 1.19)	0.99 (0.92, 1.06)
Pioglitazone	30 mg	100 mg q12h×8 d Pioglitazone	Pioglitazone	1.18 (1.08, 1.28)	0.83 (0.64, 1.07)
			hydroxyl-pioglitazone	0.90 (0.79, 1.02)	0.91 (0.79, 1.05)
Digoxin	0.25 mg q12h x 1d; then 0.25 mg q24h x 14d	100 mg q12h×7 d	digoxin	1.37 (1.30, 1.46)	1.70 (1.46, 1.98)
Rosuvastatin	20 mg	100 mg q12h×9 d	rosuvastatin	1.95 (1.77, 2.15)	1.88 (1.69, 2.09)
Simvastatin	40 mg	100 mg q12h×7 d	Simvastatin	1.64 (1.33, 2.02)	2.12 (1.64, 2.74)
			simvastatin acid	1.66 (1.46, 1.89)	1.83 (1.57, 2.13)

a Single dose unless otherwise noted.
b Ratio with/without co-administered drug.
c $AUC_{0-\infty}$ for midazolam, warfarin, pioglitazone, rosuvastatin, and simvastatin, AUC_{ss} for ethinyl estradiol, levonorgestrel and digoxin, and AUC_{0-48h} for methotrexate.
d Methotrexate doses were individualized (actual dose range 8 to 23 mg/week).
e Subjects were using Microgynon at least 3 months prior to study and continued on prescribed 28 day cycles throughout study period.
q12h = every 12 hours; q24h = every 24 h; d = days.
(Source: 5.3.3.4.1 Table11-3, 5.3.3.4.2 Table 11.4.7.1-2, 5.3.3.4.4 Table 8, 5.3.3.4.5 Table 8, 5.3.3.4.6 Table 10, 5.3.3.4.8 Table 8, and 5.3.3.4.9 Table 16 and 17)

2.7.2.3.5.2.2 考察

R788 を相互作用薬とした薬物相互作用試験では、100 mg 1 日 2 回投与（定常状態）が検討された。200 mg 以下の用量では用量に比例した曝露の増加が認められていることから、100 mg から 150 mg へ増量した際に曝露が 50%増加した場合でも、R788 が臨床にて薬物相互作用を引き起こす可能性には大きな影響を及ぼさないと考えられる。R788 が他剤の薬物動態に及ぼす最大の影響は、R788 とロスバスタチンを併用したときに認められた（AUC の 2 倍の増加）。薬物相互作用に関する静的モデル式（AUC 比=1+[I]/Ki）により、［I］が 50%増加しても、AUC 比は 2 倍から 2.5 倍に変化する程度である。したがって、添付文書に、100 mg 投与を利用した試験に関する薬物相互作用を基に記載するのが妥当であると考えられた。

相互作用薬として R788 と他の薬物との相互作用に基づき、投与に関して以下の事項が推奨される。

- R788 と P-gp 基質である薬物（ジゴキシン）又は BCRP 基質である薬物（ロスバスタチン及びシンバスタチン）を併用する場合には、これらの薬剤の減量を考慮する必要があると考えられる。
- R788 は、一部の CYP3A 基質（シンバスタチン）の曝露を増大させるが、他の基質（ミダゾラム又はエチニルエストラジオール）の曝露は増大させない。したがって、R788 とシンバスタチンを併用する場合は、この薬剤の減量を考慮する必要があると考えられる。
- R788 はメトトレキサート、ワルファリン及び CYP2C8 基質（ピオグリタゾン）の薬物動態を変化させない。

2.7.2.3.5.2.2.1 CYP3A 阻害

ヒト肝ミクロソームを用いて、R406 が CYP3A に対して機序に基づく阻害作用を示す可能性が検討された（N-935788-0035）。R406 はテストステロン及びミダゾラム代謝の両方を時間及び

用量依存的に阻害した。CYP3A 阻害の速度論パラメータ（K_I 1.0～2.3 μmol/L、k_{inact} 0.022～0.024 min^{-1}）より、R406 は *in vivo* において消失に主に CYP3A が寄与する化合物の曝露を増加させる可能性が示された。

R788 が CYP3A に影響を及ぼす可能性を評価するため、プローブ基質としてミダゾラムを選択した。1 日目及び 8 日目に、被験者にミダゾラム 7.5 mg を単回経口投与し、2 日目～7 日目に、被験者に R788 を 100 mg 1 日 2 回投与した。ミダゾラムと R788 を併用したときの、ミダゾラムの C_{max} 及び AUC_{0-24} はわずかに高く、AUC_{0-24} 及び C_{max} の比（90%CI）は、それぞれ 1.23（1.11, 1.37）、及び 1.09（95.25, 124.96）であった。この結果から、R788 は生体内における CYP3A の弱い阻害薬である。

エチニルエストラジオールは CYP3A4 の基質であり、他の複数の投与経路でも代謝される [2)]。エチニルエストラジオールとレボノルゲストレルを含む経口避妊薬である Microgynon® と R788 100 mg を 1 日 2 回 21 日間投与したときの薬物相互作用を検討した。Microgynon®単独投与と比較して Microgynon® 1 日 1 回及び R788 100 mg 1 日 2 回の併用投与したとき、エチニルエストラジオールの AUC_{ss} と $C_{max,ss}$ の比（90%CI）はそれぞれ 128.20%（121.06, 135.77）と 134.27%（126.07, 143.00）であった。また、レボノルゲストレルの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比（90%CI）はそれぞれ 105.08%（97.53, 113.21）及び 96.81%（90.43, 103.63）であり、レボノルゲストレルの薬物動態は影響を受けていなかった。ミダゾラムと同様に、エチニルエストラジオールへの影響はわずかであった。エチニルエストラジオールの消失には、R406 によって阻害される UGT1A1 も一部関わっていることから [3)]、これがエチニルエストラジオール曝露のわずかな増加に寄与した可能性がある。

シンバスタチン単独投与と比較して、シンバスタチンと R788 との併用投与したとき、シンバスタチン酸の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の比（90%CI）はそれぞれ 166.49%（146.21, 189.58）及び 182.83%（156.68, 213.34）であった。また、シンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の比（90%CI）はそれぞれ 164.11%（133.06, 202.40）及び 212.54%（164.71, 274.26）であった。シンバスタチンは、ホスタマチニブ及び R406 によって阻害される BCRP の基質にもなることから [4)]、この相互作用は、主代謝経路である CYP3A の阻害（2.6.4.5.4）及び BCRP 阻害によるものと考えられる。

これらの結果から、R788 との併用投与は、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の場合と同様に、一部の CYP3A 基質の曝露を増大させる可能性がある。

2.7.2.3.5.2.2.2 CYP2C8 誘導

R406（3 及び 10 μmol/L）は、ヒト培養肝細胞において、リファンピシンで認められた CYP2C8 活性の誘導倍率の 75%の誘導作用を示した。この結果に基づき、R788 がピオグリタゾンの代謝を誘導する可能性を検討した。ピオグリタゾンは、CYP2C8 により主要活性代謝物であるヒドロキシピオグリタゾン（M-IV）へ変換されることから、ピオグリタゾンをプローブ基質として選択した。

R788 と併用投与したとき、ピオグリタゾン及び M-IV の C_{max} はわずかに低下した。ピオグリタゾン及び M-IV の t_{max} は R788 投与の影響を受けなかった。ピオグリタゾンの $AUC_{0-\infty}$ は約 18%増加したが、M-IV の AUC_{0-t} は約 10%低下した。R788 と併用投与したときの M-IV の t_{max} 並びに M-IV 及び未変化体の曝露（C_{max} 及び AUC_{0-t}）の比に変化がなかったことから、R788 の併用

投与はCYP2C8を介したピオグリタゾンのM-IVへの代謝を誘導しないと考えられた。

*in vitro*試験において誘導作用が認められたR406濃度と比較して、臨床用量におけるR406の血漿中濃度が低かったことから、*in vivo*での誘導作用が認められなかったと考えられる。投与群間の差が比較的小さく、各被験者のばらつきが大きいことを考慮すると、本試験で認められた投与群間の差が臨床的に問題となる可能性は低いと考えられる。

以上より、R788はCYP2C8に対して臨床的に意義のある誘導作用を示さないと考えられた。

2.7.2.3.5.2.2.3 UGT1A1 阻害

UGT1A1 を介したビリルビンのグルクロン酸抱合に対する R406 の阻害作用を検討するため、*in vitro* 試験（N-935788-0019）が実施された。R406 は UGT1A1 に対し強い阻害作用を示し、ヒト肝ミクロソーム及び UGT1A1 発現系ミクロソームにおける IC_{50} 値はそれぞれ 0.5 及び 0.4 µmol/L であった。

しかし、非抱合型ビリルビン（UGT1A1 の内因性基質）の血漿中濃度のわずかな増加が少数の患者で観察されたのみであったことから、UGT1A1 の阻害を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられる。ヒトで生成した R406 の主な N-グルクロン酸抱合体は、いずれのヒト CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかった。UGT1A1 基質の薬物動態に及ぼす R788 併用投与の影響を検討するための臨床薬物相互作用試験は実施されていない。

2.7.2.3.5.2.2.4 BCRP 阻害

膜ベシクルを用いた *in vitro* 試験（[redacted]203039）において、ホスタマチニブ及び R406 は排出トランスポーターである BCRP の基質ではないが、BCRP に対し阻害作用を示すことが確認された。ホスタマチニブ及び R406 の BCRP に対する IC_{50} 値はそれぞれ 0.050 及び 0.031 µmol/L であった。

BCRP 基質の薬物動態に及ぼす R788 の影響は D4300-039 試験で検討した。ロスバスタチン単独投与と比較して、ロスバスタチンと R788 100 mg 1 日 2 回を併用投与したとき、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} の比（90%CI）はそれぞれ 195.55%（177.62, 215.29）及び 188.43%（169.39, 209.62）であった。この曝露の増加は、ホスタマチニブ及び R406 が消化管の BCRP を阻害したことによりロスバスタチンの吸収率が増加したことに起因すると考えられる。

シンバスタチンは BCRP の基質となる [4]。シンバスタチンと R788 を併用投与したときに認められたシンバスタチン及びシンバスタチン酸の曝露の増加は、主代謝経路である CYP3A の阻害及び BCRP 阻害によるものと考えられる（2.7.2.3.5.2.2.1）。

R788 との併用投与は、ロスバスタチン（BCRP 基質）及びシンバスタチン（CYP3A 基質及び BCRP 基質）の曝露を増加させる可能性がある。

2.7.2.3.5.2.2.5 P-gp 阻害

Caco-2 細胞単層膜を用いた試験（[redacted]203037）では、ホスタマチニブは排出トランスポーターである P-gp に対し阻害作用を示し、IC_{50} は 3.2 µmol/L であることが示された。本試験において、R406 は P-gp の基質であるが、P-gp に対し阻害作用を示さなかった。

P-gp 基質の薬物動態に及ぼす R788 の影響を検討するため、D4300-026 試験を実施した。ジゴキシン単独投与と比較してジゴキシンと R788 を併用投与したとき、ジゴキシンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ の比（90%CI）はそれぞれ 137.39%（129.61, 145.64）及び 169.88%（145.76, 197.98）で

あった。この曝露の増加は、ホスタマチニブが消化管の P-gp を阻害したことによりジゴキシンの経口バイオアベイラビリティが増加したことに起因すると考えられる。ジゴキシン曝露の増加に伴い、投与後 24 時間にわたるジゴキシンの尿中排泄量が 34%増加した。ジゴキシンの腎クリアランスは投与群間で同程度であったことから、定常状態におけるジゴキシンの見かけの経口クリアランスの低下は、ジゴキシンのバイオアベイラビリティの増加のみに起因することが示唆された。

R788 との併用投与はジゴキシン（P-gp 基質）の曝露を増加させる可能性がある。

2.7.2.3.5.2.2.6 MATE2-K 阻害

In vitro 試験において、R406 は MATE1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示したことから、「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け薬生薬審発 0723 第 4 号）[5)]に基づき、典型基質であるメトホルミン輸送の阻害に対する R 値を算出した結果、MATE2-K 阻害のみカットオフ基準を超える結果が得られた。

日米の DDI ガイドライン/ガイダンス、審査報告書、インタビューフォーム及び公表論文をもとに、MATE2-K の基質となる薬剤を抽出し、国内外第 III 相臨床試験における MATE2-K 基質併用例の安全性情報及び海外安全性情報より、本薬と MATE2-K 基質併用時の安全性を評価した。

表 2.7.2.3.5.2.2.6-1　MATE2-K 基質一覧

引用元	薬剤名
DDI ガイドライン/ガイダンス [5), 6)]	メトホルミン
審査報告書及びインタビューフォーム [7) - 16)]	バリシチニブ、ミロガバリン、リスデキサンフェタミン [a]、グリコピロニウム、トラスツズマブ デルクステカン [b]、ソフピロニウム、ラミブジン、レレバクタム、イメグリミン、ラスミジタン [c]
公表論文 [17)-20)]	シメチジン、プロカインアミド、トポテカン、アシクロビル、ガンシクロビル、セファレキシン、セフラジン、フェキソフェナジン、オキサリプラチン、シスプラチン、ダビガトラン、バレニクリン

a 活性本体である *d*-アンフェタミンが MATE2-K の基質となる
b トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）から遊離した MAAA-1181a が MATE2-K の基質となる
c ラスミジタンのケトン還元体である M8 が MATE2-K の基質となる

海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）の R788 群における MATE2-K 基質併用例を表 2.7.2.3.5.2.2.6-2 に示す。

表 2.7.2.3.5.2.2.6-2　MATE2-K 基質併用例数（海外第 III 相臨床試験）

試験	C788-047 及び C788-048 （プラセボ対照期）	C788-047、C788-048 及び C788-049 （R788 投与期）
投与群	R788 群	R788 群
合計	101	146
MATE2-K 基質併用例	9	22
メトホルミン併用例	7	11
アシクロビル [a] 併用例	2	7
セファレキシン併用例	0	3
フェキソフェナジン併用例	0	2
MATE2-K 基質非併用例	92	124
メトホルミン非併用例	94	135

一回でも MATE2-K 基質を併用した被験者を MATE2-K 基質併用例とした
a) アシクロビルのプロドラッグであるバラシクロビル併用例も含む

海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）において、R788 投与後に発現した有害事象のうち、プラセボ対照期の MATE2-K 基質併用例 13 例のうち MATE2-K 基質併用被験者 2 例以上において認められた有害事象、及び R788 投与期の MATE2-K 基質併用例 22 例のうち 3 例以上において認められた有害事象を抽出した（表 2.7.2.6-4 及び表 2.7.2.6-5）。その結果、MATE2-K 基質を併用した被験者は少なくデータは限られるものの、有害事象の発現頻度及び程度について、MATE2-K 基質併用の有無で明らかな差は認められなかった。

日米の DDI ガイドライン/ガイダンスにおいて MATE2-K の典型基質としてメトホルミンのみが記載されていることから、メトホルミン関連の有害事象に着目した。メトホルミンの国内添付文書には、重大な副作用として乳酸アシドーシス、低血糖、肝機能障害、黄疸及び横紋筋融解症が、発現頻度が 15%以上である副作用として下痢及び悪心が記載されている [21]。また、低血糖の症状としては、脱力感、高度の空腹感、発汗、熱感、動悸、頭痛が挙げられる。そこで、本薬とメトホルミンを併用時の安全性に及ぼす影響を考察するため、R788 投与後に発現した有害事象のうち、メトホルミンの曝露増加に関連すると考えられる有害事象を抽出した。その結果、メトホルミンを併用した被験者は少なくデータは限られるものの、R788 群におけるメトホルミン併用及び非併用時の有害事象の発現頻度及びその程度に明らかな差は認められなかった。また、メトホルミンに起因すると考えられる重大な副作用は認められなかった（表 2.7.2.6-6 及び表 2.7.2.6-7）。アシクロビル、セファレキシン及びフェキソフェナジンの併用被験者においても、本薬との併用に起因して MATE2-K 基質の添付文書に記載されている重大な副作用の発現が助長する懸念はなかった。

海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 試験及び C788-049 試験）において、R788 群での腎機能に関連する臨床検査値（BUN 及びクレアチニン）の変動について検討した。BUN について、本薬投与前（Day 1）からの実測値の推移は MATE2-K 基質併用・非併用時において大きな差は認められなかった（表 2.7.2.6-8 及び表 2.7.2.6-9）。また、クレアチニンについても、本薬投与前（Day 1）からの実測値の推移は MATE2-K 基質併用・非併用時において同程度であった（表 2.7.2.6-10 及び表 2.7.2.6-11）。本薬との併用により MATE2-K 基質であるメトホルミンの血中濃度が上昇した場合には、メトホルミンの血糖降下作用は増強されると考えられる。これより、R406 の MATE2-K 阻害作用に伴う血糖降下作用の変化を考察するため、R788 群での血糖値の変動について検討した。本薬投与前（Day 1）からの実測値の推移について、メト

ホルミン併用による血糖値の低下は認められなかった（表 2.7.2.6-12 及び表 2.7.2.6-13）。また、R788 とメトホルミンを併用した被験者における有害事象として低血糖は報告されていない。

R788-1301 試験にて R788 を投与された 33 例（第 I 期 R788 群 22 例、第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例）において、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日のデータカットオフ時点までに、R788 と MATE2-K 基質を併用している被験者は 5 例認められた（メトホルミン 2 例、フェキソフェナジン 3 例、ミロガバリン 1 例、アシクロビル 1 例）。これら被験者において発現した有害事象は軽度又は中等度のみであり、多くの有害事象は R788 と MATE2-K 基質を併用期間中に回復又は軽快していた。また、本薬との併用に起因して MATE2-K 基質の添付文書に記載されている重大な副作用の発現が助長される懸念はなかった。

臨床検査値の変動について、MATE2-K 基質併用開始以降に BUN 及び血中クレアチニンが上昇し基準値上限を超えた被験者が 1 例認められたものの、両検査値の上昇はそれぞれ独立した一過性の上昇であり、R788 の投与を継続しても両検査値の上昇傾向は認められなかったことから、いずれの被験者も明らかな腎機能低下は示唆されなかった。さらに、R788 とメトホルミンを併用した被験者において、血糖値の低下は認められなかった。

海外市販後の自発報告及び ITP 患者を対象とした海外臨床試験（C788-049）において、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに報告された SAE（海外市販後の自発報告 770 件、海外臨床試験の報告 18 件）を対象に MATE2-K 基質併用の安全性を調査した。その結果、MATE2-K 基質併用は市販後自発報告で 50 件認められ、その内訳はメトホルミン 39 件、アシクロビル 8 件、フェキソフェナジン 8 件、バラシクロビル 1 件、バルガンシクロビル 1 件、ダビガドラン 1 件であった（MATE2-K 基質を重複して併用した患者を含む）（表 2.7.2.3.5.2.2.6-3）。認められた SAE のうち、併用された MATE2-K 基質の曝露増加に起因する可能性のある事象として、メトホルミン併用例（[redacted]）における「血中ブドウ糖減少」が挙げられ、本薬の投与開始から約 2 ヵ月 18 日後に発現していた。この事象は[redacted]自発報告であり、血糖値等の検査結果や有害事象の処置内容、本薬とメトホルミンの併用期間や発現タイミング等に関する詳細は不明である。当該患者はインスリン製剤（速効型インスリン製剤及び中間型インスリン製剤）を併用しており、血糖値低下への影響が示唆されること、及び事象の発現後も本薬の投与は変更されておらず、本薬と事象発現との関連性を示す情報はないことから、本薬との因果関係は関連なしと判断した。入手した情報に限りはあるものの、R788 と MATE2-K 基質の併用に起因する明らかな安全性上の懸念は認められないと考えられた。

表 2.7.2.3.5.2.2.6-3　MATE2-K 基質併用例における SAE 報告

No.	当社情報入手日	事象名（PT）	併用された MATE2-K 基質
[redacted]	20[redacted]	気道感染	フェキソフェナジン
[redacted]	20[redacted]	血中ブドウ糖減少	メトホルミン
		筋力低下	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン、アシクロビル
[redacted]	20[redacted]	血小板数減少	メトホルミン
		交通事故	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	肺炎	バラシクロビル[a]
[redacted]	20[redacted]	血腫	フェキソフェナジン
		血小板数減少	フェキソフェナジン
[redacted]	20[redacted]	蜂巣炎	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	入院	バルガンシクロビル[b]
[redacted]	20[redacted]	髄膜炎	アシクロビル
[redacted]	20[redacted]	肺塞栓症	メトホルミン
		COVID-19	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン、アシクロビル
		肺炎	メトホルミン、アシクロビル
		白血球数減少	メトホルミン、アシクロビル
[redacted]	20[redacted]	免疫応答低下	メトホルミン
		胃出血	メトホルミン
		ヘマトクリット減少	メトホルミン
		ヘモグロビン減少	メトホルミン
		血小板数減少	メトホルミン
		副鼻腔炎	メトホルミン
		ワクチン接種合併症	メトホルミン
		胃障害	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	骨髄炎	アシクロビル
[redacted]	20[redacted]	胃障害	ダビガトラン
[redacted]	20[redacted]	肺炎	アシクロビル
[redacted]	20[redacted]	下痢	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	アシクロビル
[redacted]	20[redacted]	血小板数減少	フェキソフェナジン
[redacted]	20[redacted]	蜂巣炎	メトホルミン
		白血球数減少	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	心肺停止	メトホルミン、フェキソフェナジン
		血小板数	メトホルミン、フェキソフェナジン
		肺炎	メトホルミン、フェキソフェナジン
		COVID-19	メトホルミン、フェキソフェナジン
[redacted]	20[redacted]	無力症	メトホルミン
		嗜眠	メトホルミン
		血小板数減少	メトホルミン
		失神寸前の状態	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	死亡	メトホルミン
[redacted]	20[redacted]	痙攣発作	メトホルミン
		一過性脳虚血発作	メトホルミン
		クロストリジウム・ディフィシレ感染	メトホルミン

a アシクロビルのプロドラッグ
b ガンシクロビルのプロドラッグ

以上より、R788 と MATE2-K 基質を併用した被験者の安全性に関する懸念は認められず、

R788 が MATE2-K 基質の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.6 薬力学

2.7.2.3.6.1 薬物動態/薬力学

In vivo で Syk シグナル伝達を阻害するのに必要な R406 濃度を、C406-001 試験のバイオマーカーを用いて評価した。本試験では、健康被験者に R406 80～600 mg を単回経口投与及び 100～300 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの R406 の薬物動態が得られた。さらに、*ex vivo* で抗 IgE 刺激後の末梢血好塩基球の活性化を測定するバイオマーカーアッセイを開発し薬力学を評価した。好塩基球は活性化（Syk 依存的経路）によって脱顆粒するが、これは CD63 の発現量の増加と同時に起こる。投与前の試料を標準として、R406 投与後に得られた血液検体中の $CD63^+$好塩基球の割合を測定することは、Syk シグナル伝達経路に対する R406 の阻害作用の指標となる。この薬力学的効果は対応する時点での R406 の血漿中濃度と関連していた。

シグモイド E_{max} モデルを用いて、R406 の薬物濃度と薬力学を記述するモデルを構築した。薬力学効果の 50%低下をもたらす R406 血漿中濃度は 496±42.2 ng/mL（約 1.06 µmol/L）であった。これは 1 日あたりの AUC として約 12000 ng•h/mL（約 496 ng/mL×24h）に相当する。

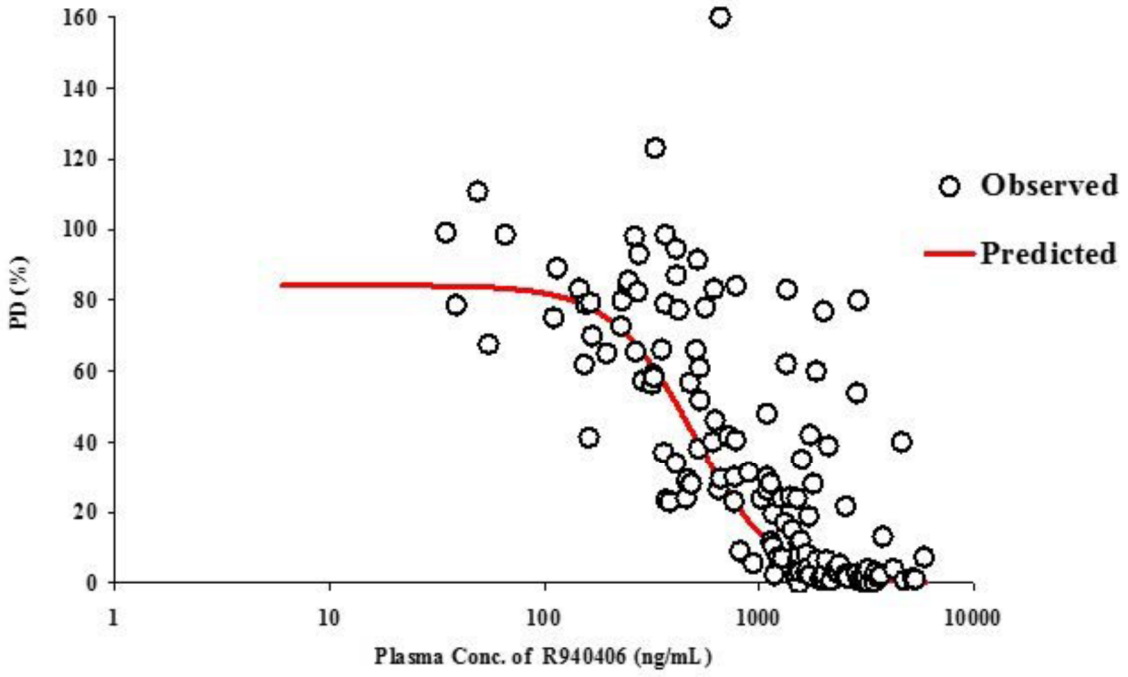
持続性/慢性 ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）では、100～150 mg、1 日 2 回の用法・用量にて、血小板数の増加効果及びそれに伴う出血症状の減少が認められた。R788 100 mg 1 日 2 回を反復経口投与したときの薬物動態を評価した複数の臨床試験において、この投与量での R406 の AUC は、1 回の投与間隔あたり 4400～7020 ng•h/mL の範囲であり、1 日あたりの AUC は 8800～約 14000 ng•h/mL であった（表 2.7.2.3.6.1-1）。C788-049 試験において、持続性/慢性 ITP 患者を対象に R788 150 mg 1 日 2 回を反復経口投与したとき、R406 の $AUC_{0\text{-}12}$ は 5450±2210 ng•h/mL であり、定常状態における 1 日あたりの AUC は約 11000 ng•h/mL であることが示唆された。健康被験者、RA 患者及び ITP 患者のデータを使用して構築した母集団最終モデルにより推定された定常状態における 1 日あたりの AUC（$DAUC_{ss}$）は 100 mg 1 日 2 回投与で 10232 ng•h/mL、150 mg 1 日 2 回投与で 15101 ng•h/mL であった。これらの AUC はバイオマーカーの結果と一致しており、1 日あたりの AUC として約 12000 ng•h/mL を維持することは、臨床において Syk 誘発性シグナル伝達の有意な抑制と関連し、R788 の有効性につながる可能性があることを示唆している。

以上より、薬力学バイオマーカーデータ及び臨床的有効性の結果は、100 mg 1 日 2 回以上を投与したときの R788 の有効性を支持するものである。

表 2.7.2.3.6.1-1　R406 の薬物動態パラメータ

Study	Formulation[a]	Population	N	Day of Sampling	Summary Statistic[b]		
					T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{ss}[c] (ng•h/mL)
C788-004	Suspension	RA	12	Day 7	1.5 (0.5-2.0)	721 (31)	4698 (35)
C788-013	Tablet	Healthy subjects	50	Day 4	2.3 (0.8-6.3)	752 (29)	11200[d] (27)
C788-018	Tablet	Healthy subjects	15	Day 7	3.0 (1.0-8.0)	762 (36.7)	13247[d,e] (39.9)
D4300-007	Tablet	Japanese healthy subjects	6	Day 7	2.0 (1.5-4.0)	615 (31.1[f])	4610 (31.0)
D4300-012	Tablet	Healthy subjects (females)	27	Day 21	1.5 (1.0-4.0)	812 (37.8)	5020 (34.7)
D4300-013	Tablet	Healthy subjects	14	Day 7	2.2 (1.0-4.0)	557 (29.0)	4400 (31.4)
D4300-014	Tablet	Healthy subjects	13	Day 7	1.6 (1.0-3.0)	984 (33.4)	7020 (36.6)
D4300-026	Tablet	Healthy subjects	20	Day 7	1.7 (1.0-4.1)	808 (26.3)	5930 (32.7)
D4300-032	Tablet	Japanese healthy subjects	12	Day 7	1.5 (0.5-4.0)	709 (41.6[f])	5040 (31.9)

a Suspension=[redacted]; Tablets =disodium salt, dose is expressed as free acid.
b T_{max} : median (range); C_{max} and AUC_{ss} : geometric mean (CV%)
c AUC_{ss} = AUC over dosing interval at steady-state (12 h for bid or 24 h for qd) unless otherwise noted.
d AUC_{ss} = AUC during steady-state over 24 h period
e Arithmetic mean.
f GCV(%)
(Source: 5.3.3.4.1 Appendix 1 Table A-16, 5.3.4.1.1 Appendices Table A-6, 5.3.3.4.2 Table 14.2.1-3, 5.3.3.3.1 Table 11.2.1.11, 5.3.3.4.4 Table 11.2.4, 5.3.3.4.5 Table 11.2.4, 5.3.3.4.6 Table 11.2.6, 5.3.3.4.8 Table 11.2.6, and 5.3.3.3.2 Table 9)



(Source: 5.3.3.1.1 Appendix Figure 1)

図 2.7.2.3.6.1-1　血漿中 R406 濃度と CD63+好塩基球変化率との相関

C406-001 試験では、血小板コラーゲン誘発性及び ADP 誘導凝集も同様に検討され、R406 の最高濃度でも血小板機能に対する有害作用は認められなかった。また、機序は明らかではないが、R406 により CD14、$CD45^{+}$（$CD14^{+}$）を有する単球が減少するという結果も認められた。

C788-003 試験では、R788 250 mg を 14 日間以上反復経口投与した結果、末梢血中の単球が一過性に減少した。しかし、R788 は単球受容体（CD14、CD32 及び CD64）の発現にも好中球細

胞表面マーカーCD11b にも影響しなかったことから、Syk の抑制は健康被験者におけるこれらの免疫細胞の表現型/機能状態を妨げないことが示された。

2.7.2.3.6.2 QT 間隔に及ぼす影響

C788-013 試験は、標準的な試験デザインを用いて、R788 100 及び 300 mg 1 日 2 回、3.5 日間投与で実施された。2 用量での QTcF の反応はほぼ同一であった。観察期の後半では、300 mg 群の QTcF 平均値がわずかに高かった。投与後のいずれの時点についても、両用量とも、95%片側 CI の上限は 10 ms を下回った。QTcF の所見は、副次的 QT 補正パラメータである QTcB 及び QTci の所見とほぼ同一である。治療間の性別による比較から、R788 は女性で QTcF に臨床的に問題となる影響を及ぼさないことが示唆された。

プラセボで補正した QTcF の変化量と R406 の血漿中濃度との関連性を評価した。プラセボ群における時間を一致させたベースラインからの平均変化を、2 種類の実薬群の QTcF の個別被験者の変化量から差し引いた値とし、これらのデータを血漿中濃度データと一致させた。これらのデータについて反復測定回帰を行った結果、傾きは−0.830（p=0.51）であった。その結果、プラセボ補正したベースラインからの QTcF の変化量と対数血中濃度との間に有意な関連性は認められなかった。このモデルの線形性の欠如を、log 濃度二乗条件を加えて評価した結果、二乗条件に対して p=0.66 となった。したがって、線形適合が適切であると考えられた。

R788 が心室再分極に有意な影響を及ぼさないことを示す強力かつ一貫した結果が得られ、本試験は、ICH E14 ガイドライン [22)]における QT 延長作用陰性の基準を満たしていた。

2.7.2.3.7 母集団薬物動態/薬力学

活性本体 R406 として測定した R788 の曝露と、有効性及び安全性評価項目との関係を探索的に検討し、選択した共変量が曝露-安全性及び曝露-有効性の関係に及ぼす影響を評価するため、母集団薬物動態/薬力学（PPK/PD）解析が実施された（RIG-05-16）。

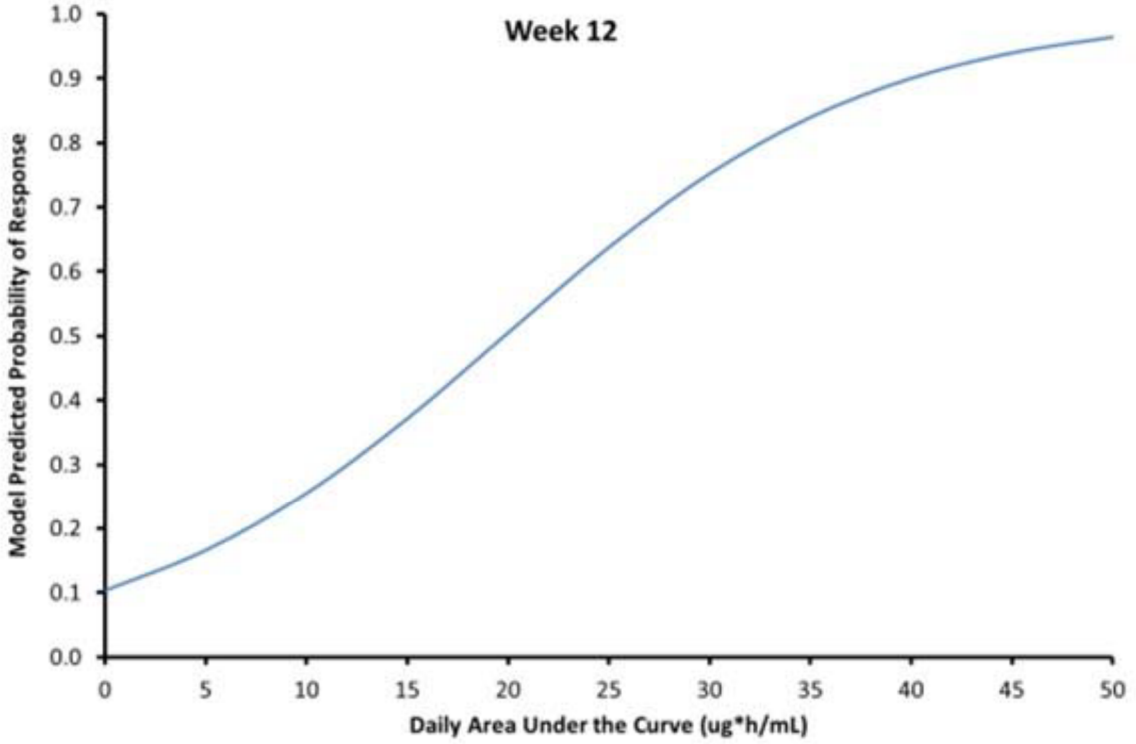
2.7.2.3.7.1 曝露-有効性

曝露-有効性解析は、ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）のデータに基づいて行った。有効性変数は、12 週時、14～24 週時及び 24 週時の血小板数とされた。プラセボを投与された 27 例及び R788 を投与された 52 例（1 日 200 mg（100 mg 1 日 2 回）又は 300 mg（150 mg 1 日 2 回））の計 79 例（男性 30 例、女性 49 例）を 12 週時の解析に含めた。年齢及び体重の中央値（範囲）は、それぞれ 53.0 歳（20～88 歳）及び 80.0 kg（45～163.2 kg）であった。14～24 週時（33 例）及び 24 週時（27 例）の解析に利用できる被験者は限られていた。

曝露の変数である定常状態における 1 日あたりの AUC（DAUC）は、PPK 解析の母集団最終モデル（RIG-04-16、2.7.2.3.2.3.2）から得られた見かけのクリアランスのベイズ推定値から直接推定され、その後の PPK/PD 解析で有効性の評価に用いる PK/PD データセットに組み込まれた。本解析で評価された共変量には、ベースライン時の有効性変数及び人口統計学的変数（性別、年齢及び体重）が含まれた。

12 週時のノンレスポンダーと比較してレスポンダー（12 週時の血小板数 50000 /μL 以上）において、明らかに平均曝露が高かった。12 週時に血小板数が目標とする 50000 /μL 以上の増加を達成する確率は、DAUC を薬物効果とした線形 PK/PD モデルに最もあてはまった。1 日

300 mg 投与時の平均 DAUC が約 15 µg•h/mL の場合、臨床効果が得られる確率は約 30%と予測された（図 2.7.2.3.7.1-1）。単変量解析の結果から、検討した共変量のいずれも 12 週時の臨床効果が得られる確率に対する有意な予測因子ではなく、薬物効果の傾きに有意な影響を及ぼさなかったことが示された。R406 の曝露が高くなると、12 週時にレスポンダー（12 週時の血小板数 50000 /µL 以上）となる可能性が高くなった。



(Source: 5.3.4.2.1 Figure 6-7)

図 2.7.2.3.7.1-1　R406 曝露と投与 12 週時における血小板数 50000/µL 以上を達成する確率の関係

被験者が少なく、血小板数のばらつきが大きいことから、14～24 週時又は 24 週時において目標とする血小板増加を達成する確率と曝露の関連性は確認できなかった。同様の理由で、セミメカニスティックモデル、直接反応モデル、間接反応モデルを含む検討したモデルのいずれも、連続変数としての血小板数解析を実施できなかった。

2.7.2.3.7.2 曝露-安全性

曝露-安全性解析は、RA 患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験 5 試験、ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 2 試験のデータに基づいて行った。最大 2535 例（女性 2079 例、男性 456 例）の成績で、うち 878 例にプラセボが投与され、残りの 1657 例に R788 が 1 日用量として 100～300 mg 反復投与された。年齢及び体重の中央値（範囲）は、それぞれ 54 歳（18～88 歳）及び 71 kg（34～204.1 kg）であった。安全性評価項目は、血圧、肝臓酵素（アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST））、総ビリルビン及び好中球数とした。

曝露の変数である DAUC は、PPK 解析の母集団最終モデル（RIG-04-16、2.7.2.3.2.3.2）から得られた見かけのクリアランスのベイズ推定値から直接推定された。安全性変数は、二値変数

又は連続変数のいずれかとして扱った。二値変数については、データの全体的な傾向（薬物効果なし）を記述するために、基本構造モデルを構築した。R406 の曝露（DAUC）が様々なグレードに及ぼす影響は、特定のグレード以下を経験する確率を描いた順序カテゴリカルデータに対する累積ロジスティックモデルを用いた。応答変数に対する R406 の影響を記述するために、線形、対数線形、及び E_{max} モデルを用いた。各変数の異なるグレードを定義し、ロジスティック解析を利用した。本解析では、ベースラインの安全性/有効性変数、人口統計学的変数（性別、年齢及び体重）、及び人種を共変量として評価した。

曝露と血圧上昇確率の関係性は、線形 PK/PD モデルに最も適切にあてはまった。女性の被験者と体重の重い被験者は、血圧が上昇しやすい傾向が示唆された。R406 曝露の影響は、高齢者及びベースラインでの高血圧被験者で高かった。全般的に、高感受性被験者（高齢者又は重症高血圧被験者）を除き、血圧のグレード 3 及び 4（SBP 140 以上）を達成する確率は 10%未満であった。曝露と好中球数減少の関係性は、薬物効果に関する E_{max} モデルに最も適切にあてはまった。ロジットに対する曝露の影響は、アフリカ系米国人被験者が他の人種と比較して 2.37 倍高いと推定された。また、体重が重い被験者ほどその可能性はやや低かった。全体として、好中球数減少のグレード 3 及び 4（1×10^9 /L 未満）の確率は低かった。曝露と AST、ALT 及びビリルビン上昇の関係性について、R406 の曝露が最も高い場合においても AST、ALT 及びビリルビンが上昇する確率は低かった。

連続変数解析では、安全性変数として収縮期血圧（SBP）、拡張期血圧（DBP）及び好中球数を含めた。投与開始後 30 日以内の SBP 及び DBP の経時変化は、薬物効果について E_{max} モデルを用いた直接反応モデルに最も適切にあてはまった。最大作用である E_{max} の母集団推定値及び E_{max} の 1/2 を達成する曝露（EC_{50}）は、SBP でそれぞれ 10.2 mmHg 及び 16.3 µg•h/mL、DBP で 9.21 mmHg 及び 17.0 µg•h/mL であった。好中球数の経時推移は、薬物効果について I_{max} モデルを用いた間接反応モデルにあてはまった。最大作用である I_{max} 及び I_{max} の 1/2 を達成するための曝露（IC_{50}）は、0.662×10^9 /L 及び 10.7 µg•h/mL と推定された。

以上より、R406 曝露による ALT、AST 及びビリルビンの上昇への影響はほとんどないか、全く認められなかった。R406 は血圧を上昇させ、最大効果は約 10 mmHg であった。E_{max} の 1/2（EC_{50}）を達成するために必要な DAUC は、1 日用量 300 mg で達成される平均 DAUC と同等であった。R406 の曝露が増加するほど好中球数は低下する傾向が認められた。しかし、最大効果は比較的小さく、臨床的な意義は小さいと考えられた。

2.7.2.4 特別な試験

本項に該当する試験は実施していない。

2.7.2.5 参考文献

1) D J. Sweeny, W Li, J Clough, et al. Metabolism of Fostamatinib, the Oral Methylene Phosphate Prodrug of the Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor R406 in Humans: Contribution of Hepatic and Gut Bacterial Processes to the Overall Biotransformation. Drug Metab Dispos 2010;38:1166–76

2) H Wiesinger, M Berse, S Klein, et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. Br J Clin Pharmacol 2015;80;1399-410

3) D Zhang, D Zhang, D Cui, et al. Characterization of the UDP Glucuronosyltransferase Activity of Human Liver Microsomes Genotyped for the UGT1A1*28 Polymorphism. Drug Metab Dispos 2007;35;2270–80
4) M Niemi. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87;130-3
5) 「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（平成 30 年 7 月 23 日付け 薬生薬審発 0723 第 4 号）
6) Clinical Drug Interaction Studies Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. January 2020
7) 日本イーライリリー株式会社．オルミエント錠 2 mg、同錠 4 mg 審査報告書．平成 29 年 6 月 7 日
8) 第一三共株式会社．タリージェ錠 審査報告書．平成 30 年 12 月 4 日
9) 塩野義製薬株式会社．ビバンセカプセル 20 mg、同カプセル 30 mg 審査報告書．平成 31 年 2 月 26 日
10) アストラゼネカ株式会社．ビベスピエアロスフィア 28 吸入、同エアロスフィア 120 吸入審査報告書．令和元年 6 月 3 日
11) 第一三共株式会社．エンハーツ点滴静注用 100 mg 審査報告書．令和 2 年 3 月 3 日
12) 科研製薬株式会社．エクロックゲル 5% 審査報告書．令和 2 年 9 月 3 日
13) ヴィーブヘルスケア株式会社．エピビル錠 150/300 医薬品インタビューフォーム．2020 年 9 月改訂（第 13 版）
14) MSD 株式会社．レカルブリオ配合点滴静注用 審査報告書．令和 3 年 4 月 21 日
15) 大日本住友製薬株式会社．ツイミーグ錠 500 mg 審査報告書．令和 3 年 6 月 1 日
16) 日本イーライリリー株式会社．レイボー錠 50 mg、同錠 100 mg 審査報告書．令和 3 年 11 月 16 日
17) Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, et al. Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and multidrug and toxin extrusion family). J Pharmacol Exp Ther. 2006 Nov;319(2):879-86.
18) Yonezawa A, Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. Br J Pharmacol. 2011 Dec;164(7):1817-25.
19) Kajiwara M, Masuda S, Watanabe S, et al. Renal tubular secretion of varenicline by multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(6):563-9.
20) Shen H, Yao M, Sinz M, et al. Renal Excretion of Dabigatran: The Potential Role of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Proteins. Mol Pharm. 2019 Sep 3;16(9):4065-76.
21) 住友ファーマ株式会社．メトグルコ®錠 250 mg/500 mg 添付文書．2022 年 5 月改訂（第 3 版）
22) THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTC INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS E14, INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 12 May 2005

2.7.2.6 付録

表 2.7.2.6-1 R406 PK Parameters

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
C406-001 (UK) [a]	Double-blind, randomized, placebo-controlled, single-center study to investigate safety, tolerability, and PK of single and multiple doses of R406. Part A: SAD Part B: MAD	Healthy male subjects aged 18 to 45 years: 35 (Part A) 24 (Part B)	**Part A:** R406 80, 250, 400, 500, and 600 mg, or placebo single dose. **Part B:** R406 100, 200, and 300 mg or placebo, twice daily. [Formulation: R406 Product [redacted]]	<u>Single dose</u> 80 mg 250 mg 400 mg 500 mg 600 mg <u>Repeated dose</u> 100 mg Day 1 Day 7 200 mg Day 1 Day 7 300 mg Day 1 Day 7	R406	501 (25.4) 2030 (24.1) 3410 (21.8) 3660 (19.5) 3920 (22.6) 866 (46.0) 1560 (7.2) 1710 (21.8) 2640 (19.1) 3240 (26.8) 7620 (30.8)	1.50 (1.00, 1.50) 1.00 (1.00, 1.50) 1.50 (1.00, 2.00) 1.00 (1.00, 1.50) 1.25 (1.00-1.50) 1.00 (1.00, 1.50) 1.00 (1.00, 1.50) 1.00 (0.50, 1.50) 1.00 (0.50, 2.00) 1.25 (0.50, 2.00) 1.25 (0.50, 2.00)	4410 (22.6) 18100 (16.0) 34900 (41.9) 29600 (21.2) 36600 (21.2) 6340 (28.0) 18800 (21.5)* 10900 (19.5) 31500 (30.0)* 29500 (35.4) 106000 (23.5)* *AUC_{ss}	14.5 (26.9) 14.9 (23.9) 17.8 (59.5) 20.9 (27.8) 12.9 (46.2) NC 15.3 (43.4) NC 14.5 (42.4) NC 14.0 (21.7)

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
C788-001 UK [a]	Double-blind, randomized, placebo-controlled study of tolerability and PK, for single and multiple doses of fostamatinib and interactions with food and ketoconazole: Part A: SAD Part B: Multiple dosing Part C: Ketoconazole interaction (2-period, 2-way crossover) (Part D: 3-way crossover fed/fasted and formulation comparison, planned but not performed)	Healthy male subjects: 18 (Part A) 8 (Part B) 8 (Part C)	**Part A:** Single dose of placebo or fostamatinib 80, 250, and 400 mg. **Part B:** fostamatinib 160 mg or placebo, qd on Days 1 and 7, bid on Days 2-6. **Part C:** Fostamatinib 80 mg single dose on Day 1 of each period. With ketoconazole 200 mg in one period and with placebo to ketoconazole in the alternate period: single dose on Day 1, twice daily on Days 1-3. [Formulation: fostamatinib [redacted]]	<u>Part A</u> <u>Single dose</u> 80 mg 250 mg 400 mg <u>Part B</u> <u>Repeated dose</u> 160 mg Day 1 Day 7 <u>Part C</u> 80 mg alone 80 mg + keto	R406	 306 (15.0) 1140 (10.7) 1220 (26.0) 747 (38.2) 1530 (34.9) 328 (13.9) 454 (18.4)	 1.00 (1.00, 1.50) 1.50 (1.00, 2.00) 1.50 (1.00, 2.00) 1.00 (1.00, 2.00) 1.00 (1.00, 1.50) 1.25 (1.00, 2.00) 2.00 (1.00, 2.00)	 3150 (31.2) 13700 (22.9) 13400 (32.7) 8250 (48.1) 19800* (47.3)* 3770 (19.5)* 7770 (31.0)* *AUC_{ss}	 14.8 (31.6) 16.0 (17.2) 12.1 (16.2) 16.5 (37.0) 19.9 (46.4) 14.2 (28.9) 18.4 (30.3)

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
C788-003 UK [a]	Double-blind, randomized, placebo-controlled study to investigate safety, tolerability and PK of 21 days' dosing with fostamatinib.	10 healthy subjects	Fostamatinib 250 mg or placebo single dose on Days 1 and 20, twice daily on Days 219. [Formulation: fostamatinib [redacted]]	Day 1 250 mg Day 7 bid 250 mg Day 20 250 mg	R406	723 (29.5) 2020 (41.2) 2140 (47.1)	1.00 (1.00, 1.50) 1.00 (1.00, 16.0) 1.25 (1.00, 1.50)	9910 (37.6) 29600 (39.4)* 29900 (50.8)* *AUC_{ss}	24.2 (57.5) 15.7 (92.3) 18.2 (15.8)
C788-004 US [a]	Randomized, double-blind, placebo-controlled multiple-dose study to evaluate the PK of fostamatinib in patients with RA receiving treatment with MTX, and the potential PK interaction between fostamatinib and MTX.	16 patients with RA	Fostamatinib: 100 mg qd on Days 3 and 9, and twice daily on Days 4-8, or placebo. MTX: 5-25 mg per week. [Formulation: fostamatinib [redacted]]	Methotrexate (various doses) alone combo alone combo Fostamatinib Day 9 100 mg bid	 methotrexate OH-methotrexate R406	 354 (38) 364 (40) 53 (44) 57 (49) 762 (31)	 1.00 (1.00, 4.00) 1.00 (1.00, 2.00) 9.00 (6.00, 12.0) 9.00 (6.00, 12.0) 1.50 (0.50, 2.00)	 1585 (39)* 1777 (41)* 1219 (46)* 1338 (65)* 4980 (35)** *AUC_{0-48} **AUC_{0-12}	 4.6 (48) 4.6 (30) 12.9 (28) 13.4 (23) 20.4 (44)

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
C788-014 US [a]	Open-label, non-randomized absorption, metabolism, and excretion study of a single radiolabeled ^{14}C-R788 dose. To assess PK of R406; determine whole blood and plasma concentrations of total radioactivity; determine urinary and fecal recovery of total radioactivity.	6 healthy male subjects	Total fostamatinib dose for each subject was 150 mg oral dose and included 100 µCi of ^{14}C-R788. [Formulation: fostamatinib [redacted]]	Fostamatinib 150 mg single dose	R406 ^{14}C-R788	1071 (51.0) 890 (16.1)*	1.25 (1.00, 1.50) 1.00 (1.00, 1.00)	7449 (32.4) 9557 (26.6)* *R406 equivalents	12.8 (25.5) 14.7 (20.5)

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
C788-013 US [a]	Double-blind, double-dummy, randomized, positive and placebocontrolled, parallelstudy to evaluate the effects of oral fostamatinib on QT/QTc intervals.	208 healthy subjects (approx. 50 per group)	**Group 1:** 100 mg bid (Single dose on Day 4) + placebo moxifloxacin. **Group 2:** 300 mg bid (SD on Day 4) + placebo to moxifloxacin. **Group 3:** placebo to fostamatinib + placebo moxifloxacin. **Group 4:** placebo to fostamatinib + placebo to oral moxifloxacin on Day 1, 2, and 3; placebo to fostamatinib + moxifloxacin 400 mg single dose on Day 4. (Formulation: fostamatinib sodium tablet)	100 mg bid 300 mg bid 400 mg single dose	R406 Moxifloxacin	783 (29) 3015 (39) 1850 (21)	2.25 (0.75, 6.25) 2.25 (0.75, 6.25) 2.25 (1.25, 6.25)	11600 (27)* 46600 (39)* 15300 (20)** *AUC_{ss} **$AUC_{0-12.25}$	19.1 (53.2) 20.5 (61.1) 8.49 (22)

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
D4300-007 US [b]	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-center study to assess the safety, tolerability and PK of SAD and MAD of fostamatinib in healthy Japanese and White subjects.	56 healthy male subjects (40 Japanese and 16 White) aged 20 to 45 years (7 cohorts of 8)	Each cohort randomized 6:2 (fostamatinib: placebo). **All cohorts:** fostamatinib or placebo single oral dose on Day 1, followed by multiple dosing from Days 4-10 (Cohorts 1, 2, 5: twice daily dosing; cohorts 3 and 4: once-daily dosing). Dose levels started at 50 mg and were not to not exceed 200 mg bid. 2 additional cohorts received fostamatinib 150 mg or placebo qd on Day 1 and Days 4-10.	Single dose Japanese 50 mg 100 mg 150 mg 200 mg White 150 mg Steady-state Japanese 50 mg bid 100 mg bid 150 mg qd 200 mg bid White 150 mg qd	R406	 163 (36.5) 338 (39.8) 626 (39.0) 395 (38.8) 431 (47.7) 340 (16.7) 615 (31.1) 643 (37.0) 1730 (20.4) 520 (45.2)	 3.00 (1.00, 4.00) 3.00 (1.50, 6.00) 1.50 (1.00, 4.00) 1.50 (1.00, 4.00) 1.50 (0.50, 4.00) 2.00 (1.50, 4.00) 2.00 (1.50, 4.00) 4.00 (1.00, 6.00) 1.50 (1.00, 4.00) 2.00 (1.00, 4.00)	 2170 (14.9) 4150 (33.0) 5870 (27.6) 4430 (32.1) 4620 (32.8) 2570 (12.5)* 4610 (31.0) * 5900 (33.5) * 14100 (19.4) * 4980 (37.9)* *AUC_{ss}	 15.2 (22.2) 15.9 (40.3) 12.6 (34.9) 14.8 (9.6) 12.7 (42.8) NA NA NA NA NA

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
D4300-009 US [b]	Open-label study to compare PK, safety, and tolerability of a single dose of R406 in subjects with renal impairment (RI) compared with healthy subjects.	8 healthy subjects with normal renal function, 8 with endstage renal impairment. 8 patients per group may be enrolled for Stage 2.	Fostamatinib 150 mg single dose, as 3 x 50 mg sodium tablets.	Fostamatinib 150 mg Healthy Moderate RI ESRD before dialysis ESRD after dialysis	R406 total	690 (32.8) 425 (88.6) 407 (60.4) 529 (49.6)	2.50 (1.00, 4.00) 2.50 (1.00, 6.00) 2.25 (1.00, 8.00) 3.00 (1.00, 6.00)	7380 (37.0) 5790 (53.4) 5450 (46.7) 6810 (49.6)	20.5 (25.3) 23.8 (24.5) 19.6 (37.2) 22.1 (28.1)
				Healthy Moderate RI ESRD before dialysis ESRD after dialysis	R406 unbound	6.87 (34.6) 5.17 (94.3) 5.83 (87.7) NA	NA NA NA NA	73.5 (51.6) 77.1 (82.9) 78.1 (69.8) NA	NA NA NA NA
D4300-010 US [b]	Open-label, singlecenter study to assess PK of R406, and safety, and tolerability following a single dose of fostamatinib in subjects with varying degrees of hepatic impairment and in healthy subjects.	8 subjects in each class of mild, moderate, and severe hepatic impairment and 8 healthy subjects	Fostamatinib 150 mg single dose, as 3 x 50 mg fostamatinib sodium tablets.	Fostamatinib 150 mg Healthy Child-Pugh A Child-Pugh B Child-Pugh C	R406 total	692 (38.8) 615 (34.1) 602 (39.4) 582 (71.3)	1.50 (1.00, 6.00) 2.50 (1.00, 4.00) 1.75 (1.00, 3.00) 1.50 (0.50, 3.00)	8970 (36.7) 6390 (21.3) 6860 (54.3) 9490 (40.6)	19.4 (31.6) 16.7 (30.9) 16.1 (48.1) 19.2 (41.5)
				Healthy Child-Pugh A Child-Pugh B Child-Pugh C	R406 unbound	6.67 (41.3) 5.69 (41.3) 6.56 (55.2) 8.96 (58.0)	NA NA NA NA	86.5 (28.4) 59.1 (39.6) 74.7 (67.2) 146 (31.7)	NA NA NA NA
C788-018 US [a]	Open-label, multiple-dose study to evaluate potential PK interaction between CYP3A4 substrate (midazolam) and fostamatinib.	16 healthy male subjects	Fostamatinib 100 mg (sodium tablet) twice daily on Days 2-7, qd on Day 8. Midazolam 7.5 mg dose (midazolam hydrochloride syrup 2 mg/mL) on Days 1 and 8.	Midazolam 7.5 mg alone combo Fostamatinib 100 mg bid	Midazolam R406 (Arithmetic means and %CV)	38.9 (28.9) 44.8 (32.0) 762 (36.7)	0.50 (0.50, 1.00) 0.50 (0.50, 1.00) 3.00 (1.00, 8.00)	110.5 (34.4) 145.0 (40.7) 13247 (39.9)* *AUC_{ss}	5.9 (26.5) 6.3 (28.3) 19.3 (36.6)

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
D4300-011 US [b]	Open-label, 2 period, single-center study to assess PK of R406 in when fostamatinib is administered alone and in combination with verapamil.	15 healthy subjects aged 18 to 55 years	Fostamatinib 150 mg SD, then verapamil HCl 80 mg 3x daily for 4 days, with fostamatinib 150 mg SD given on Day 2 of verapamil. [Formulation: fostamatinib sodium tablets]	Fostamatinib 150 mg alone combo	R406	 588 (45.7) 609 (73.4)	 1.48 (0.78, 4.03) 1.50 (0.48, 4.00)	 6380 (36.1) 9010 (49.8)	 13.5 (28.4) 19.1 (51.1)
D4300-012 UK [b]	Single-blind, placebo-controlled, 2-period, fixed sequence study to determine effects of co-administration of fostamatinib 100 mg bid on the PK of an oral contraceptive.	Up to 56 healthy female subjects aged 18 to 45 years	**Treatment A.** Days 1-21: fostamatinib placebo twice daily (doses 12 h apart) + Microgynon® 30 (qd, in the morning). **Treatment B.** Days 1-21: fostamatinib 100 mg (2 x 50 mg tablets) twice daily + Microgynon® 30 (qd, in the morning). [Formulation: fostamatinib sodium tablets]	Microgynon Day 21 alone Day 21 combo Day 21 alone Day 21 combo Fostamatinib Day 21 100 mg bid	Ethinyl estradiol levonorgestrel R406	86.2 (29.2) 116 (36.5) 6650 (27.3) 6440 (31.8) 812 (37.8)	1.50 (0.98, 3.00) 1.50 (0.50, 4.00) 1.00 (0.98, 2.00) 1.10 (0.50, 3.00) 1.50 (0.98, 4.02)	828 (30.1) 1060 (38.1) 76000 (46.2) 79800 (53.8) 5020 (34.7)	NA NA NA NA NA

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
D4300-013 UK [b]	Open-label, non-randomized, fixed sequence, single-center study to assess PK and PD of warfarin when co-administered with fostamatinib 100 mg.	Up to 15 healthy male and female subjects aged 18 to 55 years	Fostamatinib 100 mg (2 x 50 mg tablets) twice daily on Days 8 to 20. Warfarin 25 mg single dose (5 x 5-mg tablets) on Days 1 and 14.	Warfarin 25 mg alone combo alone combo Fostamatinib 100 mg bid	R-warfarin S-warfarin R406	1210 (16.4) 1200 (18.0) 1200 (17.7) 1170 (20.7) 557 (29.0)	2.00 (0.50, 8.00) 2.00 (0.50, 8.00) 1.00 (1.00, 4.00) 2.00 (0.50, 4.00) 2.24 (1.00, 4.00)	69800 (22.9) 79800 (21.0) 42700 (31.1) 48500 (35.7) 4400 (31.4)	50.7 (21.1) 57.3 (17.2) 34.5 (21.5) 40.6 (20.6) NA
D4300-014 US [b]	Open-label, non-randomized, 2-period, single center study to assess PK of pioglitazone (a CYP2C8 substrate) and its active metabolite when administered alone and in combination with fostamatinib 100 mg.	Up to 15 healthy male and female subjects aged 18 to 55 years	2 treatment periods, separated by a 5-day washout: **Period 1:** pioglitazone 30 mg single dose on Day 1. **Period 2:** fostamatinib 100 mg (2 x 50 mg tablets) twice daily on Days 1–8, with pioglitazone 30 mg single dose on Day 7.	Pioglitazone 30 mg alone combo alone combo Fostamatinib 100 mg bid	 pioglitazone hydroxylpioglitazone (AUC0-t) R406	 899 (29.4) 752 (41.8) 380 (20.5) 345 (30.6) 984 (33.4)	 2.00(1.00, 4.00) 2.00 (1.00, 4.00) 24.0 (8.00, 24.0) 23.9 (8.00, 48.0) 1.58 (1.00, 3.03)	 9970 (30.9) 12400 (27.4) 14200 (20.2)* 12700 (26.7)* 7020 (36.6) * AUC_{0-t}	 9.41 (27.1) 12.8 (40.2) NC NC NA

Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
D4300-015 US [b]	Open-label, non-randomized, 2-period, singlecenter study to assess single-dose PK of R406 when fostamatinib 150 mg is administered alone and in combination with rifampicin (a CYP3A4 inducer).	Up to 15 healthy male and female subjects aged 18 to 55 years	2 treatment periods, separated by 7-day washout. **Period 1:** fostamatinib 150 mg single dose (3 x 50-mg tablets) on Day 1. **Period 2:** fostamatinib 150 mg single dose on Day 6, and rifampicin 600 mg qd from Days 1 to 8.	Fostamatinib 150 mg alone combo	R406	573 (58.7) 234 (56.2)	2.00 (1.00, 4.00) 1.00 (0.50, 4.00)	6540 (48.5) 1610 (32.7)	15.0 (30.3) 10.8 (38.6)
D4300-026 UK [b]	Open-label, non-randomized, 2-period, singlecenter study to assess the PK of digoxin in healthy subjects when administered alone and in combination with fostamatinib 100 mg bid	21 healthy subjects	Fostamatinib 100 mg bid	Digoxin 0.25 mg alone combo Fostamatinib 100 mg bid	Digoxin R406	1.32 (27.2) 2.18 (27.3) 808 (26.3)	1.48 (0.50, 2.60) 1.00 (0.50, 3.00) 1.74 (0.98, 4.10)	13.4 (23.0) 18.3 (19.3) 5930 (32.7)	NA NA NA

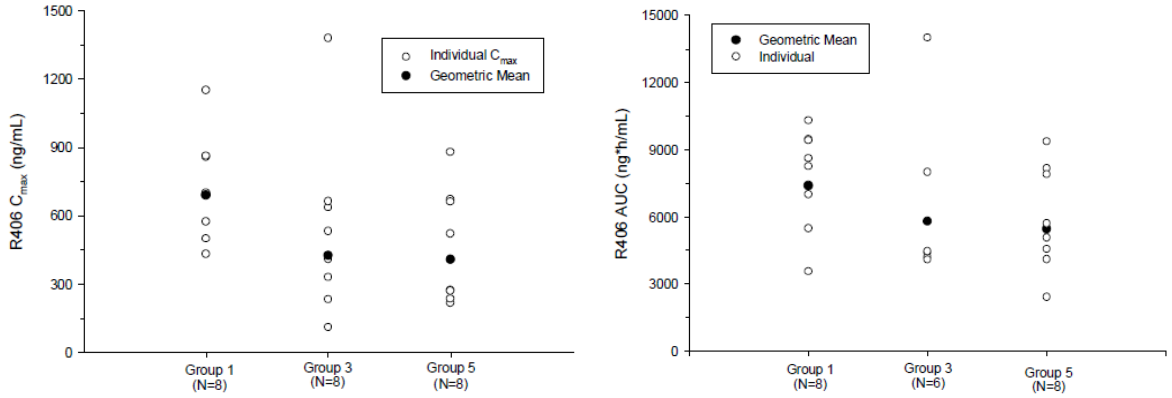
Study No. / Location	Study Design	Subjects type, No. (M/F), age: mean (range)	Treatments (dosage form, route, duration)	Dose	Analyte	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
D4300-039 UK [b]	An open-label, nonrandomized, 2-period fixed sequence, singlecenter study to assess the PK of Rosuvastatin and Simvastatin in healthy subjects when administered alone and in combination with fostamatinib 100 mg bid	21 healthy subjects for group A 21 healthy subjects for group B	2 treatment periods, separated by a 5-day washout: **Period 1:** Rosuvastatin 20 mg/ Simvastatin 40 mg single dose on Day 1. **Period 2:** fostamatinib 100 mg (2 x 50 mg tablets) twice daily on Days 1– 9, with Rosuvastatin 20 mg/ Simvastatin 40 mg single dose on Day 6.	Group A: Rosuvastatin 20 mg alone combo Group B: Simvastatin 40 mg alone combo Fostamatinib 100 mg bid Part A: alone combo Part B: alone combo	Rosuvastatin Simvastatin Acid Simvastatin R406 R406	 5.28 (39.2) 9.96 (36.8) 1.44 (58.1) 2.74 (76.3) 6.54 (66.9) 13.8 (70.6) 790 (27.2) 892 (26.8) 876 (22.0) 978 (26.3)	 5.00 (1.00, 6.00) 4.23 (0.52, 5.05) 5.00 (2.00, 8.00) 5.00 (2.00, 5.00) 1.00 (0.50, 5.00) 1.50 (0.50, 8.00) 1.50 (1.00, 4.02) 1.77 (1.07, 4.00) 1.50 (1.00, 6.00) 2.00 (1.00, 4.00)	 46.9 (36.4) 91.7 (34.8) 18.8 (62.5) 29.6 (77.4) 27.5 (52.3) 45.9 (68.3) 5670 (25.9) 6230 (26.5) 6060 (26.3) 6700 (25.6)	 14.2 (22.2) 15.7 (19.9) 6.39 (54.8) 4.85 (46.7) 8.20 (69.3) 5.31 (40.4) NA NA
D4300-032 US [b]	A Phase I, openlabel study to assess the PK of oral fostamatinib in healthy Japanese subjects after single and multiple doses	24 healthy male Japanese subjects	Two cohorts, each 12 subjects **All cohorts:** Once daily on Day 1 followed by twice daily on Days 4 to 9 and final single dose on Day 10.	Single dose Japanese 100 mg 200 mg Steady-state Japanese 100 mg bid 200 mg bid	R406	 477 (53.6) 955 (37.9) 709 (41.6) 2360 (33.6)	 1.00 (1.00, 4.00) 1.25 (0.50, 4.00) 1.50 (0.50, 4.00) 1.50 (1.00, 4.00)	 4640 (30.4) 8620 (38.0) 5040 (31.9)* 17100 (37.0)* *AUC_{ss}	 14.4 (31.8) 13.1 (20.2) 13.9 (22.2) 12.7 (23.2)

[a] All PK parameters are expressed as arithmetic means (%CV), with the exception of T_{max} (median, [range])
[b] All PK parameters are expressed as geometric means (%CV), with the exception of T_{max} (median, [range])

表 2.7.2.6-2　　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者及び末期腎不全患者）

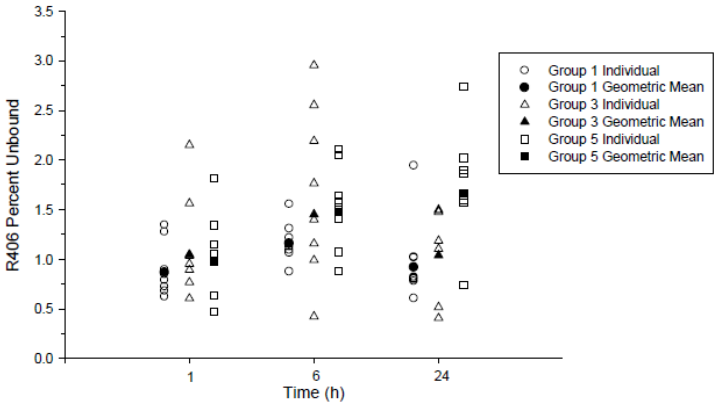
Parameter		Group 1 normal renal function	Group 3 moderate renal impairment	Group 5 end stage renal disease (Period 1)	Group 5 end stage renal disease (Period 2)
C_{max} (ng/mL)	n	8	8	8	8
	Geomean	690	425	407	529
	CV%	32.8	88.6	60.4	49.6
	Arithmetic mean	722	536	466	584
	SD	232	391	252	276
	Median	700	471	397	467
	Minimum	432	110	216	343
	Maximum	1150	1380	879	1010
$C_{max,u}$ (ng/mL)	n	8	8	8	N/A
	Geomean	6.87	5.17	5.83	
	CV%	34.6	94.3	87.7	
	Arithmetic mean	7.23	7.18	7.35	
	SD	2.53	7.60	4.99	
	Median	6.58	5.22	5.89	
	Minimum	3.92	2.27	1.76	
	Maximum	12.4	25.3	14.7	
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	n	8	6	8	7
	Geomean	7380	5790	5450	6810
	CV%	37.0	53.4	46.7	49.6
	Arithmetic mean	7760	6520	5900	7470
	SD	2290	3960	2360	3400
	Median	8430	4430	5380	5320
	Minimum	3550	4080	2410	3640
	Maximum	10300	14000	9360	11700
AUC_u (ng•h/mL)	n	8	6	8	N/A
	Geomean	73.5	77.1	78.1	
	CV%	51.6	82.9	69.8	
	Arithmetic mean	80.6	97.3	89.2	
	SD	34.2	81.1	39.2	
	Median	73.5	81.2	91.0	
	Minimum	27.9	29.5	19.6	
	Maximum	140	256	138	

N/A not applicable; geomean geometric mean; AUC_u Unbound $AUC_{0-\infty}$; $C_{max,u}$ Unbound C_{max}
Normal: Normal renal function (Group 1). CLcr >=80 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of single treatment period;
Moderate: Moderate RI (Group 3). CLcr >=30 mL/min but < 50 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
End stage: (Group 5). Currently requiring dialysis.
Treatment Period 1: Group 5, 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of dialysis session;
Treatment Period 2: Group 5, 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, prior to the start of dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Table 11.2.2)



左図：C_{max}、右図：$AUC_{0-\infty}$
RI renal impairment.
Group 1 - Normal renal function: CL_{CR} greater than or equal to 80 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
Group 3 - Moderate RI: CL_{CR} greater than or equal to 30 mL/min but less than 50 mL/min; 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
Group 5 - End stage: currently requiring dialysis Treatment Period 1: End stage, 150 mg (3 x 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of a dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Figure 6)

図 2.7.2.6-1　　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（腎機能低下者及び末期腎不全患者）



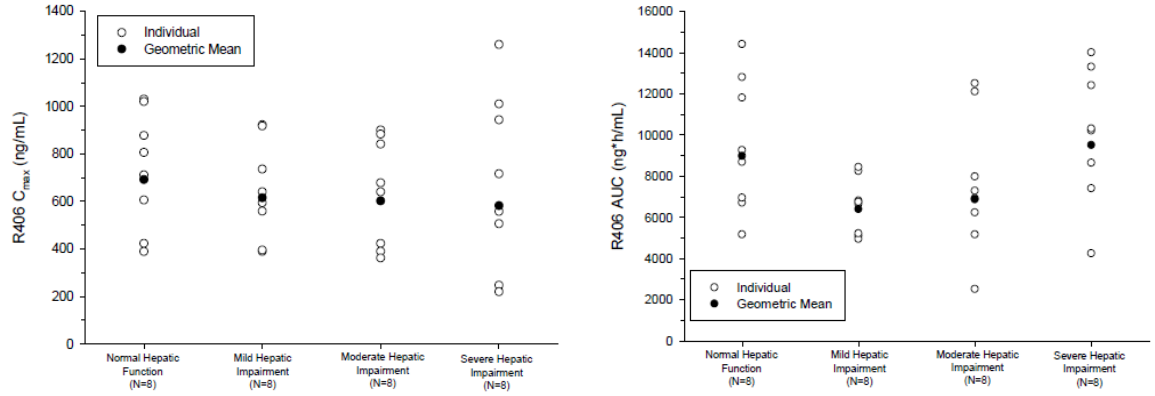
RI renal impairment.
Group 1 - Normal renal function: CL_{CR} greater than or equal to 80 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
Group 3 - Moderate RI: CL_{CR} greater than or equal to 30 mL/min but less than 50 mL/min; 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1 of a single treatment period;
Group 5 - End stage: currently requiring dialysis Treatment Period 1: End stage, 150 mg (3 × 50 mg tablets) fostamatinib on Day 1, after completion of a dialysis session.
(Source: 5.3.3.3.3 Figure 5)

図 2.7.2.6-2　　投与 1、6 及び 24 時間後の R406 の非結合形分率（腎機能低下者及び末期腎不全患者）

表 2.7.2.6-3　　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）

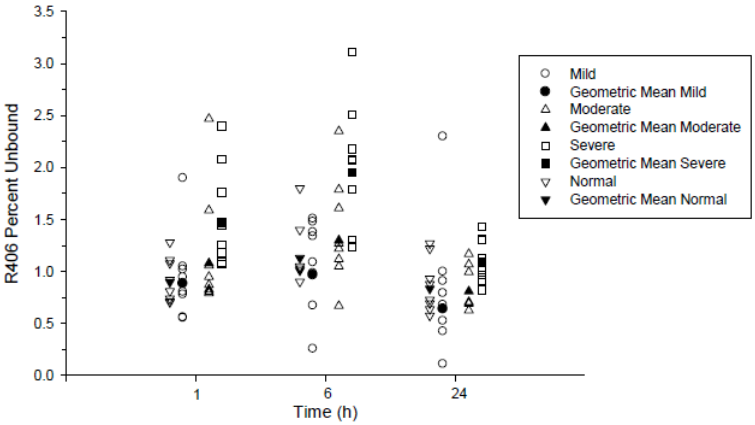
Variable/category		Normal hepatic function (n=8)	Mild hepatic impairment (n=8)	Moderate hepatic impairment (n=8)	Severe hepatic impairment (n=8)
C_{max} (ng/mL)	Geomean	692	615	602	582
	CV%	38.8	34.1	39.4	71.3
	Arithmetic mean	733	644	640	683
	SD	247	206	225	370
	Median	759	617	659	637
	Minimum	389	390	362	220
	Maximum	1030	922	900	1260
$C_{max,u}$ (ng/mL)	Geomean	6.67	5.69	6.56	8.96
	CV%	41.3	41.3	55.2	58.0
	Arithmetic mean	7.12	6.11	7.45	10.0
	SD	2.67	2.46	4.50	4.42
	Median	7.07	5.42	6.50	9.82
	Minimum	3.54	3.60	3.63	3.71
	Maximum	11.4	10.3	17.5	15.9
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	Geomean	8970	6390	6860	9490
	CV%	36.7	21.3	54.3	40.6
	Arithmetic mean	9470	6510	7580	10100
	SD	3250	1360	3350	3260
	Median	8970	6690	7100	10300
	Minimum	5160	4940	2510	4240
	Maximum	14400	8430	12500	14000
AUC_u (ng•h/mL)	Geomean	86.5	59.1	74.7	146
	CV%	28.4	39.6	67.2	31.7
	Arithmetic mean	89.5	62.5	88.9	152
	SD	24.6	19.4	63.4	45.5
	Median	89.9	62.1	74.1	146
	Minimum	56.1	25.5	28.1	83.5
	Maximum	132	92.3	235	225

AUC_u Unbound $AUC_{0-\infty}$; $C_{max,u}$ Unbound C_{max}
(Source: 5.3.3.3.4 Table 11.2.2)



左図：C_{max}、右図：$AUC_{0-\infty}$
(Source: 5.3.3.3.4 Figure 4)

図 2.7.2.6-3　　R406 の血漿中薬物動態パラメータ（肝機能低下者）



(Source: 5.3.3.3.4 Figure 3)

図 2.7.2.6-4　　投与 1、6 及び 24 時間後の R406 の非結合形分率（肝機能低下者）

表 2.7.2.6-4　MATE2-K 基質併用被験者 2 例以上で認められた有害事象（C788-047 及び C788-048 試験、R788 群）

	MATE2-K 基質併用被験者（N=9）								MATE2-K 基質非併用被験者（N=92）							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
好中球減少症	2	22.2	0	0.0	1	11.1	1	11.1	3	3.3	2	2.2	1	1.1	0	0.0
下痢	3	33.3	1	11.1	2	22.2	0	0.0	26	28.3	17	18.5	8	8.7	1	1.1
気管支炎	2	22.2	2	22.2	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0

有害事象の発現例数及び割合を示す
(Source: 1.13.3-5, A-02 表 16)

表 2.7.2.6-5　MATE2-K 基質併用被験者 3 例以上で認められた有害事象（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験、R788 投与期）

	MATE2-K 基質併用被験者（n=22）								MATE2-K 基質非併用被験者（n=124）							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
好中球減少症	5	22.7	1	4.5	3	13.6	1	4.5	3	2.4	2	1.6	1	0.8	0	0.0
便秘	3	13.6	3	13.6	0	0.0	0	0.0	5	4.0	5	4.0	0	0.0	0	0.0
下痢	12	54.5	5	22.7	7	31.8	0	0.0	41	33.1	20	16.1	18	14.5	3	2.4
悪心	4	18.2	4	18.2	0	0.0	0	0.0	24	19.4	21	16.9	3	2.4	0	0.0
嘔吐	4	18.2	4	18.2	0	0.0	0	0.0	9	7.3	8	6.5	1	0.8	0	0.0
疲労	4	18.2	3	13.6	1	4.5	0	0.0	10	8.1	8	6.5	2	1.6	0	0.0
発熱	4	18.2	3	13.6	1	4.5	0	0.0	6	4.8	4	3.2	2	1.6	0	0.0
気管支炎	3	13.6	3	13.6	0	0.0	0	0.0	3	2.4	1	0.8	2	1.6	0	0.0
上咽頭炎	3	13.6	3	13.6	0	0.0	0	0.0	7	5.6	6	4.8	1	0.8	0	0.0
上気道感染症	3	13.6	2	9.1	1	4.5	0	0.0	15	12.1	12	9.7	3	2.4	0	0.0
挫傷	4	18.2	4	18.2	0	0.0	0	0.0	13	10.5	9	7.3	2	1.6	2	1.6
肝機能検査異常	3	13.6	3	13.6	0	0.0	0	0.0	1	0.8	1	0.8	0	0.0	0	0.0
皮膚有棘細胞癌	3	13.6	2	9.1	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
浮動性めまい	3	13.6	2	9.1	1	4.5	0	0.0	15	12.1	11	8.9	3	2.4	1	0.8
頭痛	4	18.2	2	9.1	2	9.1	0	0.0	18	14.5	13	10.5	4	3.2	1	0.8
咳嗽	3	13.6	2	9.1	1	4.5	0	0.0	8	6.5	5	4.0	3	2.4	0	0.0
鼻出血	5	22.7	3	13.6	2	9.1	0	0.0	22	17.7	14	11.3	8	6.5	0	0.0
点状出血	3	13.6	1	4.5	1	4.5	1	4.5	19	15.3	13	10.5	5	4.0	1	0.8
高血圧	8	36.4	5	22.7	2	9.1	1	4.5	24	19.4	12	9.7	12	9.7	0	0.0

有害事象の発現例数及び割合を示す
(Source: 1.13.3-5, A-02 表 17)

表 2.7.2.6-6　有害事象の発現状況（メトホルミン関連有害事象，C788-047 及び C788-048 試験、R788 群）

	メトホルミン併用被験者（n=7）								メトホルミン非併用被験者（n=94）							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
下痢	3	42.9	1	14.3	2	28.6	0	0.0	26	27.7	17	18.1	8	8.5	1	1.1
悪心	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	19	20.2	16	17.0	3	3.2	0	0.0
肝嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0
ALT 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	11.7	5	5.3	6	6.4	0	0.0
AST 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	9	9.6	5	5.3	4	4.3	0	0.0
血中 ALP 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	0	0.0	1	1.1	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	2.1	0	0.0	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	1	1.1	1	1.1	0	0.0
γ-GTP 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0
肝機能検査異常	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.1	2	2.1	0	0.0	0	0.0
頭痛	1	14.3	1	14.3	0	0.0	0	0.0	9	9.6	6	6.4	3	3.2	0	0.0
多汗症	1	14.3	1	14.3	0	0.0	0	0.0	1	1.1	1	1.1	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	14.3	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

有害事象の発現例数及び割合を示す
(Source: 1.13.3-5, A-02 表 18)

表 2.7.2.6-7　有害事象の発現状況（メトホルミン関連有害事象，C788-047、C788-048 及び C788-049 試験、R788 投与期）

	メトホルミン併用被験者（n=11）								メトホルミン非併用被験者（n=135）							
	合計		軽度		中等度		高度		合計		軽度		中等度		高度	
PT	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
動悸	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
下痢	5	45.5	2	18.2	3	27.3	0	0.0	48	35.6	23	17.0	22	16.3	3	2.2
悪心	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	27	20.0	24	17.8	3	2.2	0	0.0
胆嚢炎	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
肝硬変	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
肝嚢胞	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
高ビリルビン血症	1	9.1	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
門脈圧亢進症	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ALT 増加	2	18.2	2	18.2	0	0.0	0	0.0	12	8.9	6	4.4	6	4.4	0	0.0
AST 増加	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	9	6.7	5	3.7	4	3.0	0	0.0
血中 ALP 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	0	0.0	1	0.7	0	0.0
血中ビリルビン増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.2	2	1.5	1	0.7	0	0.0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	3	2.2	2	1.5	1	0.7	0	0.0
γ-GTP 増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
心拍数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
肝酵素上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	5	3.7	3	2.2	1	0.7	1	0.7
肝機能検査異常	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	3	2.2	3	2.2	0	0.0	0	0.0
トランスアミナーゼ上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	1.5	0	0.0	0	0.0	2	1.5
筋肉痛	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	7	5.2	6	4.4	1	0.7	0	0.0
頭痛	2	18.2	1	9.1	1	9.1	0	0.0	20	14.8	14	10.4	5	3.7	1	0.7
多汗症	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	1	0.7	1	0.7	0	0.0	0	0.0
ほてり	1	9.1	1	9.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

有害事象の発現例数及び割合を示す
(Source: 1.13.3-5, A-02 表 19)

表 2.7.2.6-8　MATE2-K 基質併用被験者及び非併用被験者における BUN（mmol/L）の推移（C788-047 及び C788-048 試験、R788 群）

	MATE2-K 基質併用被験者						MATE2-K 基質非併用被験者					
	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Day 1	9	4.98	1.16	3.9	4.3	6.8	88	5.32	1.62	1.8	5.3	10.2
Week 4	9	5.33	0.92	3.9	5.1	7.1	88	5.60	1.83	2.5	5.4	12.5
Week 8	8	6.22	1.73	3.9	6.2	8.9	87	5.75	2.28	2.1	5.4	19.3
Week 12	7	6.14	0.85	5.0	6.3	7.5	82	5.39	1.53	2.1	5.0	10.8
Week 16	—	—	—	—	—	—	35	5.09	1.77	2.9	4.7	9.5
Week 20	—	—	—	—	—	—	25	5.64	1.81	3.3	5.6	10.0
Week 24	—	—	—	—	—	—	25	4.99	1.61	2.5	4.8	10.4

(Source: 1.13.3-5, A-02 表 22)

表 2.7.2.6-9　MATE2-K 基質併用被験者及び非併用被験者における BUN（mmol/L）の推移（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験、R788 投与期）

	MATE2-K 基質併用被験者						MATE2-K 基質非併用被験者					
	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	22	5.41	1.91	2.1	4.9	9.3	124	5.43	1.80	1.8	5.3	16.1
Week 4	17	5.24	1.85	2.5	5.0	9.6	81	5.66	1.75	2.9	5.6	12.5
Week 8	17	5.60	2.26	2.1	5.7	9.3	79	5.84	2.23	2.6	5.4	19.3
Week 12	14	5.86	1.36	3.9	5.5	8.6	77	5.53	1.96	2.1	5.4	16.4
Week 16	12	6.24	2.85	3.2	5.8	12.6	54	5.16	1.76	0.5	4.9	10.5
Week 20	7	6.36	2.90	3.6	5.3	10.9	26	5.51	1.87	0.9	5.6	8.6
Week 24	6	5.31	2.68	2.9	4.4	10.4	22	4.77	1.19	2.5	4.8	7.9
Week 28	2	4.60	0.42	4.3	4.6	4.9	21	5.63	1.67	2.8	5.6	10.2
Week 32	1	8.90	—	8.9	8.9	8.9	13	5.37	1.54	2.7	5.4	9.0
Week 36	3	6.17	2.01	4.5	5.6	8.4	14	5.70	1.63	3.5	5.5	8.9
Week 40	6	5.53	2.93	3.2	4.3	10.1	14	5.28	1.47	3.1	5.1	8.5
Week 44	—	—	—	—	—	—	2	4.90	0.57	4.5	4.9	5.3
Week 48	1	9.60	—	9.6	9.6	9.6	11	5.37	1.32	2.8	5.4	7.8
Week 52	4	6.70	2.80	3.1	6.9	9.9	19	5.61	1.69	2.6	5.7	8.6
Week 56	1	5.50	—	5.5	5.5	5.5	5	5.12	0.64	4.3	5.0	5.9
Week 60	4	4.40	3.13	2.0	3.3	9.0	8	5.29	0.58	4.5	5.4	5.9
Week 64	1	7.70	—	7.7	7.7	7.7	12	5.11	1.25	3.5	5.0	7.7
Week 68	4	6.38	1.96	3.5	7.2	7.7	14	5.81	1.80	3.1	6.1	9.1
Week 72	—	—	—	—	—	—	4	5.10	0.49	4.5	5.2	5.5
Week 76	5	5.42	3.85	2.7	4.0	12.2	11	5.79	1.89	3.7	5.2	9.3
Week 80	—	—	—	—	—	—	9	6.04	1.28	3.8	6.2	7.9
Week 84	3	8.43	2.22	6.6	7.8	10.9	13	6.19	1.69	3.8	5.9	9.3
Week 88	1	3.90	—	3.9	3.9	3.9	5	5.60	0.60	4.9	5.5	6.5
Week 92	6	5.77	3.77	2.6	4.0	12.3	15	5.31	1.24	3.1	5.5	7.2
Week 96	2	8.35	1.77	7.1	8.4	9.6	11	4.98	1.78	2.1	5.0	8.1
Week 100	1	3.60	—	3.6	3.6	3.6	8	5.89	0.93	4.7	5.9	7.0
Week 104	4	7.03	2.34	4.4	7.1	9.5	16	5.88	2.12	3.0	6.0	10.6
Week 108	1	4.10	—	4.1	4.1	4.1	14	5.17	0.80	3.4	5.5	6.2
Week 112	7	7.60	4.55	2.8	7.9	14.5	16	6.11	1.69	3.4	5.8	9.2
Week 116	1	4.90	—	4.9	4.9	4.9	13	5.48	0.88	4.1	5.5	7.1
Week 120	5	6.62	3.09	2.7	7.0	9.8	30	5.55	1.65	2.3	5.6	10.2
Week 128	7	8.57	6.18	2.6	5.8	20.5	36	5.91	1.64	2.6	5.8	11.3
Week 136	8	7.38	5.12	2.5	5.5	18.1	34	5.28	1.27	2.2	5.2	8.2
Week 144	8	7.66	6.60	2.9	5.2	23.0	32	5.73	1.44	3.3	5.7	9.5
Week 152	7	7.46	6.69	2.9	4.6	22.0	34	5.80	1.78	3.1	5.4	11.5
Week 160	6	5.55	4.51	2.7	4.0	14.7	33	5.69	1.55	2.8	5.8	9.3
Week 168	6	7.87	7.41	3.4	5.4	22.6	32	5.56	1.32	2.8	5.5	8.6
Week 176	4	4.43	1.16	3.6	4.0	6.1	25	5.76	1.69	2.8	6.0	8.6
Week 184	4	7.40	6.89	2.5	4.8	17.6	28	5.58	1.55	2.4	5.9	9.3
Week 192	6	6.73	5.57	3.2	5.1	17.9	23	5.49	1.52	2.4	5.6	7.9
Week 200	6	7.02	5.90	4.0	4.3	18.9	24	5.57	1.89	3.0	5.5	11.8
Week 208	5	4.74	2.22	2.2	4.7	7.6	14	6.08	1.68	3.5	5.3	9.2
Week 216	3	3.87	1.83	1.8	4.5	5.3	16	5.76	1.20	3.8	5.6	8.4
Week 224	3	4.43	1.47	3.3	3.9	6.1	14	5.59	2.02	3.4	5.1	11.4

(Source: 1.13.3-5, A-02 表 23)

表 2.7.2.6-10　MATE2-K 基質併用被験者及び非併用被験者における血中クレアチニン濃度（μmol/L）の推移（C788-047 及び C788-048 試験、R788 群）

	MATE2-K 基質併用被験者						MATE2-K 基質非併用被験者					
	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Day 1	9	72.62	12.94	58.3	71.6	95.0	88	69.86	15.30	46.0	67.5	122.9
Week 4	9	73.78	11.94	54.8	72.0	91.1	88	71.34	15.88	44.2	67.2	132.6
Week 8	8	72.46	12.23	58.3	72.0	88.0	87	71.75	17.13	36.2	69.0	152.9
Week 12	7	77.23	7.94	68.1	76.0	91.1	82	72.76	17.82	45.1	68.0	158.2
Week 16	—	—	—	—	—	—	35	73.95	15.08	44.2	73.0	116.7
Week 20	—	—	—	—	—	—	25	77.35	19.34	45.1	76.0	136.1
Week 24	—	—	—	—	—	—	25	73.75	18.83	41.5	70.7	128.2

(Source: 1.13.3-5, A-02 表 24)

表 2.7.2.6-11　MATE2-K 基質併用被験者及び非併用被験者における血中クレアチニン濃度（μmol/L）の推移（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験、R788 投与期）

	MATE2-K 基質併用被験者						MATE2-K 基質非併用被験者					
	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	22	70.20	17.10	47.7	65.0	122.9	124	71.78	15.52	46.0	69.8	146.7
Week 4	17	71.39	16.86	48.6	70.7	117.6	81	71.58	15.25	44.2	68.0	132.6
Week 8	17	69.93	15.38	53.0	65.4	112.3	79	72.08	17.00	36.2	70.0	152.9
Week 12	14	81.39	27.15	57.0	75.1	158.2	77	71.96	17.23	45.1	68.0	154.7
Week 16	12	75.13	18.58	56.0	74.6	116.7	55	72.56	13.47	44.2	72.0	103.4
Week 20	7	86.39	24.00	63.0	81.0	136.1	27	76.29	17.10	45.1	76.0	111.4
Week 24	6	78.49	26.51	57.0	70.7	128.2	23	71.21	16.39	41.0	72.0	113.2
Week 28	2	86.00	1.41	85.0	86.0	87.0	21	71.81	13.13	49.0	69.0	94.0
Week 32	1	66.00	—	66.0	66.0	66.0	13	74.85	10.92	62.0	71.0	93.0
Week 36	3	69.33	14.43	61.0	61.0	86.0	14	78.43	15.28	54.0	76.0	108.0
Week 40	6	75.00	13.67	55.0	76.5	94.0	14	76.86	18.30	42.0	77.0	115.0
Week 44	—	—	—	—	—	—	2	78.50	24.75	61.0	78.5	96.0
Week 48	1	85.00	—	85.0	85.0	85.0	12	77.67	14.92	57.0	79.0	103.0
Week 52	4	66.50	10.15	56.0	65.5	79.0	19	75.16	11.88	54.0	75.0	96.0
Week 56	2	69.00	5.66	65.0	69.0	73.0	5	63.20	13.48	45.0	64.0	82.0
Week 60	4	81.00	25.94	54.0	77.0	116.0	8	74.13	9.08	64.0	71.0	94.0
Week 64	1	72.00	—	72.0	72.0	72.0	12	70.92	14.23	51.0	65.5	103.0
Week 68	4	67.50	8.58	56.0	69.5	75.0	14	78.57	16.14	54.0	78.5	109.0
Week 72	1	67.00	—	67.0	67.0	67.0	4	64.75	19.31	40.0	68.5	82.0
Week 76	6	81.17	26.75	59.0	72.0	134.0	11	71.00	10.43	53.0	71.0	86.0
Week 80	—	—	—	—	—	—	9	76.22	17.70	59.0	71.0	110.0
Week 84	3	70.33	8.39	65.0	66.0	80.0	13	77.92	16.13	60.0	73.0	111.0
Week 88	1	62.00	—	62.0	62.0	62.0	5	80.60	8.91	67.0	83.0	91.0
Week 92	6	79.67	23.27	57.0	72.5	124.0	15	69.60	10.18	53.0	68.0	89.0
Week 96	2	67.00	4.24	64.0	67.0	70.0	12	75.25	15.86	57.0	72.5	105.0
Week 100	1	72.00	—	72.0	72.0	72.0	8	79.13	14.78	63.0	74.5	104.0
Week 104	4	69.25	10.69	59.0	68.0	82.0	16	79.63	13.86	61.0	76.0	114.0
Week 108	1	72.00	—	72.0	72.0	72.0	14	75.43	15.24	54.0	70.5	102.0
Week 112	7	84.43	44.23	55.0	72.0	183.0	16	81.94	17.67	58.0	80.5	132.0
Week 116	1	72.00	—	72.0	72.0	72.0	13	76.31	17.07	58.0	70.0	105.0
Week 120	5	69.80	12.48	56.0	65.0	87.0	30	79.03	13.65	61.0	77.5	119.0
Week 128	7	88.57	51.86	53.0	69.0	204.0	36	82.22	18.49	56.0	78.5	157.0
Week 136	8	84.88	36.51	55.0	71.0	170.0	34	81.41	13.82	57.0	80.5	112.0
Week 144	8	87.25	47.58	52.0	76.0	203.0	32	81.88	15.54	62.0	82.0	117.0
Week 152	7	86.00	45.50	53.0	71.0	187.0	34	81.44	13.76	58.0	81.5	111.0
Week 160	6	87.50	45.66	57.0	69.5	179.0	33	79.00	15.19	57.0	76.0	126.0
Week 168	6	84.00	37.46	58.0	73.5	159.0	32	80.50	13.43	62.0	77.0	114.0
Week 176	4	66.75	8.22	55.0	69.0	74.0	25	80.40	14.57	60.0	78.0	120.0
Week 184	4	91.00	58.33	55.0	65.5	178.0	28	77.00	11.56	55.0	76.5	106.0
Week 192	6	90.50	56.44	60.0	72.5	205.0	23	79.48	13.73	56.0	78.0	116.0
Week 200	6	90.17	57.57	54.0	69.5	206.0	24	79.08	12.06	62.0	77.0	116.0
Week 208	5	66.60	11.89	49.0	73.0	78.0	14	80.07	16.08	62.0	75.0	116.0
Week 216	3	68.00	17.00	51.0	68.0	85.0	16	81.56	13.81	60.0	81.0	116.0
Week 224	3	67.33	16.17	50.0	70.0	82.0	14	79.07	13.57	60.0	80.5	104.0

(Source: 1.13.3-5, A-02 表 25)

表 2.7.2.6-12　メトホルミン併用被験者及び非併用被験者における血糖値（mmol/L）（C788-047 及び C788-048 試験、R788 群）

	メトホルミン併用被験者						メトホルミン非併用被験者					
	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Day 1	7	6.57	1.87	3.6	7.4	8.3	90	5.55	2.16	1.6	5.0	18.7
Week 4	7	7.32	2.88	4.5	6.6	12.9	90	5.27	1.63	3.4	5.0	13.8
Week 8	6	6.54	1.66	4.8	6.4	9.4	89	5.41	1.35	3.3	5.2	11.0
Week 12	5	6.28	1.81	4.2	7.2	8.0	83	5.27	1.22	3.1	4.9	12.0
Week 16	—	—	—	—	—	—	35	5.06	1.15	3.6	4.8	10.5
Week 20	—	—	—	—	—	—	25	5.29	0.70	4.1	5.2	6.9
Week 24	—	—	—	—	—	—	24	5.41	1.48	3.9	4.9	11.4

(Source: 1.13.3-5, A-02 表 26)

表 2.7.2.6-13　メトホルミン併用被験者及び非併用被験者における血糖値（mmol/L）の推移（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験、R788 投与期）

	メトホルミン併用被験者						メトホルミン非併用被験者					
	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値	N	平均	標準偏差	最小値	中央値	最大値
Baseline	11	7.15	1.71	3.6	7.8	8.9	135	5.43	1.88	1.6	5.0	18.7
Week 4	8	7.37	2.67	4.5	6.9	12.9	90	5.27	1.61	3.4	5.1	13.8
Week 8	8	6.42	1.46	4.8	6.4	9.4	88	5.39	1.36	3.3	5.2	11.0
Week 12	6	6.03	1.73	4.2	6.0	8.0	84	5.30	1.23	3.1	5.0	12.0
Week 16	5	6.75	2.70	4.6	5.9	11.4	60	5.38	1.53	2.7	5.1	12.6
Week 20	2	7.08	0.59	6.7	7.1	7.5	28	5.07	0.69	3.8	5.1	6.9
Week 24	2	5.97	1.46	4.9	6.0	7.0	25	5.56	1.53	3.9	5.2	11.4
Week 28	1	6.40	—	6.4	6.4	6.4	20	5.53	0.94	4.3	5.4	8.2
Week 32	1	7.30	—	7.3	7.3	7.3	13	5.46	0.95	3.4	5.6	7.2
Week 36	1	14.00	—	14.0	14.0	14.0	16	5.54	1.26	4.3	5.3	8.7
Week 40	1	6.20	—	6.2	6.2	6.2	18	5.37	1.08	4.3	5.1	8.6
Week 44	—	—	—	—	—	—	2	5.25	0.64	4.8	5.3	5.7
Week 48	1	9.00	—	9.0	9.0	9.0	11	5.45	0.79	3.8	5.7	6.7
Week 52	2	9.35	2.62	7.5	9.4	11.2	21	5.83	1.40	4.3	5.3	9.5
Week 56	1	8.20	—	8.2	8.2	8.2	6	4.80	0.55	4.0	4.9	5.4
Week 60	1	7.00	—	7.0	7.0	7.0	11	5.58	1.78	3.1	5.5	9.4
Week 64	1	6.70	—	6.7	6.7	6.7	12	5.06	0.81	3.4	5.0	6.5
Week 68	3	8.13	3.27	4.7	8.5	11.2	14	5.27	1.04	3.6	4.9	7.8
Week 72	—	—	—	—	—	—	4	5.83	0.49	5.2	5.9	6.3
Week 76	1	6.20	—	6.2	6.2	6.2	15	5.20	1.71	3.9	4.7	11.0
Week 80	—	—	—	—	—	—	9	5.84	1.73	4.2	5.3	9.9
Week 84	2	7.80	2.97	5.7	7.8	9.9	14	5.36	0.77	4.5	5.4	7.0
Week 88	—	—	—	—	—	—	6	5.50	1.92	3.9	5.0	9.3
Week 92	1	6.10	---	6.1	6.1	6.1	20	5.69	1.21	4.4	5.4	9.9
Week 96	2	8.75	2.47	7.0	8.8	10.5	10	5.30	0.67	4.5	5.4	6.2
Week 100	—	—	—	—	—	—	9	5.76	1.31	4.3	5.4	8.4
Week 104	2	7.85	1.48	6.8	7.9	8.9	18	5.61	1.22	4.3	5.3	8.7
Week 108	—	—	—	—	—	—	15	5.24	0.54	4.5	5.3	6.3
Week 112	3	9.23	4.11	4.7	10.3	12.7	20	5.10	0.69	3.6	5.1	6.6
Week 116	—	—	—	—	—	—	14	5.93	1.50	4.7	5.5	10.2
Week 120	2	9.05	2.33	7.4	9.1	10.7	33	5.50	1.04	3.8	5.6	9.1
Week 128	2	10.55	0.49	10.2	10.6	10.9	41	5.80	1.45	4.4	5.5	10.9
Week 136	3	8.63	2.30	6.1	9.2	10.6	39	5.53	1.30	4.0	5.1	9.7
Week 144	3	10.97	4.04	6.3	13.2	13.4	37	5.24	0.89	3.1	5.2	8.3
Week 152	3	8.63	2.01	6.4	9.2	10.3	38	5.77	1.57	3.3	5.5	11.6
Week 160	2	7.95	2.33	6.3	8.0	9.6	36	5.79	1.55	4.2	5.4	12.6
Week 168	2	8.85	2.19	7.3	8.9	10.4	36	5.49	1.22	3.7	5.4	10.4
Week 176	2	5.50	1.41	4.5	5.5	6.5	27	5.57	1.83	4.0	5.2	13.2
Week 184	—	—	—	—	—	—	31	5.38	0.91	4.1	5.2	8.3
Week 192	2	8.10	0.85	7.5	8.1	8.7	27	5.61	1.07	3.6	5.4	8.9
Week 200	2	8.00	0.28	7.8	8.0	8.2	28	5.63	1.24	3.3	5.5	8.5
Week 208	2	7.35	0.07	7.3	7.4	7.4	17	5.71	0.82	4.2	5.6	7.4
Week 216	2	8.70	3.39	6.3	8.7	11.1	17	5.46	0.92	4.4	5.3	8.4
Week 224	2	7.95	2.05	6.5	8.0	9.4	15	5.81	1.29	4.6	5.3	8.9

(Source: 1.13.3-5, A-02 表 27)

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 試験デザイン 8
2.7.3.1.1.1 国内第 III 相臨床試験（R788-1301） 8
2.7.3.1.1.2 海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047）及び海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048） 9
2.7.3.1.1.3 海外第 III 相継続投与試験（C788-049） 10
2.7.3.1.1.4 海外第 II 相臨床試験（D4300-022） 11
2.7.3.1.2 有効性評価項目 12
2.7.3.1.3 解析対象集団 15
2.7.3.1.4 解析方法 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 17
2.7.3.2.1 国内第 III 相臨床試験（R788-1301） 17
2.7.3.2.1.1 試験方法 17
2.7.3.2.1.2 試験成績 18
2.7.3.2.2 海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047） 34
2.7.3.2.2.1 試験方法 34
2.7.3.2.2.2 試験成績 35
2.7.3.2.3 海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048） 37
2.7.3.2.3.1 試験方法 37
2.7.3.2.3.2 試験成績 38
2.7.3.2.4 海外第 III 相継続投与試験（C788-049） 41
2.7.3.2.4.1 試験方法 41
2.7.3.2.4.2 試験成績 42
2.7.3.2.5 海外第 II 相臨床試験（D4300-022） 44
2.7.3.2.5.1 試験方法 44
2.7.3.2.5.2 試験成績 44
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 45
2.7.3.3.1 試験対象集団 45
2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準 45
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 47
2.7.3.3.1.3 中止・脱落状況 48
2.7.3.3.1.4 救済薬の使用状況（R788-1301 試験） 50
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 51
2.7.3.3.2.1 Stable platelet response の達成割合（主要評価項目） 51
2.7.3.3.2.2 副次評価項目及び Post hoc 解析による評価項目 52
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 63
2.7.3.3.3.1 部分集団に対する Stable platelet response の達成割合（C788-047、

C788-048 試験） 63
2.7.3.3.3.2 治療ライン 64
2.7.3.3.3.3 背景因子別の有効性 65
2.7.3.3.3.4 腎機能 66
2.7.3.3.3.5 肝機能 66
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 67
2.7.3.4.1 用法・用量 67
2.7.3.4.2 投与期間 69
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 73
2.7.3.6 参考文献 78
2.7.3.7 付録 79

略号一覧

略号	内容
CI	Confidence interval（信頼区間）
FAS	Full Analysis Set（最大の解析対象集団）
IBLS	ITP Bleeding Score
ITP	Idiopathic trombocytopenic purpura、Immune thrombocytopenia（特発性血小板減少性紫斑病、免疫性血小板減少症）
ITT	Intent-to-Treat
LOCF	Last observation carried forward
SF-36	Short form 36
TPO	Thrombopoietin（トロンボポエチン）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本薬の有効性は、国内第 III 相臨床試験（R788-1301）、海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047）、海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048）、海外第 III 相継続投与試験（C788-049）、海外第 II 相臨床試験（D4300-022）の 5 試験で評価した。海外第 III 相臨床試験の 3 試験については、プラセボと R788 の比較を目的とした C788-047 及び C788-048 試験の 2 試験の統合解析、並びに長期投与時の評価を目的とした C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の 3 試験の統合解析を実施した。

R788-1301 試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までのデータを対象とした。評価対象は、プラセボを対照とした第 I 期、第 I 期で R788 に割り付けられた被験者を対象に第 II 期のデータも含めて評価した R788 長期投与時、休薬期に移行した被験者の休薬期データを評価した休薬期、第 I 期又は第 II 期のいずれかで R788 を投与した被験者の第 III 期までの R788 の全投与期間を評価した R788 投与期、並びに治験薬を投与した全被験者の第 I 期から第 III 期までの全期間のデータを対象とした全期間とした。

表 2.7.3.1-1　　臨床的有効性試験の要約

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	主な選択基準	有効性評価項目
R788-1301 5.3.5.1.1	国内 42 施設	（第 I 期） 無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg プラセボ 1 日 2 回経口投与	R788 群　22/22 例 プラセボ群　12/12 例	24 週間	・同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準（1990 年改定）に従い ITP と診断された患者 ・前観察期の 2 回のスクリーニング時と Day 1 の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者 ・少なくとも 1 種類の標準的 ITP 治療薬を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者	・Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）（主要評価項目） ・血小板数 ・Short form 36（SF-36）
		（第 II 期以降） 非盲検 単群	慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回経口投与 休薬期（最大 4 週間）は治験薬を投与しない	第 II 期 （継続投与例） 第 I 期 R788 群　10/10 例 第 I 期プラセボ群　4/4 例 （早期移行例） 第 I 期 R788 群　9/9 例 第 I 期プラセボ群　7/7 例 休薬期　12/12 例 第 III 期　22/22 例 （第 III 期はデータカットオフ時点）	28 週間 （第 II 期） 製造販売承認日まで （第 III 期）	—	・血小板数 ・Short form 36（SF-36）

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	主な選択基準	有効性評価項目
C788-047 5.3.5.1.2	海外 35 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	持続性/慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg プラセボ 1 日 2 回経口投与	R788 群 51/51 例 プラセボ群 25/25 例	24 週間	・18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者 ・過去 3 ヵ月以内の血小板数の平均値が 30000/μL 未満の患者 ・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者	・Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）（主要評価項目） ・血小板数 ・ITP Bleeding Score ・WHO bleeding scale
C788-048 5.3.5.1.3	海外 23 施設	無作為化 二重盲検 並行群間 2 群比較 プラセボ対照	持続性/慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg プラセボ 1 日 2 回経口投与	R788 群 50/50 例 プラセボ群 24/24 例	24 週間	・18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者 ・過去 3 ヵ月以内の血小板数の平均値が 30000/μL 未満の患者 ・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者	・Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）（主要評価項目） ・血小板数 ・ITP Bleeding Score ・WHO bleeding scale
C788-049 5.3.5.2.2	海外 53 施設	非盲検 単群	持続性/慢性 ITP 患者	R788 100 mg 又は 150 mg 1 日 2 回経口投与	R788 群 123/123 例	5 年間又は製造販売承認後上市されるまで	・C788-047 試験又は C788-048 試験の 24 週時の評価を完了した、又は効果不十分のため早期中止（ただし 12 週時以降に中止）した 18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者	・Version 1：Sustained stable platelet response の達成割合（本薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、初回達成から 12 ヵ月維持）（主要評価項目） ・Version 2：Sustained stable platelet response の達成割合（本薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、初回達成から 12 週間維持）（主要評価項目） ・血小板数

試験番号 添付資料番号	国内/海外 施設数	試験デザイン	対象	投与量 投与方法	主解析対象集団/登録時の被験者数	投与期間	主な選択基準	有効性評価項目
D4300-022 5.3.5.2.1	海外 2 施設	非盲検 用量漸増	慢性難治性 ITP 患者	R788 75 mg R788 100 mg R788 125 mg R788 150 mg R788 175 mg R788 200 mg 1 日 2 回経口投与	R788 群　18/18 例	3 ヵ月間 （継続可能）	・3 ヵ月以上前に慢性難治性 ITP と診断されている患者 ・過去 6 ヵ月以内に実施した標準的な血清学的検査で、HIV、B 型肝炎ウイルス（HBV）及び C 型肝炎ウイルス（HCV）が陰性の患者	・血小板数が 30000/mm³ 以上かつベースラインから 20000/mm³ 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合（主要評価項目） ・血小板数が 50000/mm³ 以上を達成した患者の割合及び 150000/mm³ 以上を達成した被験者の割合

2.7.3.1.1 試験デザイン

2.7.3.1.1.1 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

R788-1301 試験は、日本人慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象として、R788 を 24 週間経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を検討する第 III 相多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間比較試験（第 I 期）及び R788 を長期投与したときの安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検試験（第 II 期及び第 III 期）であった。また、第 II 期と第 III 期の間に休薬期を設定し、R788 を休薬したときの血小板数の推移を探索的に検討した。

R788-1301 試験における治験薬の投与量、投与方法を以下に示す。

(1) 第 I 期では被験者を R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付け（血小板数（15000/μL未満又は以上）を層別因子とした)、24週間経口投与した。投与開始時の用法・用量は 100 mg 1 日 2 回とし、Week 4 以降に血小板数が 50000/μL 未満であり、治験薬への忍容性が良好な場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき治験薬の投与量を 100 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回へ増量した。

(2) 第 II 期では、以下に従い R788 を 28 週間経口投与した。

– 第 I 期を完了した被験者

第 II 期の治験薬投与開始時の用法・用量は以下のとおりとした。

- Week 24 の血小板数が 50000/μL 以上の場合又は Week 24 の血小板数が 50000/μL 未満で第 I 期の最終の用法・用量が 100 mg 1 日 1 回、150 mg 1 日 1 回又は 100 mg 1 日 2 回の場合、第 I 期の最終の用法・用量
- Week 24 の血小板数が 50000/μL 未満で第 I 期の最終の用法・用量が 150 mg 1 日 2 回の場合、100 mg 1 日 2 回

第 II 期の治験薬投与開始後に血小板数が 50000/μL 未満であり、治験薬への忍容性が良好な場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき治験薬の投与量を 100 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回へ増量した。

– 第 II 期早期移行例

第 II 期の治験薬投与開始時の用法・用量は以下のとおりとした。

- 第 I 期の最終の用法・用量が 100 mg 1 日 2 回又は 150 mg 1 日 2 回の場合、100 mg 1 日 2 回
- 第 I 期の最終の用法・用量が 100 mg 1 日 1 回又は 150 mg 1 日 1 回の場合、第 I 期の最終の用法・用量

早期移行 Week 4 以降に血小板数が 50000/μL 未満であり、治験薬への忍容性が良好な場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断に基づき治験薬の投与量を 100 mg 1 日 2 回から 150 mg 1 日 2 回へ増量した。

(3) 休薬期では治験薬を最大 4 週間投与しなかった。

(4) 第 III 期では、R788 を本薬の製造販売承認日まで経口投与した。第 III 期の治験薬投与開始時の用法・用量は、第 II 期の最終の用法・用量とした。

治験薬投与期間中は、同日の朝夕の投与は少なくとも 8 時間は間隔を空け、食事の有無に関わらず可能な限り同じ時間帯に投与した。投与量調整の基準に該当する有害事象が認められた

場合は、表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2 に従い治験薬の投与量を調整した。

前観察期から後観察期終了までの期間において、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾールのうち、1 種類の ITP 治療薬（以降、併用可能 ITP 治療薬）の併用を許容した。Day1 の 2 週間前から第 I 期終了時までの期間、休薬期及び後観察期では併用可能 ITP 治療薬の投与方法・投与量を変更しないこととし、第 II 期及び第 III 期では血小板数が 50000/μL 以上で安定している被験者においては治験責任医師又は治験分担医師の判断により併用可能 ITP 治療薬の投与量を減量することを許容した。前観察期から後観察期終了までの期間全体を通じて、新たな ITP 治療薬を使用してはならないこととした。血小板数の過剰増加が認められた場合は、治験実施計画書に従い併用可能 ITP 治療薬の投与量を調節した。

第 I 期の治験薬投与開始後から後観察期終了時又は製造販売承認日まで、以下のいずれか 1 つ又は両方の条件に該当する被験者に対し、治験責任医師又は治験分担医師の判断により救済薬の使用を許容した。

- 血小板数が 50000/μL 未満で、緊急出血のリスクがある又は臨床的に重要な出血や湿性紫斑が認められる状態
- 血小板数が 50000/μL 未満で、緊急手術を受ける必要がある状態

救済薬は下表の薬剤とし、救済薬の用法・用量は表 2.7.3.1.1.1-1 を参考に治験責任医師又は治験分担医師が判断した。

表 2.7.3.1.1.1-1　救済薬の用法・用量

薬剤	用法・用量
血小板輸血	10～20 単位/回
静注免疫グロブリン製剤	400 mg/kg/日を連続 5 日間
静注メチルプレドニゾロン	1 g/日を連続 3 日間
経口デキサメタゾン	最大 40 mg/日を 1～2 日
経口プレドニゾロン	最大 1 mg/kg/日を 1～3 日

2.7.3.1.1.2 海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047）及び海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048）

C788-047 及び C788-048 試験は、持続性/慢性 ITP 患者を対象として、R788 を 24 週間投与したときの有効性を Stable platelet response の達成によりプラセボと比較検討する第 III 相多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。

本試験のスクリーニング期間に適格性を確認した後、被験者を R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付けた（血小板数（15000/μL 未満又は以上）及び脾摘の施行歴を層別因子として無作為割付けを行った）。被験者は 24 週間の治療期間を通して朝夕に治験薬を経口投与した。治験薬の投与方法を表 2.7.3.1.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.1.2-1　治験薬の投与方法

投与群	被験者数	治験薬	投与方法
R788 群	50	R788	経口、1 日 2 回（朝夕）
プラセボ群	25	プラセボ	経口、1 日 2 回（朝夕）

注：両投与群の被験者は、100 mg 1 日 2 回（又はプラセボ）で投与を開始し、十分な血小板数の増加反応が認められない場合、150 mg 1 日 2 回（又はプラセボ）に増量した。
注：併用可能 ITP 治療薬：被験者は ITP に対する特定の許容される併用療法（副腎皮質ステロイド（プレドニゾ

ン換算で 1 日当たり 20 mg 未満、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾール）を継続することができた。登録時の併用可能 ITP 治療薬の用法・用量は、24 週間の治療期間中に変更することはできなかった。

24 週間の治療期間中、被験者は 13 回の来院が予定された。R788/プラセボの安全性及び有効性を評価し、用量調節が必要かどうかを判断するために、各来院時に安全性評価及び血小板数測定を実施した。血小板数は実施医療機関の院内測定値で評価した。Week 4 以降、血小板数及び忍容性に基づき、R788 100 mg 又はプラセボ 1 日 2 回の初回投与量を R788 150 mg 又はプラセボ 1 日 2 回に増量した。投与量調整の基準に該当する有害事象が認められた場合は、表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2 に従い治験薬の投与量を調整した。

Week 12 以降、血小板数が 50000/μL 未満の被験者、又はベースラインの血小板数が 15000/μL 未満で 20000/μL 以上の血小板数の増加が認められなかった被験者をノンレスポンダーとし、当該被験者の試験中止を可能とした。これらのノンレスポンダーが R788 150 mg 又はプラセボ 1 日 2 回の投与を 4 週間以上受けていた場合（当該用量の忍容性が良好ではなかった場合を除く）、海外第 III 相継続投与試験（C788-049）への組入れが可能とされ、非盲検下で R788 の長期投与を受けた。予定された治療期間（Week 24 まで）を完了した被験者に対しても、継続投与試験において非盲検下で R788 の長期投与が受けられることとした。

併用可能 ITP 治療薬として副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾールの併用を許容した。24 週間の治験薬投与期間中、併用可能 ITP 治療薬の投与量は変更しないこと、また、新たな ITP 治療薬を使用してはならないこととした。

血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する以下の特定の治療方法（救済薬）が使用可能とされた。

– 静注免疫グロブリン（IVIg）：最大 1 g/kg を 1～3 日間
– 静注抗 D 免疫グロブリン（anti-D IgG）：最大 50～75 μg/kg を 1～2 日間
– 静注メチルプレドニゾロン最大 1 g/日を 1～3 日間、経口デキサメタゾン最大 40 mg/日を 1～2 日間又は経口プレドニゾン最大 1 mg/kg/日を 1～3 日間

2.7.3.1.1.3 海外第 III 相継続投与試験（C788-049）

C788-049 試験は、持続性/慢性 ITP 患者を対象として、R788 の長期投与時の安全性及び有効性（安定した血小板数の達成及び維持）を評価する第 III 相多施設共同、非盲検、継続投与試験である。C788-049 試験は、治験参加国で本薬が製造販売承認後上市されるまで又は最長 5 年間のどちらか早い時点までを評価期間とした。

C788-047 又は C788-048 試験の Week 24 の評価を完了した被験者及び効果不十分のため 12 週時以降に中止した被験者を対象とした。すべての被験者に非盲検下で R788 を投与した。

本試験への移行時にレスポンダー（血小板数が 50000/μL 以上と定義）と判断された被験者は、C788-047 又は C788-048 試験の用法・用量を継続した。ノンレスポンダー（血小板数が 50000/μL 未満と定義）と判断された被験者は、R788 100 mg 1 日 2 回経口投与より開始した。C788-047 及び C788-048 試験が完了し開鍵されるまで、被験者の治験薬の割付け（R788 群又はプラセボ群）について盲検性を維持した。R788 は、1 日 1 回に減量する必要がない限り、1 日 2 回投与した。

C788-047 試験又は C788-048 試験で使用されていた併用可能 ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド（プレドニゾン換算で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾール）は継続した。血小板数が 50000/μL 以上で安定している被験者は、標準的な診療に従い併用可能 ITP 治療薬の用量を漸減した。

R788 100 mg 1 日 2 回で投与されていた被験者は、1 ヵ月後の血小板数及び忍容性に基づき、R788 150 mg 1 日 2 回に増量した。投与量調整の基準に該当する有害事象が認められた場合は、表 2.7.3.7-1 及び表 2.7.3.7-2 に従い治験薬の投与量を調整した。

血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する以下の特定の治療方法（救済薬）が使用可能とされた。

– 静注免疫グロブリン（IVIg）：最大 1 g/kg を 1～3 日間
– 静注抗 D 免疫グロブリン（anti-D IgG）：最大 50～75 μg/kg を 1～2 日間
– 静注メチルプレドニゾロン最大 1 g/日を 1～3 日間、経口デキサメタゾン最大 40 mg/日を 1～2 日間又は経口プレドニゾン最大 1 mg/kg/日を 1～3 日間

2.7.3.1.1.4 海外第 II 相臨床試験（D4300-022）

D4300-022 試験は、6～12 週間の用量探索試験に適格であり、治験実施計画書で定義された基準に基づく反応が確認された場合であっても、治験担当医師により試験継続が可能であると判定された慢性難治性 ITP 患者を対象とした。

3 ヵ月間継続して血小板数が 30000/mm^3 未満である ITP 患者を試験参加に適格とした。試験期間中、全被験者は、約 2～25.5 ヵ月（投与期間は 6 週間～2 年）にわたり、9～39 回治験実施医療機関に来院する計画とした。血小板数の増加反応が 24 ヵ月間持続し、安全性に問題がないと治験担当医師より判断された被験者は継続的な投与を受ける機会が与えられた。血小板数の増加から 2 週以内に、免疫グロブリン G 静脈内投与（IVIg）又は血小板数増加を目的とした他の治療を受けることなく、血小板数が 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上の増加を達成した場合、治験実施計画書で定義された基準に基づく反応を示した被験者であると治験担当医師は判断した。

D4300-022 試験は、最大 18 例（各用量群 3～6 例）の被験者に対し、R788 を開始用量 75～200 mg（最大 225 mg まで）で 1 日 2 回経口投与する計画であった。各用量群には 3 例以上の被験者が登録され、4 週間の投薬完了後に独立安全性評価者の同意が得られた場合、次の高用量群の登録開始を可能とした。2 例以上の被験者が投与された用量で持続的な反応を示した場合、3 例の被験者を当該用量群に追加登録可能とした。また、4 例以上の被験者が持続的な反応を示した場合、反応及び忍容性を確認するため当該用量群に 6 例を追加登録可能とした。

表 2.7.3.1.1.4-1　R788 投与方法

Dose Cohort (n per group)	Starting Dose
1 (3-6)	75 mg bid
2 (3-6)	100 mg bid
3 (3-6)	125 mg bid
4 (3-6)	150 mg bid
5 (3-6)	175 mg bid
6 (3-6)	200 mg bid

いずれの被験者でも問題となる有害作用（正常値上限の 3 倍を超えるアラニンアミノトラン

スフェラーゼ（ALT）、1000/mm^3 未満の多形核好中球、及び/又は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria における Grade 2 に相当する毒性）が認められなければ、所定の用量による投与の 2 週間後に、25 mg 1 日 2 回ずつ増量可能とした。25 mg 1 日 2 回以上の増量も可能であるが、2 週間以上の間隔を空けて行い、Week 4 以降に増量する場合は独立安全性評価者の同意が必要とされた。

Week 6 までにいずれの用量でも反応が認められなかった被験者は、投与中止とした。Week 12 まで効果が持続した被験者は、禁忌がない限り効果が持続した用量でさらに 9～21 ヵ月の投与継続を可能とした。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）の主要評価項目は、Stabele platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）の達成割合とした。

海外第 III 相臨床試験の主要評価項目を Stable platelet response の達成割合とすることは、海外第 III 相臨床試験の治験依頼者である Rigel 社と FDA との End of Phase II meeting での協議を経て決定された。トロンボポエチン（TPO）受容体作動薬の臨床試験の評価項目を参考に、本薬の効果の持続性を反映でき、被験者の来院回数等の実施可能性を加味した評価項目として、「Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の達成割合」を設定することが合意された。

ITP は希少疾病であることに加え、R788-1301 試験の対象は少なくとも 1 つの標準的 ITP 治療を受けた患者のうち効果不十分又は忍容性に問題があると考えられた患者であり、極めて限定されることが想定された。[redacted]

1) 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

(1) 主要評価項目

Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーと定義した）

(2) 副次評価項目

– 規定の評価時点における血小板数 50000/μL 以上の達成割合
– 規定の評価時点における血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とした）
– Overall response の達成割合（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーと定義した）
– Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数

– Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数
– 血小板数維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した最初の測定日から 28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）
– Sustained stable platelet response の達成割合（第 I 期プラセボ投与後第 II 期移行例のみを対象とし、第 I 期及び第 II 期の治験薬投与開始後、12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持できた被験者をレスポンダーと定義した）
– 血小板数の要約統計量
– 血小板数の頻度分布
– 血小板数の個別推移
– QOL 評価（SF-36）

(3) Post Hoc 解析

– R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析

2) 海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047）及び海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048）

(1) 主要評価項目

Stable platelet response の達成割合（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーと定義した）

(2) 副次評価項目

– Week 12 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成割合
– Week 24 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成割合
– ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 12 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合
– ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 24 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合
– ITP Bleeding Score（IBLS）に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度
– WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

(3) Post Hoc 解析

– Overall response の達成割合（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板が 50000/μL 以上であった被験者をレスポンダーと定義し、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析のみ実施した。）
– 重篤な出血関連有害事象の発現割合（Safety database を用いて解析した。）
– R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析
– QOL 評価（SF-36）

3) 海外第 III 相継続投与試験（C788-049）

(1) 主要評価項目

<u>Version 1</u>

全被験者、すなわち C788-047 試験又は C788-048 試験で R788 を投与された被験者又は C788-049 試験で R788 を投与された被験者、あるいはその両方を満たす被験者を対象として有効性を評価することを目的とした。評価項目は、以下に定義する安定した血小板数の達成と維持とした。

a) R788 投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成

b) 以下に定義する Sustained stable platelet response の達成

- a) で示した目標血小板数の初回達成から 12 ヵ月以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以下でないこと（2 回の来院の間に、救済薬なしで血小板数 50000/μL 以上となる来院を含まないこと）

Version 2

C788-047 試験又は C788-048 試験でプラセボ群に無作為割付けされた被験者を対象として、被験者内の R788 とプラセボを試験間で比較することを目的とした。評価項目は、以下に定義する安定した血小板数の達成と維持とした。

a) 治験薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成（C788-047 試験又は C788-048 試験ではプラセボ投与及び C788-049 試験では R788 投与）

b) 以下に定義する Sustained stable platelet response の達成

- a) で示した目標血小板数の初回達成から 12 週間以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以下でないこと（2 回の来院の間に、救済薬なしで血小板数 50000/μL 以上となる来院を含まないこと）

(2) 副次評価項目

– 血小板数の維持期間

(3) Post Hoc 解析

– QOL 評価（SF-36）

4) 海外第 II 相臨床試験（D4300-022）

(1) 主要評価項目

血小板数が 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合

(2) 副次評価項目

血小板数が 50000/mm^3 以上を達成した患者の割合及び 150000/mm^3 以上を達成した被験者の割合

R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の有効性評価項目を表 2.7.3.1.2-1 に示す。

表 2.7.3.1.2-1　　有効性評価項目（R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験）

有効性評価項目	R788-1301 試験	C788-047、C788-048 試験 a)	C788-049 試験
Stable platelet response の達成割合	◎	◎	—
血小板数 50000/μL 以上の達成割合	○（規定の評価時点）	○（Week 12、24）	—
血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とする）	○（規定の評価時点）	○（Week 12、24）	—
Overall response の達成割合	○ （Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーと定義）	△ （治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板が 50000/μL 以上であった被験者をレスポンダーと定義）	—
Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数	○	—	—
Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数	○	—	—
治験薬投与開始後、初めて血小板数が 50000/μL 以上を達成した日から、血小板数を維持できた期間（血小板数の維持期間）	○	—	○
Sustained stable platelet response の達成割合	○ （第 I 期プラセボ投与後第 II 期移行例のみ対象）	—	◎
ITP Bleeding Score（IBLS）に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度	— （安全性評価項目）	○	—
WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度	—	○	—
出血関連有害事象の発現割合	— （安全性評価項目）	△	—
救済薬の使用状況	— （2.7.3.3.1.4 参照）	△	—
R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析	△	△	—
血小板数の奏効率	○	—	—
血小板数の個別推移	○	—	—
休薬後の血小板減少	○	—	—
QOL 評価（SF-36）	○	△	△

◎：主要評価項目、○：副次評価項目、△：Post hoc 解析で評価した項目、—：該当せず
a)：C788-047 及び C788-048 試験の統合解析を同様の有効性評価項目を対象に行った

2.7.3.1.3 解析対象集団

R788-1301 試験では、Full Analysis Set（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。FAS は、無作為割付けされた被験者から GCP 違反例、未投薬例、第 I 期移行前中止例、不適格例の一部の被験者及び主要評価項目が得られていない被験者を除外した集団を対象とし、無作為割付けに従って解析した。

C788-047 及び C788-048 試験では、Intent-to-Treat（ITT）集団を有効性解析の主要集団とした。

ITT 集団は、無作為割付けされた全被験者を対象とし、無作為割付けに従って解析した。Per-Protocol（PP）集団には、ITT 集団のうち重大な治験実施計画書逸脱がない被験者を含めた。

C788-049 試験では、Treated Population を有効性評価項目の解析対象集団とした。Treated Population は、治験薬が投与された全被験者を対象とし、実際に受けた治療に従って解析した。

D4300-022 試験では、ITT 集団を有効性解析の解析対象集団とした。

2.7.3.1.4 解析方法

R788-1301 試験の有効性の主要評価項目は Stable platelet response の達成割合である。主要評価項目は、第 I 期のデータを用いて解析した。

Stable platelet response：Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の被験者をレスポンダーとし、その達成割合を評価した。

Stable platelet response の評価にあたっては、以下の取扱いを行った。

– 有害事象又は有効性の欠如により中止した被験者及び Week 10 から Week 24 までに救済薬を使用した被験者はノンレスポンダーとする。
– 上記以外の被験者における欠測は、Week 24 まで Last Observation Carried Forward（LOCF）を用いたデータの補完を行い、補完後のデータで Stable platelet response の判定を行う。

Stable platelet response の達成割合とその正確な両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson）を示した。達成割合の群間差とその正確な両側 95%信頼区間（Chan and Zhang）を算出した。Fisher's Exact 検定を用いて、R788 群のプラセボ群に対する優越性の評価を行った。有意水準は両側 5%とした。なお、救済薬使用後 4 週間（28 日）以内に測定された血小板数はすべて欠測として取り扱った。また、欠測による血小板数の補完が必要な症例が発生しなかったことから、計画した感度分析は実施しなかった。

C788-047 及び C788-048 試験の主要評価項目は Week 24 までの Stable platelet response の達成であり、Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義された。有効性の欠如又は有害事象のため Week 24 以前に投与中止した被験者、及び Week 10 以降に救済治療を受けた被験者は、主要評価項目のノンレスポンダーとみなされた。この評価項目は、真の割合に対応する正確な 95%信頼区間（Clopper-Pearson）とともに、血小板数及び割合を用いて投与群別に要約した。R788 とプラセボを比較するための帰無仮説及び対立仮説は以下のとおりであった。

Ho: pF = pP versus H1: pF ≠ pP

pF 及び pP は、R788 及びプラセボについて Week 24 までに Stable platelet response を達成した被験者の真の割合を示す。有意水準両側 0.05 で Fisher の直接確率検定を用いて帰無仮説を検定した。

欠測によりレスポンダー又はノンレスポンダーを判定できない被験者の血小板数は、主解析では LOCF により補完され、感度分析では以下の 2 つの方法で補完された。

1) 多重補完法（C788-048 試験の統計解析計画書で規定）
2) 対象となったすべての被験者をノンレスポンダーとして補完（ISE 統計解析計画書で規定）

なお、救済薬使用後 4 週間（28 日）以内に測定された血小板数はすべて欠測として取り扱った。また、C788-047 試験では欠測による血小板数の補完が必要な症例が発生しなかったことから、計画した感度分析は実施しなかった。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、ITP 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301/5.3.5.1.1）、海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047/5.3.5.1.2）、海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048/5.3.5.1.3）、海外第 III 相継続投与試験（C788-049/5.3.5.2.2）及び海外第 II 相臨床試験（D4300-022/5.3.5.2.1）の有効性成績の要約について記載した。

2.7.3.2.1 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

添付資料：5.3.5.1.1

2.7.3.2.1.1 試験方法

1) 試験デザイン

本試験は、慢性 ITP 患者を対象とした多施設共同、無作為化、並行群間比較試験である。プラセボ対照、二重盲検にて R788 又はプラセボを 24 週間投与する第 I 期、非盲検にて R788 を 28 週間投与する第 II 期、R788 を投与せずに最大 4 週間観察する休薬期、希望者に対して製造販売承認日まで R788 を継続投与する第 III 期の 4 つの期で構成される。

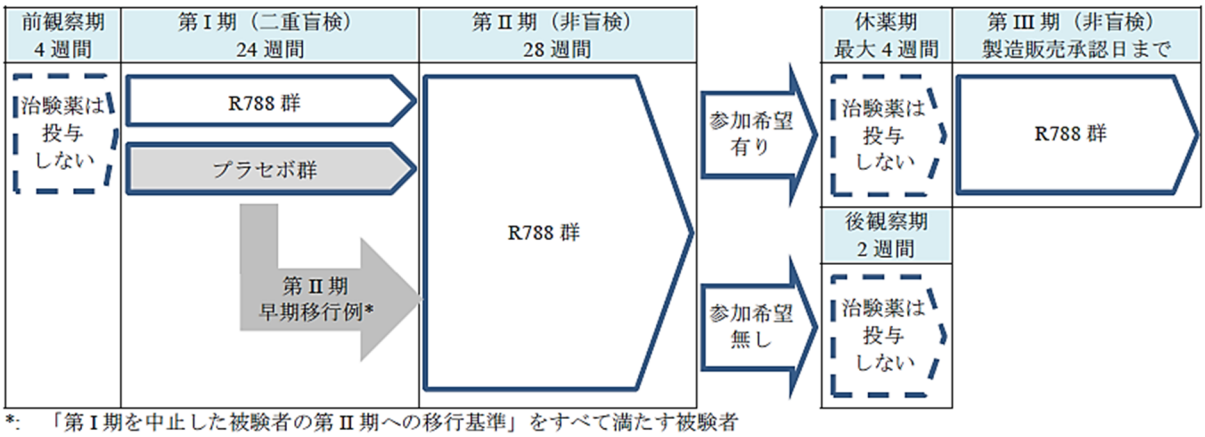
第 I 期では、二重盲検、プラセボ対照にて R788 を 24 週間経口投与したときの有効性、安全性及び薬物動態を検討した。前観察期に適格性を確認した後、R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付け、R788 又はプラセボを 24 週間経口投与した。用法・用量は 100 mg 1 日 2 回で投与を開始し、投与開始から 4 週時以降は血小板数及び忍容性を考慮し、150 mg 1 日 2 回に増量した。

第 II 期では、第 I 期を完了した被験者及び第 II 期早期移行例を対象として、R788 を 28 週間経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。

休薬期では、第 II 期を完了した被験者のうち休薬期及び第 III 期への参加の同意が得られた被験者を対象として、R788 を休薬したときの血小板数の推移を検討した。

第 III 期では、R788 を本薬の製造販売承認日まで経口投与したときの安全性及び有効性を検討した。

被験者は ITP に対する特定の許容される併用療法（併用可能 ITP 治療薬）として、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾールのうち 1 種類を使用することができた。併用可能 ITP 治療薬の用法・用量は、治験薬投与開始の 2 週間前から第 I 期中は変更不可、第 II 期及び第 III 期中は血小板数が 50000/μL 以上で安定している被験者では減量可能とされた。また、血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法（救済薬）が使用可能とされた。



*: 「第 I 期を中止した被験者の第 II 期への移行基準」をすべて満たす被験者
(Source: 5.3.5.1.1, 図 9.4.1.2-1)

図 2.7.3.2.1.1-1 試験デザイン

2) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）の達成割合とした。

副次評価項目は、以下のとおりとした。

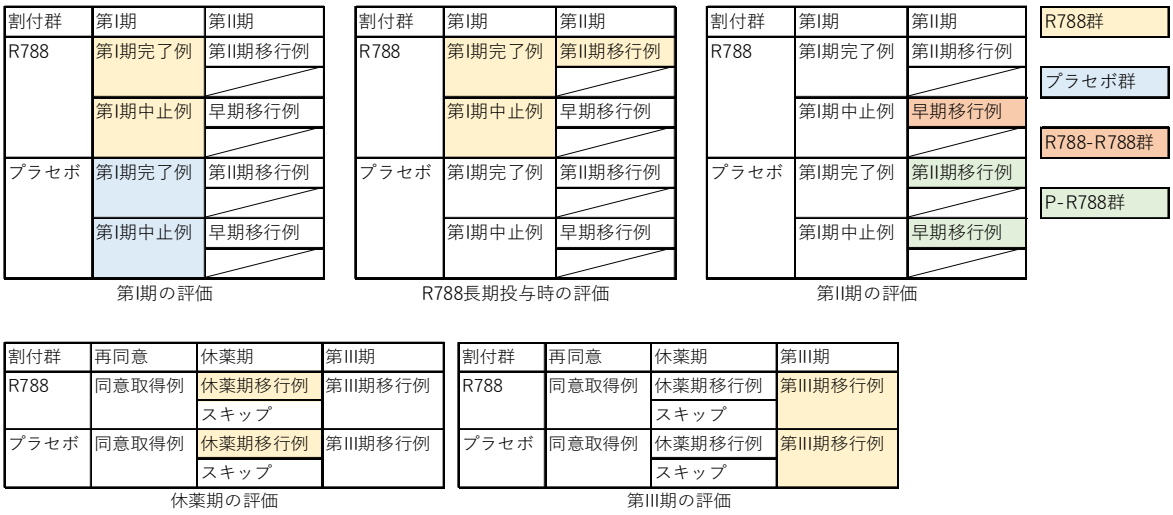
- 血小板数の達成割合
  - 規定の評価時点における血小板数 50000/μL 以上の達成割合
  - 規定の評価時点における血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とする）
- Overall response（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）の達成割合
- 血小板数が 50000/μL 以上となった回数
  - Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数
  - Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数
- 血小板数維持期間（治験薬投与開始後、救済薬の使用なしに血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した最初の測定日から、救済薬使用日又は 28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満となった最初の測定日のうち、早い日までの期間と定義）
- Sustained stable platelet response（第 I 期及び第 II 期の治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持できたと定義）の達成割合
- 血小板数の要約統計量
- 血小板数の分布
- 血小板数の個別推移
- QOL 評価（SF-36）

2.7.3.2.1.2 試験成績

評価ごとの対象症例及びデータを図 2.7.3.2.1.2-1 に示す。

1) 第 I 期の評価
  - R788 群：R788 割付例の第 I 期データ
  - プラセボ群：プラセボ割付例の第 I 期データ

2) R788 長期投与時の評価
   – R788 群（以下の症例及びデータを対象とする）
     • R788 割付例の第 I 期データ
     • R788 割付例のうち、第 I 期を完了し第 II 期に移行した症例の第 II 期データ
3) 第 II 期の評価
   – R788-R788 群：R788 割付例のうち、第 II 期に早期移行した症例の第 II 期データ
   – P-R788 群：プラセボ割付例のうち、第 II 期に移行した症例の第 II 期データ
4) 休薬期の評価
   – R788 群：休薬期移行例の休薬期データ（休薬期を実施せずに第 II 期から第 III 期へ移行した症例は対象としない）
5) 第 III 期の評価
   – R788 群：第 III 期移行例の第 III 期データ
6) R788 投与期の評価
   – R788 群：以下の症例及びデータを対象とする。
     • 第 I 期 R788 投与例の第 I 期、第 II 期及び第 III 期データ
     • 第 I 期プラセボ投与例のうち、第 II 期に移行した症例の第 II 期及び第 III 期データ
7) 全期間の評価
   – R788-R788 群：R788 割付例の第 I 期、第 II 期、休薬期及び第 III 期データ
   – P-R788 群：プラセボ割付例の第 I 期、第 II 期、休薬期及び第 III 期データ



*休薬期への移行有無は不問とする

図 2.7.3.2.1.2-1　評価ごとの対象症例及びデータ

2.7.3.2.1.2.1 第 I 期の評価

第 I 期に組み入れられた 34 例（R788 群 22 例、プラセボ群 12 例）全例を解析対象とした。

2.7.3.2.1.2.1.1 主要評価項目（Stable platelet response の達成割合）

Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）を達成した被験者の割合を表 2.7.3.2.1.2.1.1-1 に示す。

Stable platelet response の達成割合は、R788 群で 36.4%（8/22 例）、プラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、p=0.030、割合の差（R788−プラセボ）：36.4%、95% CI: 3.1%, 59.3%）。

表 2.7.3.2.1.2.1.1-1　Stable platelet response の達成割合（主要評価項目）

	R788					Placebo				
				Two-sided 95% CI					Two-sided 95% CI	
Stable Platelet Response	N	n	%	Lower	Upper	N	n	%	Lower	Upper
Responder	22	8	36.4	17.2	59.3	12	0	0.0	0.0	26.5
Difference			36.4	3.1	59.3					
Fisher's Exact Test			P=0.030							

Achievement of a stable platelet response by Week 24 defined as a platelet count>=50000/uL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue therapy.
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.1)

2.7.3.2.1.2.1.2 血小板数の達成割合

1) 血小板数 50000/μL 以上の達成割合

Week 12 又は Week 24 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合を表 2.7.3.2.1.2.1.2-1 に示す。

Week 12 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり（割合の差（R788−プラセボ）：27.3%、95% CI: −2.5%, 50.2%）、Week 24 では R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：36.4%、95% CI: 3.1%, 59.3%）。

表 2.7.3.2.1.2.1.2-1　血小板数 50000/μL 以上の達成割合

		R788					Placebo				
					Two-sided 95% CI					Two-sided 95% CI	
Week	Achievement	N	n	%	Lower	Upper	N	n	%	Lower	Upper
12	Responder	22	6	27.3	10.7	50.2	12	0	0.0	0.0	26.5
	Difference			27.3	-2.5	50.2					
24	Responder	22	8	36.4	17.2	59.3	12	0	0.0	0.0	26.5
	Difference			36.4	3.1	59.3					

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.2)

2) 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の増加の達成割合

ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者（R788 群 10 例、プラセボ群 5 例）のうち、Week 12 又は Week 24 に血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合を表 2.7.3.2.1.2.1.2-2 に示す。

血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上増加した割合は、Week 12 及び Week 24 いずれも R788 群 30.0%（3/10 例）及びプラセボ群 0.0%（0/5 例）であった（Week 12 及び Week 24 における割合の差（R788−プラセボ）：30.0%、95% CI: −21.4%, 65.2%）。

表 2.7.3.2.1.2.1.2-2　血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の増加の達成割合

		R788					Placebo				
					Two-sided 95% CI					Two-sided 95% CI	
Week	Achievement	N	n	%	Lower	Upper	N	n	%	Lower	Upper
12	Responder	10	3	30.0	6.7	65.2	5	0	0.0	0.0	52.2
	Difference			30.0	−21.4	65.2					
24	Responder	10	3	30.0	6.7	65.2	5	0	0.0	0.0	52.2
	Difference			30.0	−21.4	65.2					

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.3)

2.7.3.2.1.2.1.3 Overall response の達成割合

Overall response（Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）を達成した被験者の割合は、R788 群で 45.5%（10/22 例）、プラセボ群で 0.0%（0/12 例）であり、R788 群でプラセボ群を上回る達成割合であった（割合の差（R788−プラセボ）：45.5%、95% CI: 13.3%, 67.8%）。

2.7.3.2.1.2.1.4 血小板数 50000/μL 以上の達成回数

Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数は、R788 群では約半数（10/22 例）が 1 回以上であり、プラセボ群では全例（12/12 例）が 0 回であった。

Week 2 から Week 24 までの 12 回の測定のうち血小板数が 50000/μL 以上となった回数は、R788 群では半数（11/22 例）が 1 回以上であり、22 例中 8 例が 8 回以上であった。プラセボ群では全例（12/12 例）が 0 回であった。

2.7.3.2.1.2.1.5 血小板数維持期間

血小板数維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した最初の測定日から、28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）の中央値は、R788 群で 113 日（範囲：57～162 日）であり、プラセボ群では第 I 期を通じて該当する被験者はいなかった。

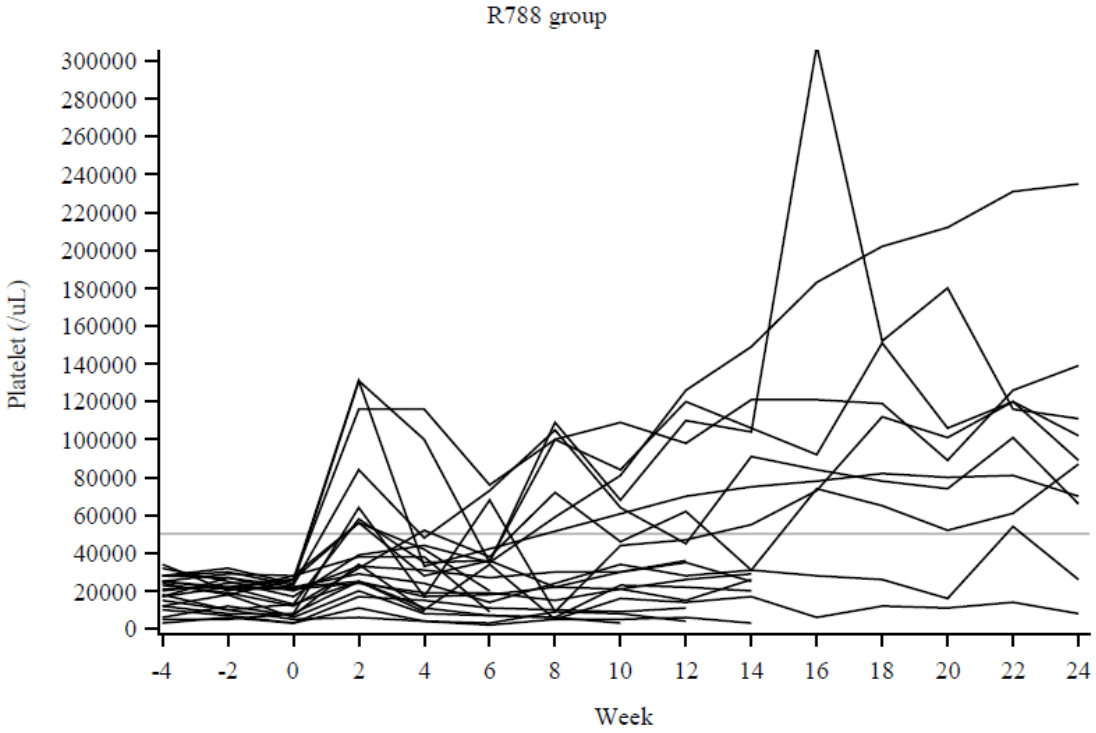
2.7.3.2.1.2.1.6 血小板数の個別推移

血小板数の個別推移を図 2.7.3.2.1.2.1.6-1 及び図 2.7.3.2.1.2.1.6-2 に示す。

R788 群において投与早期から血小板数 50000/μL 以上に増加した被験者を認めた。主要評価項目のレスポンダー（8 例）では投与早期より血小板数の増加を認め、Week 24 まで血小板数 50000/μL 以上を維持した。プラセボ群では血小板数 50000/μL 以上に増加した被験者は認められなかった。

投与早期（12 週以内）に血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した被験者は、R788 群 6 例及びプラセボ群 0 例であった。

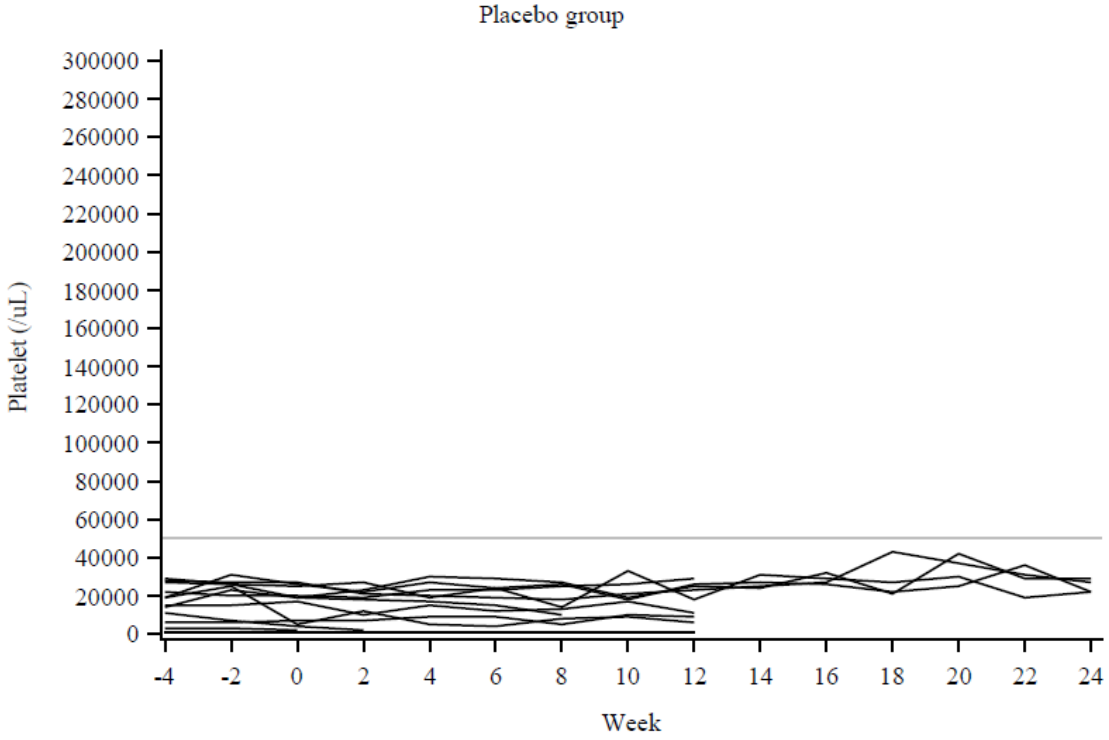
Period I
Parameter: Platelets (/μL)



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.1.3.1.3)

図 2.7.3.2.1.2.1.6-1　血小板数の個別推移–R788 群

Period I
Parameter: Platelets (/μL)



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.1.3.1.3)

図 2.7.3.2.1.2.1.6-2　血小板数の個別推移–プラセボ群

2.7.3.2.1.2.1.7 QOL 評価（SF-36）

精神的側面の QOL サマリースコア（平均値±標準偏差）は、Day 1 で 55.61±9.65 及び 53.70±9.16（R788 群及びプラセボ群の順、以下同様）、Week 12 で 52.27±9.54 及び 55.55±7.13、Week 24 で 52.30±8.07 及び 52.70±5.59 であった。

身体的側面の QOL サマリースコアは、Day 1 で 50.46±6.97 及び 52.53±6.64、Week 12 で 47.78±9.28 及び 53.12±3.04、Week 24 で 49.96±11.02 及び 51.45±10.11 であった。

役割/社会的側面の QOL サマリースコアは、Day 1 で 51.81±8.19 及び 49.89±12.30、Week 12 で 49.50±11.86 及び 49.44±8.62、Week 24 で 54.83±7.37 及び 52.73±4.74 であった。

2.7.3.2.1.2.2 R788 長期投与時の評価

第 I 期に R788 を投与された 22 例を対象とした。

2.7.3.2.1.2.2.1 血小板数の達成割合

1)　血小板数 50000/μL 以上の達成割合

Week 52 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、31.8%（7/22 例）であった。

2)　血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合

ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者（10 例）では、Week 52 に血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、30.0%（3/10 例）であった。

2.7.3.2.1.2.2.2 血小板数維持期間

血小板数維持期間の中央値は、309 日（範囲：113～358 日）であった。

2.7.3.2.1.2.2.3 QOL 評価（SF-36）

精神的側面の QOL サマリースコア（平均値±標準偏差）は、Day 1 で 55.61±9.65、Week 12 で 52.27±9.54、Week 24 で 52.30±8.07、Week 52 で 52.27±6.61 であった。

身体的側面の QOL サマリースコアは、Day 1 で 50.46±6.97、Week 12 で 47.48±9.28、Week 24 で 49.96±11.02、Week 52 で 49.32±9.67 であった。

役割/社会的側面の QOL サマリースコアは、Day 1 で 51.81±8.19、Week 12 で 49.50±11.86、Week 24 で 54.83±7.37、Week 52 で 54.16±8.62 であった。

2.7.3.2.1.2.3 第 II 期の評価

第 I 期 R788 投与例のうち、第 I 期中止後、第 II 期に早期移行した 9 例（R788-R788 群）及び第 I 期プラセボ投与例のうち、第 II 期に移行した 11 例（P-R788 群）を対象とした。

2.7.3.2.1.2.3.1 第 I 期及び第 II 期の血小板維持の達成割合（Sustained stable platelet response）

第 I 期プラセボ投与後第 II 期移行例 11 例（P-R788 群）を対象とした第 II 期の評価における Sustained stable platelet response（治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持）の達成割合を表 2.7.3.2.1.2.3.1-1 に示す。

第 I 期及び第 II 期における Sustained stable platelet response の達成割合は 0.0%（0/11 例）及び 18.2%（2/11 例）であった。第 I 期と第 II 期の Sustained stable platelet response 達成割合の差は 18.2%、95% CI: −4.6%, 41.0%であった（P=0.500：McNemar's test）。

表 2.7.3.2.1.2.3.1-1　第 I 期及び第 II 期の血小板維持の達成割合（Sustained stable platelet response）

Period I and II

Sustained Stable Platelet Response	R788 in Period II					
	Responder		Non-responder		Total	
Placebo in Period I	N	%	N	%	N	%
Responder	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Non-Responder	2	18.2	9	81.8	11	100.0
Total	2	18.2	9	81.8	11	100.0

Sustained Stable Platelet Response	Responder				
			Two-sided 95% CI		
Period	N	%	Lower	Upper	McNemar's test
Placebo in Period I	0	0.0	0.0	28.5	---
R788 in Period II	2	18.2	2.3	51.8	---
Difference	2	18.2	-4.6	41.0	P=0.500

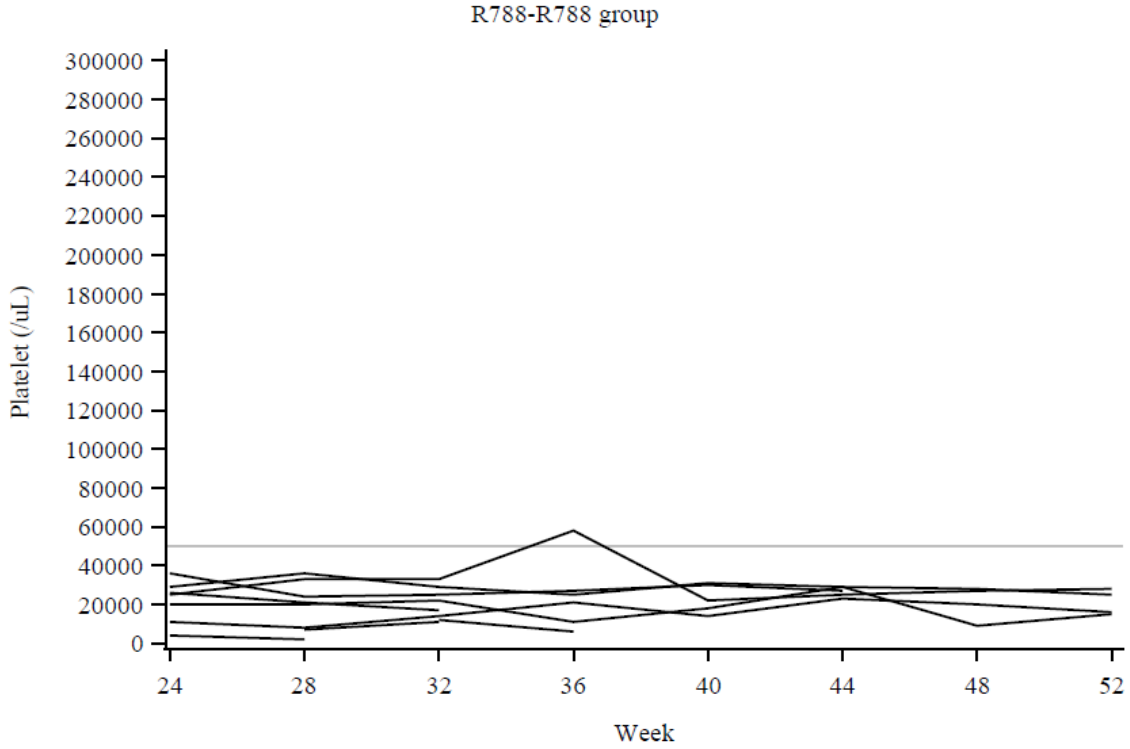
Achievement by 12 weeks and maintenance for 12 weeks of a platelet count>=50000/uL, is for the purpose of a within-subject, between-period comparison of R788 and placebo among subjects randomized to Placebo in Period I.
(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.5.3.1.1)

2.7.3.2.1.2.3.2 血小板数の個別推移

血小板数の個別推移を図 2.7.3.2.1.2.3.2-1 及び図 2.7.3.2.1.2.3.2-2 に示す。

R788-R788 群では血小板反応を示す被験者はなかったが、P-R788 群では長期間血小板反応を維持した被験者がみられた。

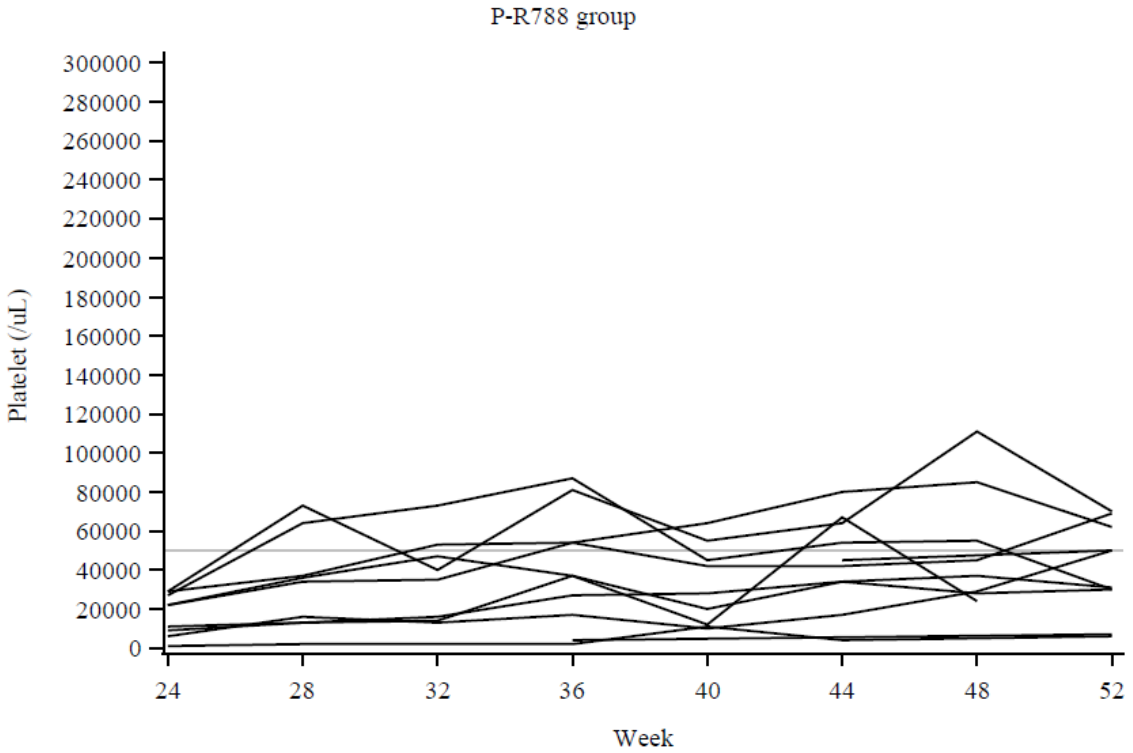
Period II
Parameter: Platelets (/μL)



(Source: 5.3.5.1.1 Figure 14.5.3.1.3)

図 2.7.3.2.1.2.3.2-1　血小板の個別推移–R788-R788 群

Period II
Parameter: Platelets (/μL)



(Source: 5.3.5.1.1 Figure 14.5.3.1.3)

図 2.7.3.2.1.2.3.2-2　血小板数の個別推移–P-R788 群

2.7.3.2.1.2.4 休薬期の評価

休薬期に移行した 12 例を対象とした。

2.7.3.2.1.2.4.1 血小板数の要約統計量

血小板数の中央値は、Day 1 で 70000/μL（Q1-Q3: 50000～118000/μL）、休薬期 Week 2 で 34000/μL（Q1-Q3: 20000～72000/μL）、休薬期 Week 4 で 61000/μL（Q1-Q3: 44000～165000/μL）、休薬期の最終評価時で 29000/μL（Q1-Q3: 19000～46000/μL）であった。

血小板数のベースラインからの変化量の中央値は、休薬期 Week 2 で 12000/μL（Q1-Q3: −4000～55000/μL）、休薬期 Week 4 で 44000/μL（Q1-Q3: 25000～145000/μL）、休薬期の最終評価時で 15000/μL（Q1-Q3: −7000～34000/μL）であった。

血小板数の休薬期開始時からの変化量の中央値は、休薬期 Week 2 で−26000/μL（Q1-Q3: −58000～−10000/μL）、休薬期 Week 4 で−25000/μL（Q1-Q3: −38000～19000/μL）、休薬期の最終評価時で−29000/μL（Q1-Q3: −57000～−16000/μL）であった。

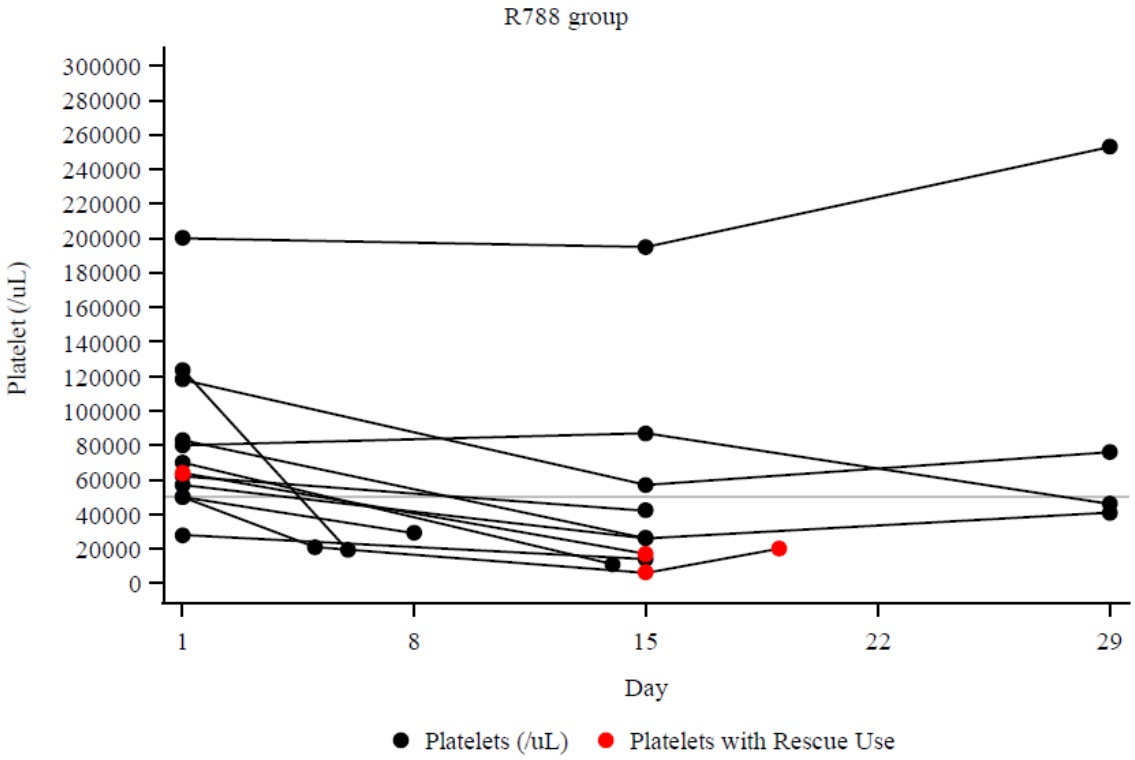
2.7.3.2.1.2.4.2 血小板数の個別推移

血小板数の個別推移を図 2.7.3.2.1.2.4.2-1 及び表 2.7.3.2.1.2.4.2-1 に示す。

4 週間の休薬期を完了した被験者は 4 例であった。これらの被験者においては、休薬後 2 週以降に血小板数が微増に転じる傾向も認められた。血小板数の減少に伴う安全性上の観点により 4 週以前に第 III 期に移行した被験者は 8 例であった。第 III 期に早期移行した 8 例のうち、休薬により救済薬の投与が必要となった被験者は 2 例であった。

また、休薬期においてベースラインの血小板数を下回った被験者は 4 例であった。そのうち 3 例は併用していたプレドニゾロンを治療期開始時よりも減量又は中止していたことから、治験薬未使用時の血小板数が治験開始時よりも低下していたと考えられる。

Non-Dosing Period
Parameter: Platelets (μ/L)



(Sourse: 5.3.5.1.1 Figure 14.6.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.4.2-1　血小板数の個別推移

表 2.7.3.2.1.2.4.2-1　血小板数の個別推移

Subject ID	Platelet（/μL）					休薬期開始から最小値までの日数	併用可能 ITP 治療薬の投与量*1 (mg/day)
	Day 1	Week 52/ ET Week 28	Rest Week 2	Rest Week 4	Day 1 から最小値までの変化量		
[redacted]	17000	200000	195000	253000	178000	15	5→0
	26000	57000	26000	41000	0	15	10→7.5
	24000	83000	26000	—	2000	15	2
	7000	64000*2	17000*2	—	10000	15	10
	19000	50000	6000*2	—	−13000	15	5→2.5
	26000	124000	19000*3	—	−7000	6	2.5→0
	23000	118000	57000	76000	34000	15	5
	12000	80000	87000	46000	34000	29	—
	5000	50000	29000*3	—	24000	8	—
	20000	62000	42000	—	22000	15	5
	19000	70000	11000	—	−8000	14	2→1
	28000	28000	14000	—	−14000	15	—

黄色網掛け：休薬期にベースライン（Day 1）の血小板数を下回った被験者、赤字：休薬期における最小値
*1 プレドニゾロンの投与量（Day 1→Week 52/ET Week 28）
*2 救済薬使用後 4 週間（28 日）以内に測定された血小板数は、有効性評価では欠測として取り扱った
*3 休薬期の最終来院時（当該被験者は休薬期 Week 2 より前に第 III 期へ移行）
(Source: 1.13.3-4, C-06 表 37)

2.7.3.2.1.2.4.3 休薬後の血小板減少

休薬期間中に、血小板数 10000/μL 未満かつベースラインから 10000/μL 以上減少した被験者は認められなかった。

なお、休薬期間中に血小板数 6000/μL、ベースラインから 13000/μL 減少した 1 例

（[redacted]）は本基準に該当するが、救済薬を使用していたため集計結果には含まれていない。当該被験者は休薬期においてベースラインの値を下回ったものの、第 I 期プラセボ投与時にも休薬期と同程度の血小板数を認めており、通常の血小板数の変動範囲である可能性や、スクリーニング時より併用していたプレドニゾロンを第 II 期に減量したことが影響した可能性も考えられる。

2.7.3.2.1.2.5 R788 投与時の評価

R788 が投与された 33 例を対象とした。

2.7.3.2.1.2.5.1 血小板数の奏効率

第 II 期 Week 52 までの評価時点で 1 度でも血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者を奏効例と定義して、治療ライン（Second line、Third line 以降）ごとに奏効率を算出し表 2.7.3.2.1.2.5.1-1 に示す。

その結果、Second line として本薬を使用した被験者 14 例及び Third line 以降に本薬を使用した被験者 19 例の奏効率は、それぞれ 78.6%（11/14 例）及び 36.8%（7/19 例）であり、Second line の被験者で高かった。

表 2.7.3.2.1.2.5.1-1　治療ラインごとの奏効率

R788 Treatment Period

		Responder	
Group	N	n	%
Total	33	18	54.5
2nd Line	14	11	78.6
3rd Line or Later	19	7	36.8

Responder defined as a platelet count>=50000/uL on at least one of scheduled visits between Weeks 2-52 without any rescue therapy
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.3.3.1.1)

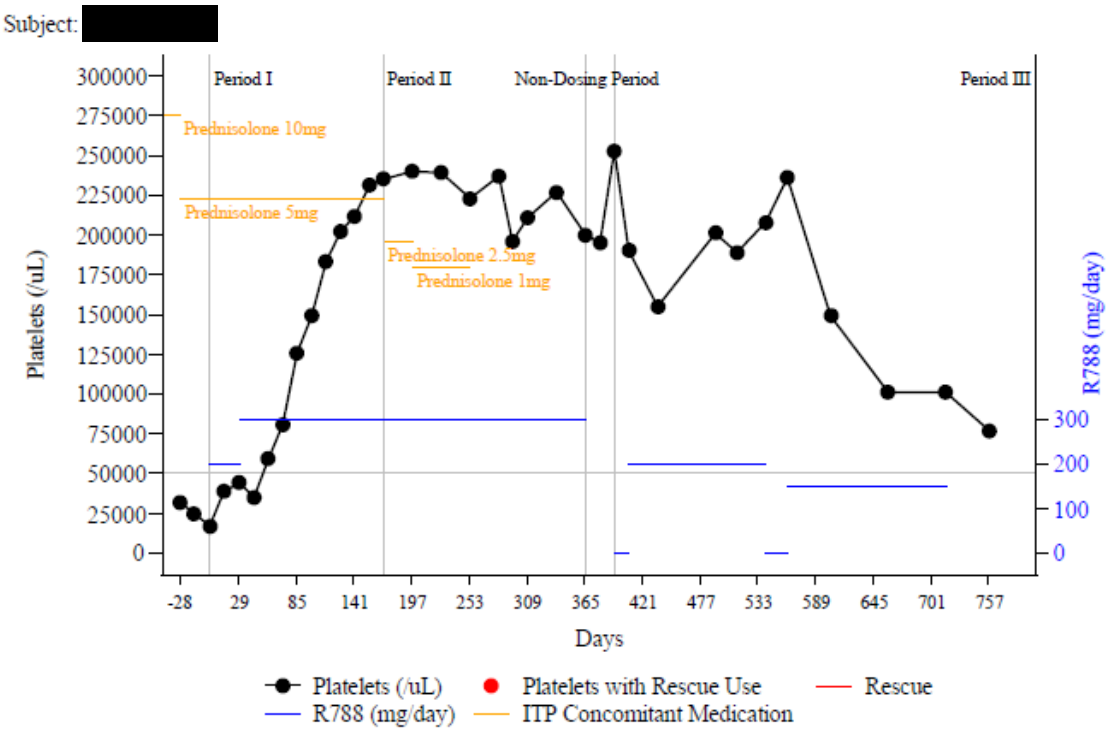
2.7.3.2.1.2.6 全期間の評価

治験薬を投与された 34 例（R788 群 22 例、プラセボ群 12 例）において、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日のデータカットオフ時点までのデータを対象とした。

2.7.3.2.1.2.6.1 血小板数の個別推移

第 II 期開始時に併用可能 ITP 治療薬を使用していた被験者 14 例のうち、第 II 期移行後に血小板数が 50000/μL 以上で安定していたため併用可能 ITP 治療薬を減量又は中止した被験者 7 例における血小板数の推移、R788 投与量、併用可能 ITP 治療薬（種類、投与量）及び救済薬の使用時期を図 2.7.3.2.1.2.6.1-1～図 2.7.3.2.1.2.6.1-7 に示す。

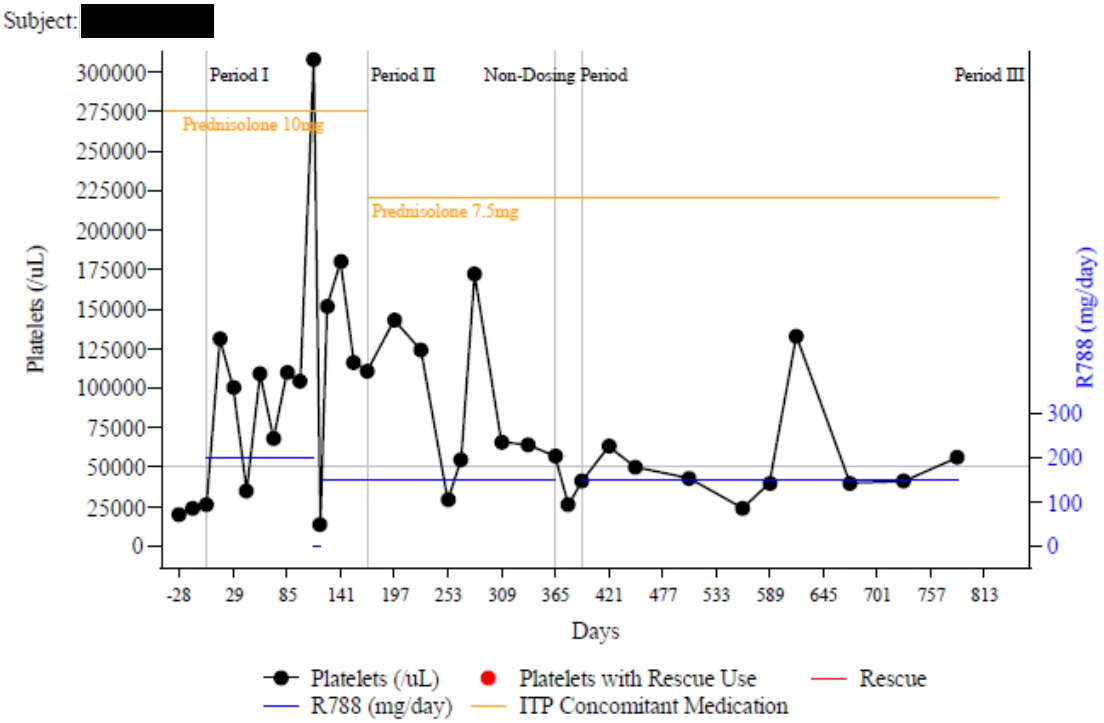
[redacted] は Week 4 において R788 の投与量を 150 mg 1 日 2 回に増量し、Week 8 から Week 52 まで血小板数 50000/μL 以上を維持した。治験担当医師の判断により、第 II 期移行後に治験参加前から併用していたプレドニゾロンを漸減しその後中止したが、休薬期及び第 III 期移行後も血小板数は 50000/μL 以上を維持した。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-1　血小板数の個別推移 – [redacted]

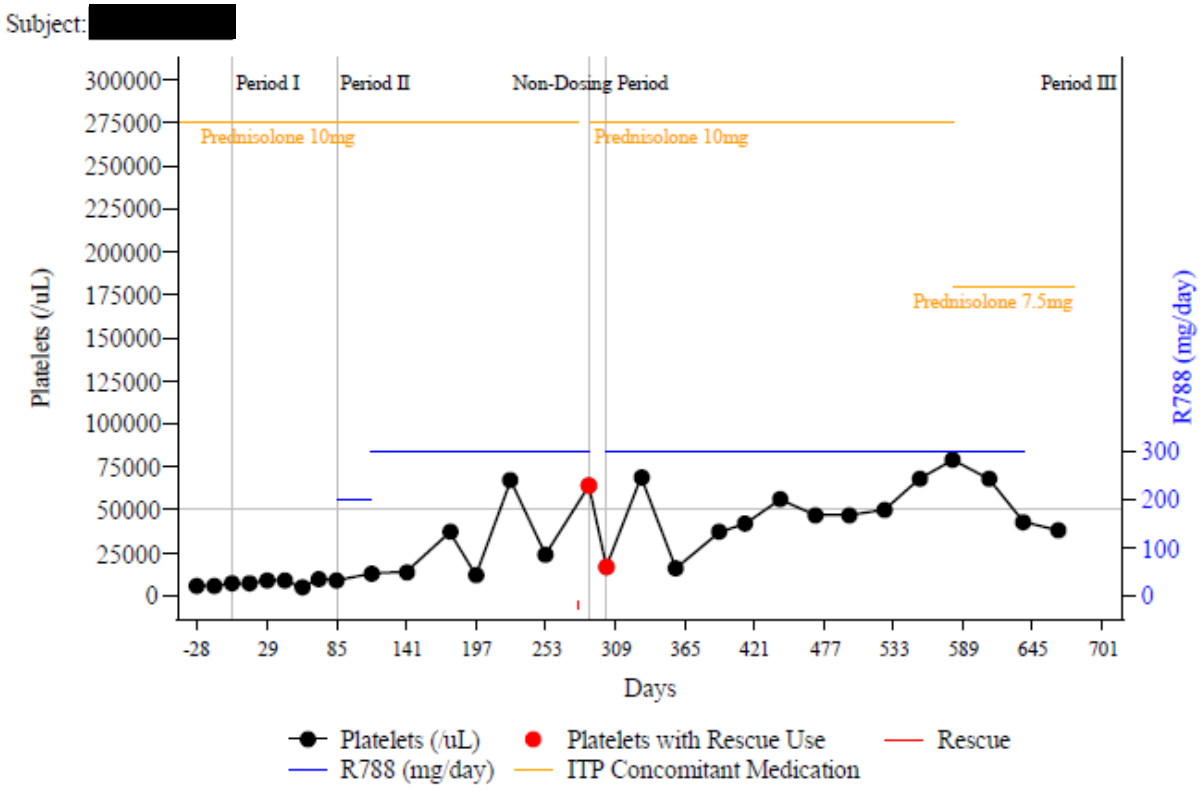
[redacted] は Week 16 において有害事象により R788 を 1 週間休薬後、150 mg 1 日 1 回で投与を再開した。R788 の休薬時に血小板数の低下を認めたが、Week 2 から Week 52 まで血小板数 50000/μL 以上をおおむね維持した。治験担当医師の判断により、第 II 期移行後に治験参加前から併用していたプレドニゾロンを漸減したが、第 II 期においては、1 時点を除いて血小板数は 50000/μL 以上を維持した。減量したプレドニゾロンの用量を維持し、その後休薬期完了後、第 III 期に移行した。第 III 期において血小板数は 50000/μL 付近で推移した。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-2 血小板数の個別推移 – [redacted]

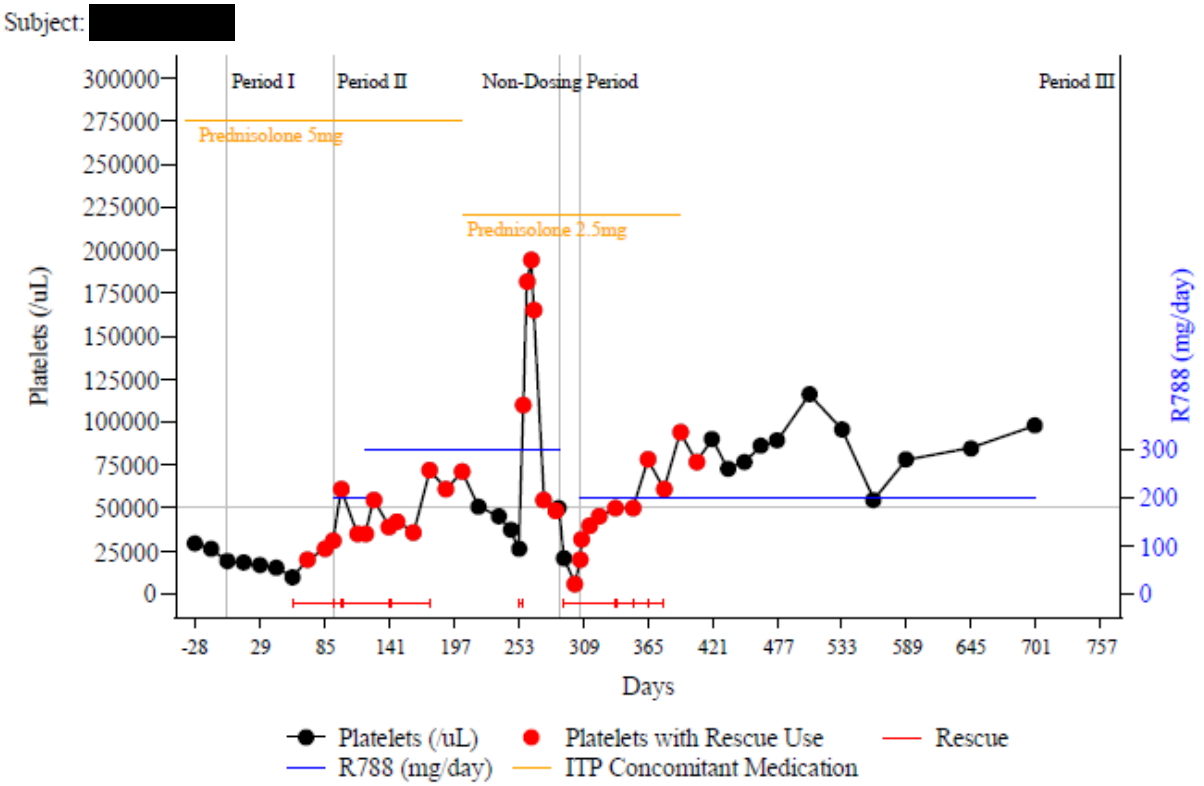
[redacted] は第 I 期プラセボ群に割り付けられ、第 II 期より R788 が投与された。血小板数は 50000/μL 前後を推移し、第 III 期移行後に治験参加前から併用していたプレドニゾロンを漸減したが、血小板数に大きな変動は認められなかった。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-3 血小板数の個別推移 – [redacted]

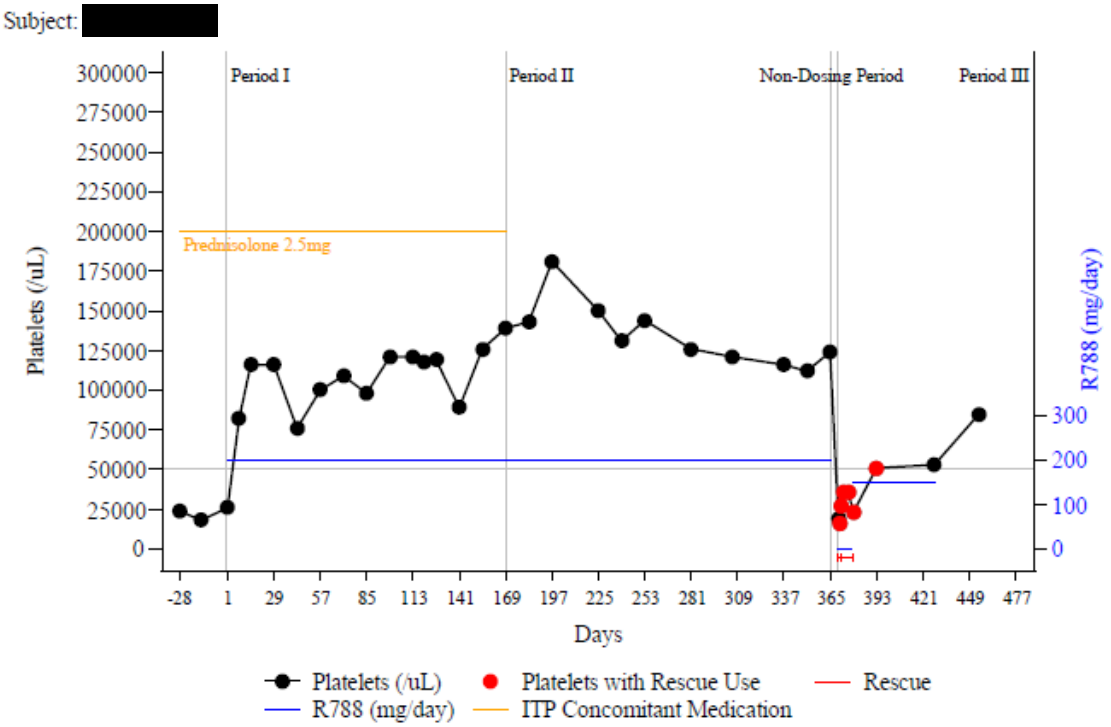
[redacted] は第 I 期プラセボ群に割り付けられ、血小板数の低下に伴い救済薬を開始した後、Week 13 において有効性欠如のため第 I 期を中止し第 II 期へ早期移行した。その後、R788 の投与量を 150 mg 1 日 2 回に増量し、血小板数の増加を認めたため救済薬を中止し、治験担当医師の判断により治験参加前から併用していたプレドニゾロンを漸減した。早期移行 Week 23 において、血小板数の低下及び重篤な有害事象（蜂巣炎）を認めたため、血小板上昇及び当該有害事象の治療目的で救済薬を使用した。同症例は、減量したプレドニゾロンの用量を維持し、その後休薬期に移行した。休薬期において血小板数が 50000/μL を下回り、血小板上昇及び重篤な有害事象（自己免疫性肝炎）の治療目的で救済薬を使用して第 III 期へ移行した。第 III 期移行後、救済薬を中止した後も血小板数は 50000/μL 以上で維持可能であったためプレドニゾロンを中止したが、血小板数は 50000/μL 以上を維持可能であった。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-4　血小板数の個別推移 – [redacted]

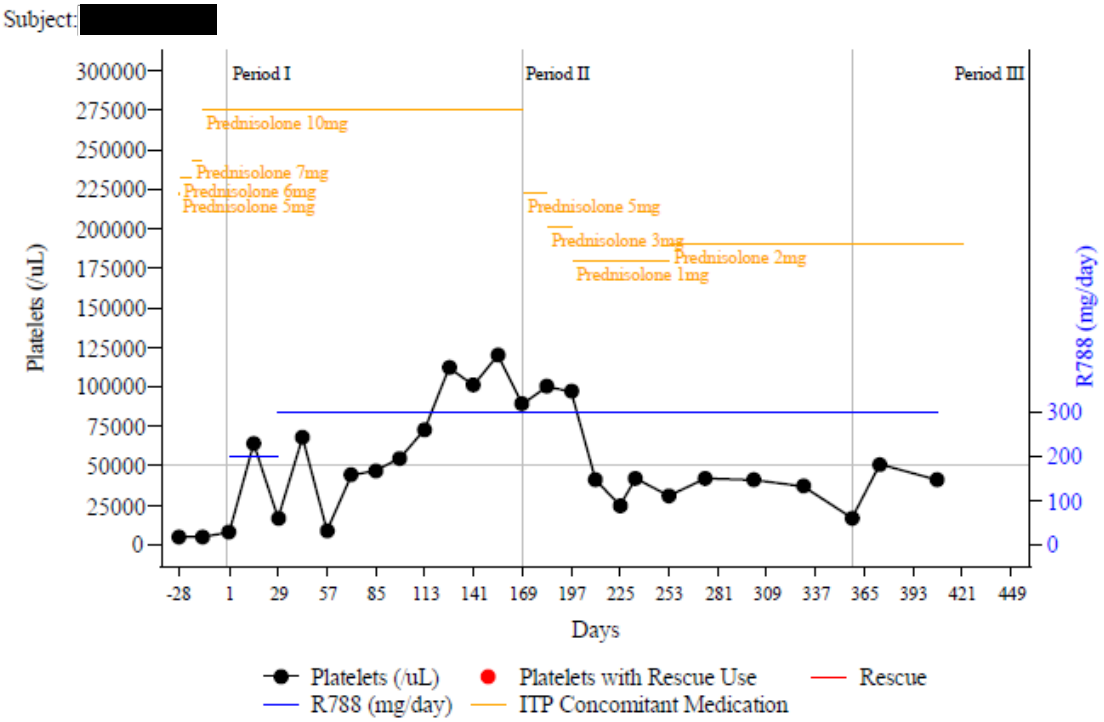
[redacted] は、投与開始後血小板数 50000/μL を維持し第 I 期を完了し、第 II 期に移行した。血小板数が安定していたため、第 II 期移行後にプレドニゾロンを中止したが、血小板数は 50000/μL を大きく上回ったまま推移し第 II 期を完了した。休薬期移行後、有害事象（ウイルス感染）を発現し血小板数は一時的に低下したものの、第 III 期へ早期移行後に救済薬を使用し、ウイルス感染の回復後に R788 投与を再開した後は、プレドニゾロンを併用することなく血小板数は回復傾向を示した。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-5　血小板数の個別推移 – [redacted]

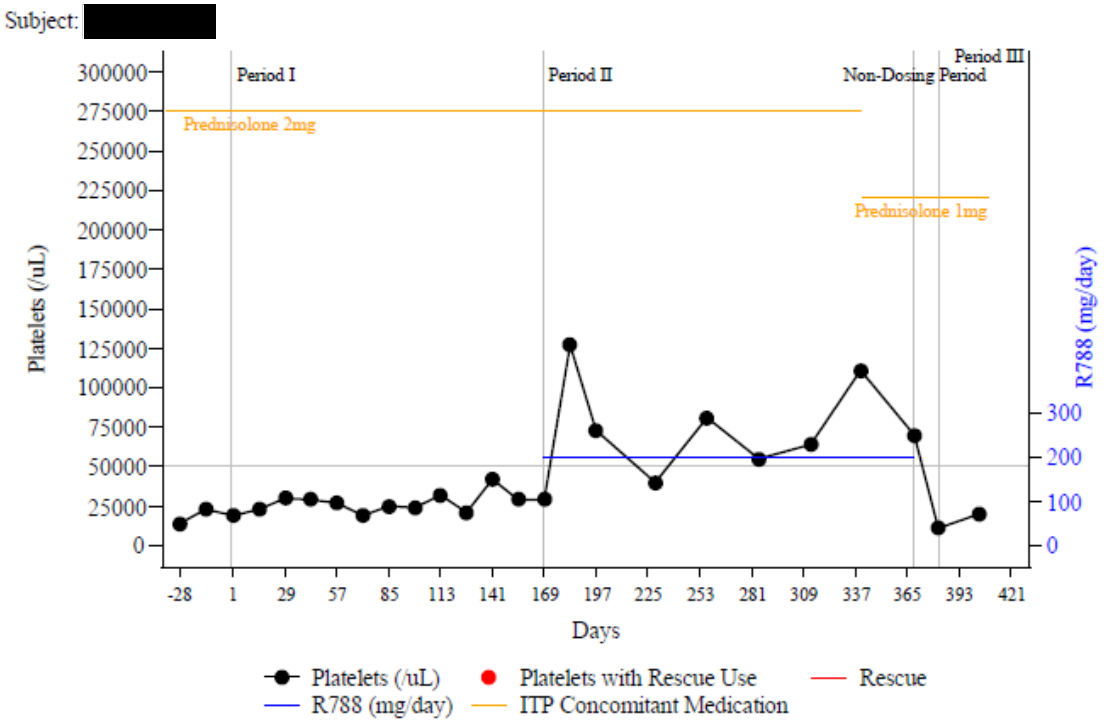
[redacted] は Week 4 において R788 の投与量を 150 mg 1 日 2 回に増量し、血小板数は Week 14 以降、50000/μL 以上を維持した。第 II 期移行後に、併用していたプレドニゾロンの投与量を 10 mg から 1 mg へ短期間で漸減したため血小板数は 50000/μL を下回った。その後、血小板数が 50000/μL 付近となるようプレドニゾロンの投与量を 2 mg に微増することにより、血小板数は 50000/μL 付近で安定して推移した。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-6　血小板数の個別推移 – [redacted]

[redacted] は第 I 期プラセボに割り付けられ、第 II 期より R788 が投与された。第 II 期移行後はおおむね血小板数 50000 /μL 以上で推移したため、使用していたプレドニゾロンを減量し、第 II 期を完了した。休薬期移行後、血小板数は一時的に低下したものの、第 III 期移行後、本薬投与により血小板数は回復傾向を示した。



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.4.3.1.1)

図 2.7.3.2.1.2.6.1-7　血小板数の個別推移 – [redacted]

2.7.3.2.2 海外第 III 相臨床試験（1）（C788-047）

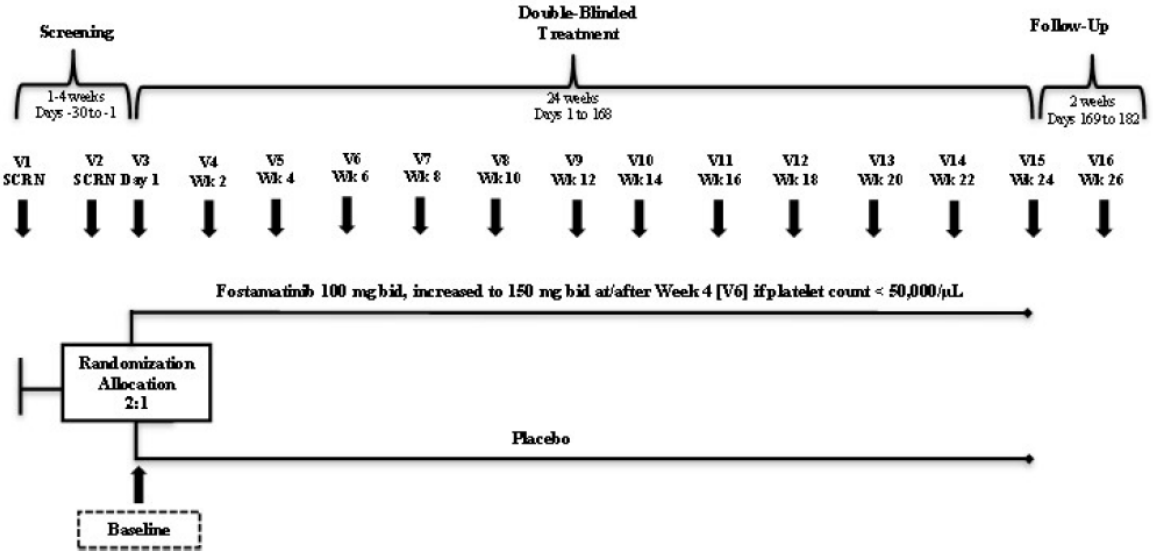
添付資料：5.3.5.1.2

2.7.3.2.2.1 試験方法

1)　試験デザイン

持続性/慢性 ITP 患者を対象として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験により、R788 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。本試験は北米、欧州及びオーストラリア（8 ヵ国）で実施した。

スクリーニング期間に適格性を確認した後、R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付け、R788 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間経口投与した。用法・用量は 100 mg 1 日 2 回で投与を開始し、投与開始から 4 週時以降は血小板数及び忍容性を考慮し、150 mg 1 日 2 回に増量した。被験者は併用可能 ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日未満、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾール）を継続することができた。また、血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法が使用可能とされた。



(Source: 5.3.5.1.2, Figure 9-1)

図 2.7.3.2.2.1-1　試験デザイン

2)　有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、Stable platelet response の達成（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/µL 以上であると定義）とした。

副次評価項目は、以下のとおりであった。

- Week 12 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/µL 以上）の達成
- Week 24 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/µL 以上）の達成
- ベースラインの血小板数が 15000/µL 未満の被験者における、Week 12 の血小板数 30000/µL 以上かつベースラインからの変化量 20000/µL 以上の達成
- ベースラインの血小板数が 15000/µL 未満の被験者における、Week 24 の血小板数 30000/µL 以上かつベースラインからの変化量 20000/µL 以上の達成
- IBLS に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度
- WHO Bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

Post Hoc 解析を実施した項目は、以下のとおりであった。

- Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/µL 以上）の達成
- R788 群の主要評価項目のレスポンダーに対する追加解析
- 出血関連有害事象
- 重篤な出血関連有害事象の頻度
- 救済薬の使用状況
- QOL 評価（SF-36）

2.7.3.2.2.2 試験成績

76 例（R788 群 51 例、プラセボ群 25 例）が組み入れられ、組み入れられた全被験者が有効性及び安全性の解析対象とされた。

2.7.3.2.2.2.1 主要評価項目（Stable platelet response の達成割合）

Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）の達成した被験者の割合を表 2.7.3.2.2.2.1-1 に示す。

Stable platelet response の達成割合は、R788 群で 17.6%（9/51 例）、プラセボ群で 0%（0/25 例）であった（Fisher's Exact 検定、p=0.0261、割合の差（R788−プラセボ）：17.6%、95% CI: 7.2%, 28.1%）。

統計解析計画書に規定された多重補完法を用いて血小板数を補完する必要のある被験者が存在しなかったため、LOCF を用いた有効性の主要評価項目に対して、多重補完法を用いた感度分析は不要であった（感度分析の結果が有効性の主要評価項目の解析と同じとなる）。

年齢、性別、ベースラインの血小板数、脾摘の有無、TPO 受容体作動薬の治療歴及び地域（北米、欧州及びオーストラリア）に基づくサブグループについて検討した。各サブグループにおける Stable platelet response を達成した被験者の割合の差（R788−プラセボ）は、全サブグループで 8.0%から 29.4%の範囲であり、おおむね（13 サブグループ中 10 グループ）15%超で一致していた（5.3.5.1.2, Table 14.2.4～Table 14.2.4.9）。

表 2.7.3.2.2.2.1-1 有効性の主要評価項目

Parameter	R788 (N=51)	Placebo (N=25)	Difference in % Yes (R788−Placebo) and 95% CI[a]
Achieved a stable platelet response (count of ≥50,000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14 and 24, inclusive)			
Yes, n (%)	9 (17.6)	0 (0.0)	17.6 (7.2, 28.1)
No, n (%)	42 (82.4)	25 (100.0)	
p-value[b]			0.0261

a Confidence interval based on the normal approximation.
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between treatments.
(Source: 5.3.5.1.2, Table 11-3)

2.7.3.2.2.2.2 副次評価項目

2.7.3.2.2.2.2.1 Week 12 及び Week 24 の血小板数に基づく有効性の副次評価項目

1) 血小板数 50000/μL 以上の達成割合

Week 12 に血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群 21.6%（11/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であり、Week 24 では R788 群 15.7%（8/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：Week 12 は 21.6%、95% CI: 10.3%, 32.9%及び Week 24 は 15.7%、95% CI: 5.7%, 25.7%）。

2) 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合

ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者（R788 群 25 例、プラセボ群 12 例）のうち、Week 12 に血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインから 20000/μL 以上増加した割合は、R788 群 16.0%（4/25 例）及びプラセボ群 0%（0/12 例）であり、Week 24 では R788 群 16.0%（4/25 例）及びプラセボ群 0%（0/12 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：Week 12 及び Week 24 のいずれも 16.0%、95% CI: 1.6%, 30.4%）。

2.7.3.2.2.2.2.2 出血スケールに基づく有効性の副次評価項目

24 週間の治療期間における平均 IBLS スコアは、R788 群 0.13 及びプラセボ群 0.14 であった（平均値の差（R788−プラセボ）：−0.01、95%CI: −0.1, 0.0）。

24 週間の治療期間における平均 WHO bleeding scale スコアは、R788 群 0.61 及びプラセボ群 0.46 であった（平均値の差（R788−プラセボ）：0.15、95% CI: −0.2, 0.5）。

2.7.3.2.2.2.3 Overall response の達成割合（Post Hoc 解析）

Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）を達成した被験者の割合は、R788 群で 37.3%（19/51 例）、プラセボ群で 8.0%（2/25 例）であり、R788 群でプラセボ群を上回る達成割合であった（Fisher's Exact 検定、p=0.0070）。

2.7.3.2.2.2.4 R788 のレスポンダーに対する Post Hoc 解析

R788 群の主要評価項目のレスポンダー（9 例）において、多くの被験者で 6 週以内に最初の治療反応（血小板数が 50000/μL 以上）が認められ、すべての被験者で 8 週から 10 週以内に治療反応が認められた。R788 を投与した有効性の主要評価項目のレスポンダー（9 例）の血小板数の中央値は、Week 2 で 45550/μL（範囲：3000～185000/μL）であり、おおむね経時的に増加し、Week 18 から Week 24 で 100000/μL 以上（範囲：27000～204000/μL）であった。

2.7.3.2.2.2.5 出血関連有害事象（Post Hoc 解析）

中等度又は高度の出血関連有害事象の発現率は、R788 群 11.8%（6/51 例）及びプラセボ群 20.0%（5/25 例）、出血関連の重篤な有害事象の発現率は、R788 群 5.9%（3/51 例）及びプラセボ群 12.0%（3/25 例）であり、R788 群と比較してプラセボ群で高かった。

2.7.3.2.2.2.6 重篤な出血関連有害事象（Post Hoc 解析）

重篤な出血関連有害事象は、R788 群の主要評価項目のレスポンダー（0/9 例）では認められず、R788 群の主要評価項目のノンレスポンダー4.8%（2/42 例）及びプラセボ群 12.0%（3/25 例）でのみ認められた。

2.7.3.2.2.2.7 救済薬の使用状況（Post Hoc 解析）

救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群 41.2%（21/51 例）及びプラセボ群 52.0%（13/25 例）であり、R788 群と比較しプラセボ群で高かった（Fisher’s Exact 検定、p=0.4634）。

2.7.3.2.3 海外第 III 相臨床試験（2）（C788-048）

添付資料：5.3.5.1.3

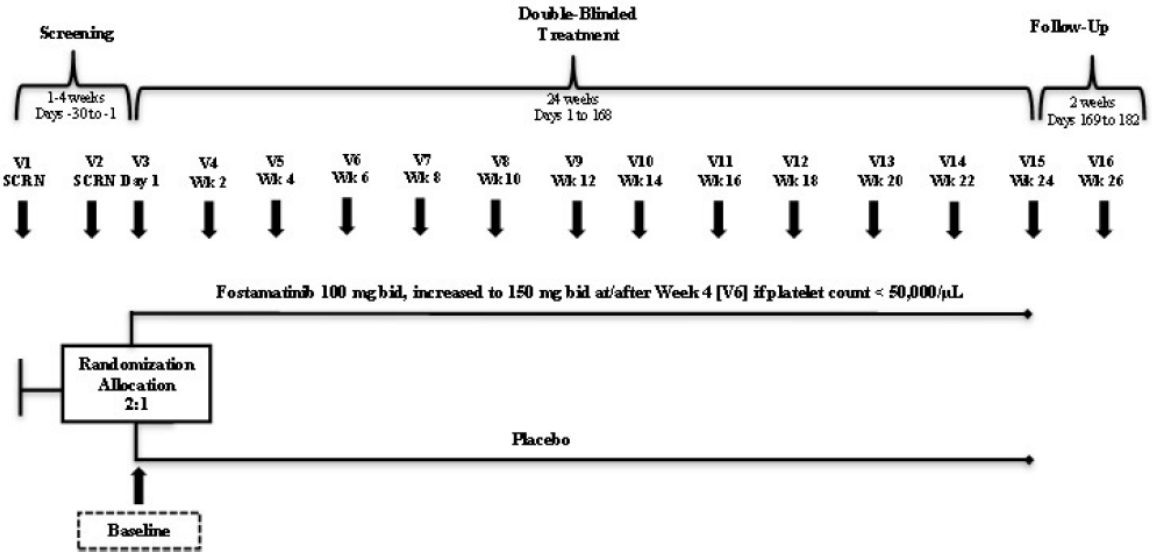
2.7.3.2.3.1 試験方法

1) 試験デザイン

持続性/慢性 ITP 患者を対象として、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験により、R788 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。本試験は欧州（8 ヵ国）で実施した。

スクリーニング期間に適格性を確認した後、R788 又はプラセボに 2:1 の比率で無作為に割り付け、R788 又はプラセボを 1 日 2 回、24 週間経口投与した。用法・用量は 100 mg 1 日 2 回で投与を開始し、投与開始から 4 週時以降は血小板数及び忍容性を考慮し、150 mg 1 日 2 回に増量した。被験者は併用可能 ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日未満、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾール）を継続することができた。また、血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治

療方法が使用可能とされた。



(Source: 5.3.5.1.3, Figure 9-1)

図 2.7.3.2.3.1-1　試験デザイン

2)　有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、Stable platelet response の達成（Week 14 から Week 24 までの 6 回の規定来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）とした。

副次評価項目は、以下のとおりであった。

- Week 12 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成
- Week 24 における血小板数の増加反応（血小板数 50000/μL 以上）の達成
- ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 12 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成
- ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者における、Week 24 の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成
- IBLS に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度
- WHO Bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

Post Hoc 解析を実施した項目は、以下のとおりであった。

- Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上）の達成
- R788 群の主要評価項目のレスポンダーに対する追加解析
- 出血関連有害事象
- 重篤な出血関連有害事象の頻度
- 救済薬の使用状況
- QOL 評価（SF-36）

2.7.3.2.3.2 試験成績

74 例が組み入れられ、50 例が R788 群、24 例がプラセボ群に無作為に割り付けられた（ITT 集団）。プラセボ群に無作為に割り付けられた 1 例に対して、Week 2 に誤って R788 が投与された。本被験者は、ITT 集団では割付けに従いプラセボ群、安全性解析対象集団では投与された

治験薬に従い R788 群として解析された。

2.7.3.2.3.2.1 主要評価項目（Stable platelet response の達成割合）

ITT 集団において、有効性の主要評価項目である Stable platelet response（Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上と定義）を達成した被験者（以下、レスポンダー）の割合を表 2.7.3.2.3.2.1-1 に示す。

Stable platelet response の達成割合は、R788 群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 4.2%（1/24 例）であった（Fisher's Exact 検定、p=0.1519、割合の差（R788−プラセボ）：13.8%、95% CI: 0.5%, 27.1%）。

プラセボ群で 1 例レスポンダーが認められた（プラセボ投与例）。当該被験者の血小板数は、救済薬を使用することなく 16000/μL（Week 16）から 420000/μL（Week 2）の範囲で変動した。この血小板数の変動は、被験者の疾患の特異性に起因したものであると考えられた。当該被験者（被験者 [redacted]）を除いた有効性評価の結果及び血小板数を表 2.7.3.7-3、表 2.7.3.7-4 及び表 2.7.3.7-5 に示す。

有効性の主要評価項目について多重補完法を用いた感度解析を行った結果、有効性の主要評価項目を達成した被験者の割合の推定値は、R788 群 18.00%及びプラセボ群 4.34%であった（p=0.0474、割合の推定値の差（R788−プラセボ）：13.66%、95% CI: 0.16%, 27.16%）。

年齢、性別、ベースラインの血小板数、脾摘の有無及び TPO 受容体作動薬の治療歴に基づいたサブグループ別の有効性の主要評価項目を検討した。各サブグループで Stable platelet response を達成した被験者の割合の差（R788−プラセボ）は、全サブグループで 3.7%から 24.0%の範囲であり、おおむね（10 のサブグループ中 8 グループ）10%超で一致していた（5.3.5.1.3, Table 14.2.4〜Table 14.2.4.9）。

表 2.7.3.2.3.2.1-1 有効性の主要評価項目

Parameter	R788 (N=50)	Placebo (N=24)	Difference in % Yes (R788−Placebo) and 95% CI[a]
Achieved a stable platelet response (count of ≥50,000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14 and 24, inclusive)			
Primary Analysis (LOCF):			
Yes, n (%)	9 (18.0)	1 (4.2)	13.8 (0.5, 27.1)
No, n (%)	41 (82.0)	23 (95.8)	
p-value[b]			0.1519
Sensitivity Analysis (Multiple Imputation):			
% Yes[c]	18.00	4.34	13.66 (0.16, 27.16)
% No[c]	82.00	95.8	
p-value[c]			0.0474

LOCF = Last Observation Carried Forward.
a Confidence interval based on the normal approximation.
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between treatments.
c Missing platelet count values were imputed using multiple imputation methods. SAS MIANALYZE procedure was used to combine estimates across imputations. Reported percentages and p-value are based on the average of 10,000 iterations.
(Source: 5.3.5.1.3, Table 11-3)

2.7.3.2.3.2.2 副次評価項目

2.7.3.2.3.2.2.1 Week 12 及び Week 24 の血小板数に基づく有効性の副次評価項目

1) 血小板数 50000/μL 以上の達成割合

Week 12 の血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群 24.0%（12/50 例）及

びプラセボ群 12.5%（3/24 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：11.5%、95% CI: −6.3%, 29.3%）。Week 24 の血小板数が 50000/μL 以上であった被験者の割合は、R788 群で 16.0%（8/50 例）、プラセボ群で 4.2%（1/24 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）：11.8%、95% CI: −1.1%, 24.8%）。

2) 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合

ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者（R788 群 22 例、プラセボ群 9 例）のうち、Week 12 の血小板数が 30000/μL 以上かつベースラインより 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 11.1%（1/9 例）であり（割合の差（R788−プラセボ）の 95% CI: −11.5%, 43.9%）、Week 24 では、R788 群 13.6%（3/22 例）及びプラセボ群 0%（0/9 例）であった（割合の差（R788−プラセボ）の 95%CI: −0.7%, 28.0%）。

2.7.3.2.3.2.2.2 出血スケールに基づく有効性の副次評価項目

24 週間の治療期間における平均 IBLS スコアは、R788 群 0.04 及びプラセボ群 0.06 であった（平均値の差（R788−プラセボ）：−0.01、95% CI: −0.05%, 0.02%）。

24 週間の治療期間における平均 WHO bleeding scale スコアは、R788 群 0.26 及びプラセボ群 0.38 であった（平均値の差（R788−プラセボ）：−0.12、95%CI: −0.32%, 0.09%）。

2.7.3.2.3.2.3 Overall response の達成割合（Post Hoc 解析）

Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であると定義）を達成した被験者の割合は、R788 群で 48.0%（24/50 例）、プラセボ群で 20.8%（5/24 例）であり、R788 群でプラセボ群を上回る達成割合であった（Fisher's Exact 検定、p=0.0407）。

2.7.3.2.3.2.4 R788 のレスポンダーに対する Post Hoc 解析

R788 群の有効性の主要評価項目のレスポンダー（9 例）において、最初の治療反応（血小板数 50000/μL 以上）までの期間の中央値は 15 日（範囲：12～56 日）であった。R788 群の有効性の主要評価項目のレスポンダー（9 例）における血小板数の中央値は、Week 2 で 111000/μL（範囲：33000～254000/μL）であり、おおむね経時的に増加し、Week 12～22 で 100000/μL 以上（範囲：36000～337000/μL）、Week 24 で 82000/μL（範囲：22000～367000/μL）であった。

2.7.3.2.3.2.5 出血関連有害事象（Post Hoc 解析）

中等度又は高度の出血関連有害事象の発現率は、R788 群 8.0%（4/50 例）及びプラセボ群 12.5%（3/24 例）、出血関連の重篤な有害事象の発現率は、R788 群 4.0%（2/50 例）及びプラセボ群 8.3%（2/24 例）であり、R788 群と比較してプラセボ群で高かった。

2.7.3.2.3.2.6 重篤な出血関連有害事象（Post Hoc 解析）

重篤な出血関連有害事象は、R788 群の主要評価項目のレスポンダー（0/9 例）では認められず、R788 群の主要評価項目のノンレスポンダー4.0%（2/50 例）及びプラセボ群 8.3%（2/24 例）でのみ認められた。

2.7.3.2.3.2.7 救済薬の使用状況（Post Hoc 解析）

救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 37.5%（9/24 例）であり、R788 群と比較しプラセボ群で高かった（Fisher’s Exact 検定、p=0.0859）。

2.7.3.2.4 海外第 III 相継続投与試験（C788-049）

添付資料：5.3.5.2.2

2.7.3.2.4.1 試験方法

1) 試験デザイン

持続性/慢性 ITP 患者を対象として、多施設共同、非盲検試験により R788 の長期安全性及び有効性を評価した。C788-047 試験又は C788-048 試験の 24 週時の評価を完了した被験者及び効果不十分のため早期中止（ただし Week 12 以降に中止）した被験者に対し、治験参加国での製造販売承認後上市されるまで又は最長 5 年間 R788 を経口投与した。本試験への移行時にレスポンダー（血小板数が 50000/μL 以上と定義）と判断された被験者は、先行試験（C788-047 試験又は C788-048 試験）の用法・用量を継続した。ノンレスポンダー（血小板数が 50000/μL 未満と定義）と判断された被験者は、R788 を 100 mg 1 日 2 回で投与開始した。投与開始から 1 ヵ月の血小板数及び忍容性に基づき、150 mg 1 日 2 回に増量した。C788-047 試験及び C788-048 試験が完了し開鍵されるまで、被験者の治験薬の割付け（R788 群又はプラセボ群）について盲検性を維持した。

被験者は先行試験で使用されていた併用可能 ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド（プレドニゾン 20 mg/日未満、又は同力価の副腎皮質ステロイド)、アザチオプリン又はダナゾール）を継続した。血小板数が 50000/μL 以上で安定している被験者は、標準的な診療に従い併用可能 ITP 治療薬の用量を漸減した。また、血小板数が 50000/μL 未満で救済治療が必要な被験者に対しては、ITP に対する特定の治療方法が使用可能とされた。

2) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、各来院時に測定した血小板数をもとに以下のとおり算出した。

Version 1

全被験者、すなわち先行試験で R788 を投与された被験者又は本試験で R788 を投与された被験者、あるいはその両方を満たす被験者を対象として有効性を評価することを目的とした。評価項目は、以下に定義する安定した血小板数の達成と維持とした。

a) R788 投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成

b) Sustained stable platelet response の達成

- a)で示した目標血小板数の初回達成から 12 ヵ月以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以下でないこと（2 回の来院の間に、救済薬なしで血小板数 50000/μL 以上となる来院を含まないこと）

Version 2

先行試験でプラセボ群に無作為割付けされた被験者を対象として、被験者内の R788 とプラセボを試験間で比較することを目的とした。評価項目は、以下に定義する安定した血小板数の達成と維持とした。

a) 治験薬投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成（先行試験ではプラセボ投与及び本試験では R788 投与）

b) 以下に定義する Sustained stable platelet response の達成

- a)で示した目標血小板数の初回達成から 12 週間以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以下でないこと（2 回の来院の間に、救済薬なしで血小板数

50000/μL 以上となる来院を含まないこと）

副次評価項目は、血小板反応の持続期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

Post Hoc 解析を実施した項目は以下のとおりであった。

血小板数の要約統計量（先行試験の投与群別及び本試験の治療別に実施した）

- 来院時ごとの血小板数
- 先行試験の有効性評価項目の達成状況別の血小板数
- 先行試験の主要有効性評価項目の達成状況別、先行試験でプラセボが投与され、本試験で十分な追跡調査を実施した被験者における本試験の主要評価項目 Version 2 の達成状況別、及び本試験の主要評価項目 Version 1 の達成状況別の血小板数
- QOL 評価（SF-36）

2.7.3.2.4.2 試験成績

2.7.3.2.4.2.1 Version 1

登録された 123 例全例が本評価項目の解析対象とされた。被験者の判断により中止した 1 例は、奏効状況を判定するための十分な情報が得られなかった（被験者 [redacted]）。当該被験者はノンレスポンダーとして解析に含めた。

2.7.3.2.4.2.1.1 主要評価項目

19 例（15.4%）が R788 の投与開始から 12 週以内に血小板反応（血小板数 50000/μL 以上）を達成し、Sustained stable platelet response を達成した（95% CI: 9.6%, 23.1%）。

2.7.3.2.4.2.1.2 副次評価項目（血小板反応の持続期間）

先行試験で R788 を投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 1）に従ってレスポンダーとされた 19 例中 13 例における血小板反応の持続期間は、最小で 427 日（14.0 ヵ月）であり、一部の被験者は最終観察時点である 1661 日（54.6 ヵ月）まで血小板反応が持続していた。

先行試験でプラセボを投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 1）に従ってレスポンダーとされた 19 例中 6 例における血小板反応の持続期間は、最小で 1340 日（44.1 ヵ月）であり、一部の被験者は最終観察時点である 1743 日（57.3 ヵ月）まで血小板反応が持続していた。

2.7.3.2.4.2.2 Version 2

先行試験でプラセボを投与した 44 例を本評価項目の解析対象とした。

2.7.3.2.4.2.2.1 主要評価項目

Version 2 の主要評価項目の達成割合を表 2.7.3.2.4.2.2.1-1 に示す。

先行試験でプラセボを投与され、本試験で R788 を投与された 44 例中 10 例（22.7%）が主要評価項目（Version 2）を達成し、その中には先行試験でプラセボ投与中に先行試験の主要評価項目である Stable platelet respone を達成した 1 例（2.3%）が含まれた。レスポンダーの割合の差（R788−プラセボ）は 20.5%（95% CI: 8.5%, 32.4%）であり、先行試験でプラセボを投与された被験者において、R788 はプラセボに対して有意に主要評価項目を達成した（McNemar 検定、

p=0.0039）。

表 2.7.3.2.4.2.2.1-1 先行試験でプラセボが投与された被験者におけるレスポンダー（Version 2）

Placebo in 047/048 Study	R788 in 049 Study		Total n (%)	95% CI for Total % Responder [a]	Difference in Total % Responder (R788−Placebo) and 95% CI [b]
	Responder n (%)	Nonresponder n (%)			
Responder (placebo)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	(0.1, 12.0)	20.5 (8.5, 32.4)
Nonresponder	9 (20.5)	34 (77.3)	43 (97.7)	---	---
Total	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)	---	---
95% CI for Total % Responder	(11.5, 37.8)	---	---	---	P = 0.0039 [c]

Abbreviations: 047 = C788-047; 048 = C788-048; 049 = C788-049; CI = confidence interval.
Note: Primary efficacy endpoint version 2, achievement by 12 weeks and maintenance for 12 weeks of a stable platelet response among subjects randomized to placebo in either Study C788-047 or C788-048.
a Clopper-Pearson exact CI for a binomial proportion.
b CI based on normal approximation.
c p-value is from an exact two-sided McNemar's test, testing for a difference in proportions for Yes between treatments.
(Source: 5.3.5.2.2, Table 11-2)

2.7.3.2.4.2.2.2 血小板反応の持続期間（副次評価項目）

先行試験でプラセボを投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 2）に従ってレスポンダーとされた 10 例における血小板反応の持続期間は、最小で 194 日（6.4 ヵ月）であり、一部の被験者は最終観察時点である 1743 日（57.3 ヵ月）まで血小板反応が持続していた。

2.7.3.2.4.2.3 来院ごとの血小板数（Post Hoc 解析）

本試験の有効性の主要評価項目（Version 1）に従ってレスポンダーと判断された 19 例では、先行試験における血小板数の中央値（範囲）は、ベースラインで 19000/μL（3000～32000/μL）、Week 24（14 例）で 107500/μL（46000～367000/μL）であった。本試験における血小板数の中央値（範囲）は、Month 1（19 例）で 90000/μL（11000～330000/μL）、Month 12（17 例）で 135000/μL（48000～333000/μL）、Month 24（18 例）で 151500/μL（20000～316000/μL）、Month 36（18 例）で 111500/μL（69000～304000/μL）であった。

先行試験の有効性の主要評価項目に従ってノンレスポンダーと判断され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 2）に従ってレスポンダーと判断された 9 例では、先行試験における血小板数の中央値（範囲）は、ベースライン 25000/μL（5000～32000/μL）、Month 12（8 例）で 27500/μL（4000～50000/μL）であった。本試験における血小板数の中央値（範囲）は、Month 24（7 例）で 118000/μL（87000～279000/μL）、Month 36（6 例）で 167000/μL（95000～266000/μL）、Month 48（4 例）で 179500/μL（81000～331000/μL）であった。

2.7.3.2.4.2.4 QOL 評価（SF-36）

先行試験で R788 を投与された被験者では、先行試験の R788 初回投与前の直前の SF-36 スコアをベースラインとし、先行試験でプラセボを投与された被験者では、本試験の R788 初回投与前の直前の SF-36 スコアをベースラインとした。

SF-36 カテゴリースコアのベースライン（122 例）からの変化量の中央値は、Month 12（49 例）では 0.0～2.82、Month 24（10 例）では 0.0～4.46 であり、すべての SF-36 カテゴリーにおいてベースラインと比較して増加（改善）又は変化なしであった。Month 12 及び Month 24 において、ベースラインと比較した SF-36 スコアの平均値の改善又は悪化は、いずれも臨床的に

意義のある変化ではなかった。

2.7.3.2.5 海外第 II 相臨床試験（D4300-022）

添付資料：5.3.5.2.1

2.7.3.2.5.1 試験方法

1) 試験デザイン

慢性難治性 ITP 患者を対象として、非盲検、用量漸増パイロット試験により R788 の有効性を探索的に評価した。6～12 週間の用量探索試験に適格であり、治験実施計画書で定義された基準に基づく反応が確認された場合であっても治験担当医師により試験継続が可能であると判定された被験者に、R788 を 1 日 2 回、6 週間～2 年経口投与した。血小板数の増加反応が 24 ヵ月間持続し、安全性に問題がないと治験担当医師より判断された被験者は医師主導治験として継続的な投与を受ける機会が与えられた。投与開始用量は、75～200 mg（最大 225 mg まで）1 日 2 回とした。有効性各用量群には 3 例以上の被験者が登録され、4 週間の投薬完了後に独立安全性評価者の同意が得られた場合、次の高用量群の登録開始を可能とした。重要な副作用（アラニンアミノトランスフェラーゼが正常上限の 3 倍超、多形核好中球（PMN）が 1000/mm^3 未満、及び/又はその他の重要な CTCAE グレード 2 の毒性）を認めず、所定の用量で 2 週間の投与を完了した患者のみ、25 mg 1 日 2 回ずつ増量できることとした（表 2.7.3.2.5.1-1 参照）。

表 2.7.3.2.5.1-1　R788 投与方法

Dose Cohort (n per group)	Starting Dose
1 (3-6)	75 mg bid
2 (3-6)	100 mg bid
3 (3-6)	125 mg bid
4 (3-6)	150 mg bid
5 (3-6)	175 mg bid
6 (3-6)	200 mg bid

※ 投与開始用量は、治験開始時に計画された 200 mg bid に対し、実際には 150 mg bid まで検討した。

2) 有効性評価項目

有効性の主要評価項目は、血小板数が 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合とした。副次評価項目は、血小板数が 50000/mm^3 以上を達成した被験者の割合及び 150000/mm^3 以上を達成した被験者の割合とした。

2.7.3.2.5.2 試験成績

18 例（1 例は 2 回登録）が組み入れられた。

2.7.3.2.5.2.1 主要評価項目

血小板数 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合を表 2.7.3.2.5.2.1-1 に示す。

レスポンダーの割合は、Week 2 で 47.1%（8/17 例）、Week 6 で 33.3%（5/15 例）、Week 12 で 50.0%（5/10 例）、Week 24 で 57.1%（4/7 例）、Month 12 で 50%（5/10 例）、Month 24 で 28.6%（2/7 例）であった。

表 2.7.3.2.5.2.1-1 有効性の主要評価項目（レスポンダーの割合）

Time Point	R788 PO N=18
Week 2, n (%)	8/17 (47.1)
Week 6, n (%)	5/15 (33.3)
Week 12, n (%)	5/10 (50.0)
Week 24, n (%)	4/7 (57.1)
Month 12, n (%)	5/10 (50.0)
Month 24, n (%)	2/7 (28.6)

Denominator represents the number of patients with data available at the specific time point.
(Source: 5.3.5.2.1, Table 11-3)

2.7.3.2.5.2.2 副次評価項目

血小板数が 50000/mm^3 以上を達成した被験者の割合は、Week 12 で 50%（5/10 例）、Week 24 で 57.1%（4/7 例）であった。血小板数が 150000/mm^3 以上を達成した被験者の割合は、Week 12 で 30%（3/10 例）、Week 24 で 14.3%（1/7 例）であった。

24 ヵ月の投与を完了後、医師主導治験として治験薬の投与を継続した 2 例の被験者は、登録時は従来の治療法すべてに対して抵抗性であったが、重度の有害事象を発現することなく、7～10 年間で血小板数の平均はそれぞれ 74000/mm^3 及び 311000/mm^3 を維持した [1)]。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 対象の選択・除外基準

R788-1301、C788-047 及び C788-048 試験で設定した主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.3.1.1-1 に、すべての選択基準及び除外基準を表 2.7.3.7-6 及び表 2.7.3.7-7 に示す。

各試験で、ITP の診断、標準的 ITP 治療薬による治療歴、前観察期の血小板数、Preformance status による選択基準を設定した。C788-047 及び C788-048 試験と異なる基準として、R788-1301 試験では、以下の基準を設定した。

- R788-1301 試験の立案時の日本の診療ガイド [2)]に従い、慢性 ITP と定義されている診断後 6 ヵ月以降の ITP を対象患者とした。なお、American Society of Hematology 及び欧州の ITP ガイドライン [3),4)]では診断後 3～12 ヵ月を持続性 ITP、診断 12 ヵ月以降を慢性 ITP と定義しており、C788-047 及び C788-048 試験では診断後 3 ヵ月以降の ITP を対象患者とした。
- 日本語版が存在する ECOG performance status を使用し、海外第 III 相臨床試験で設定した「Karnofsky performance status scale が 70 以上」に相当する「ECOG performance status が 1 以下の患者」を設定した。
- 標準的 ITP 治療薬として、リツキシマブが、本邦で 2017 年 6 月より慢性 ITP に対する適応で承認取得したことから、標準的 ITP 治療薬にリツキシマブを追加した。
- 本薬の薬効評価を適切に行うためにリツキシマブの Washout 期間を 24 週間と設定した。
- 日本のガイドライン [2)]の「ITP 治療の流れ」を参考に、*H.pylori* による ITP 患者を確実に除外するため、「*H.pylori* 陰性又は *H.pylori* の除菌療法が完了している患者」を設定した。

これらの違いによって、国内外臨床試験の患者集団に違いが生じることはないと考えられた。

また、各試験で、除外基準として他の疾患に伴う血小板減少症を有する患者、自己免疫性溶

血性貧血を有する患者、治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えると判断された疾患の合併又は既往を有する患者、前観察期開始 2 週間前から Day 1 まで又は無作為化前 2 週以内に輸血又は血液製剤を使用した患者を設定した。

- R788-1301 試験では、対象として不適当な患者を除外するため周期性血小板減少症が疑われる患者を設定した。
- R788-1301 試験では、本薬の薬効評価への影響を除外するために、前観察期に血小板輸血、静注免疫グロブリン製剤、静注メチルプレドニゾロン、経口デキサメタゾン（10 mg/日のプレドニゾロンと同力価又はそれ以下の場合を除く）、経口プレドニゾロン（10 mg/日以下の場合を除く）を使用した患者、Day 1 の前 12 週以内に脾臓摘出術を受けた患者を設定した。

表 2.7.3.3.1.1-1　主な選択・除外基準

試験番号	R788-1301	C788-047/C788-048
選択基準	・同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準に従い ITP と診断された患者 ・スクリーニング A、スクリーニング B 及び Day 1 の 3 回の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者 ・以下の標準的 ITP 治療薬のうち、少なくとも 1 種類を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者 - 副腎皮質ステロイド - トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ オラミン又はロミプロスチム） - リツキシマブ - 静注免疫グロブリン製剤 ・スクリーニング A 及び Day 1 に、ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者 ・*H.pylori* 陰性又は *H.pylori* の除菌療法が完了している患者	・3 ヵ月以上前に特発性血小板減少性紫斑病と診断された患者 ・過去 3 ヵ月以内に 3 回以上測定（そのうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定）された血小板数の平均値が 30000/μL 未満（救済薬の影響を除き 35000/μL を超えない）である患者 ・過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法（トロンボポエチン（ロミプロスチム、エルトロンボパグ）、コルチコステロイド（脾摘の有無は問わない）又は静注免疫グロブリンなど）を受けた患者 ・Karnofsky performance status scale が 70 以上の患者

試験番号	R788-1301	C788-047/C788-048
除外基準	・他の疾患（リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、ヒト免疫不全ウイルス、肝炎又は骨髄異形成など）に伴う血小板減少症、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、肝硬変を有する患者 ・周期性血小板減少症が疑われる患者 ・自己免疫性溶血性貧血を有する患者 ・治験の実施又は治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えると判断された臨床上問題となる呼吸器、胃腸（膵炎）、腎、肝、神経、精神、筋骨格、泌尿生殖器、皮膚、その他の疾患を合併又は既往歴を有する患者 ・Day 1 の前 2 週以内に、処方されている薬剤を増量又は新規に処方された薬剤を使用した患者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の有効性及び安全性の評価に影響がないと判断した薬剤は除く） ・スクリーニング A の 2 週間前から Day 1 までに輸血又は血液製剤を使用した患者 ・前観察期に、以下の薬剤を 1 つでも使用した患者 - 血小板輸血 - 静注免疫グロブリン製剤 - 静注メチルプレドニゾロン - 経口デキサメタゾン（10 mg/日のプレドニゾロンと同力価又はそれ以下の場合を除く） - 経口プレドニゾロン（10 mg/日以下の場合を除く） ・Day 1 の前 12 週以内に脾臓摘出術を受けた患者	・リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、肝炎、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、骨髄異形成に伴う血小板減少症に関連した ITP の患者 ・自己免疫性溶血性貧血を有する患者 ・無作為割付け前 2 週以内に血液又は血液製剤を投与された患者、処方薬の増量又は追加が行われた患者 ・治験の実施、治験薬の吸収、代謝又は排泄に影響を及ぼす可能性があると治験担当医師が判断したその他の臨床的に問題となる障害を有する患者

R788-1301 試験で設定した第 II 期、休薬期及び第 III 期への移行基準を表 2.7.3.7-8 に、C788-049 試験の選択基準及び除外基準を表 2.7.3.7-9 に示す。

R788-1301 試験の第 I 期を完了した被験者又は有効性の欠如により早期中止した被験者のうち血小板数、臨床検査値などの基準を満たした被験者は、第 II 期へ移行することができた。C788-047 又は C788-048 試験を完了した被験者又は有効性の欠如により早期中止した被験者のうち臨床検査値などの基準を満たした被験者は、C788-049 試験へ移行することができた。

2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

R788-1301 試験、並びに C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の被験者背景を表 2.7.3.3.1.2-1 及び表 2.7.3.7-10～表 2.7.3.7-12 に示す。

R788-1301 試験に組み入れられた被験者の背景は、男性 23.5%（8/34 例）及び女性 76.5%（26/34 例）、年齢 63 歳（25～81 歳）（中央値（範囲）、以下同様）、体重 60.6 kg（40.1～116.6 kg）、ベースラインの血小板数 18000/μL（1000～28000/μL）、ITP の罹病期間 12 年（1～41 年）、脾摘あり 20.6%（7/34 例）であった。また、ITP に対して使用された治療薬の薬剤数は 2 剤（1～10 剤）であり、ITP に対して使用された治療薬の内訳（重複あり）は、TPO 受容体作動薬 52.9%（18/34 例）、副腎皮質ステロイド 97.1%（33/34 例）及びリツキシマブ 14.7%（5/34 例）であった。

C788-047 試験及び C788-048 試験に組み入れられた被験者の背景は、男性 39.3%（59/150 例）、女性 60.7%（91/150 例）、年齢 53.5 歳（20～88 歳）（中央値（範囲）、以下同様）、体重 79.6 kg（45.0～204.1 kg）、ベースラインの血小板数 16000/μL（1000～156000/μL）、ITP の罹病期間 8.45

年（0.3～53.0 年）、脾摘あり 35.3%（53/150 例）であった。また、ITP に対して使用された治療薬の薬剤数は 3 剤（1～13 剤）であり、ITP に対して使用された治療薬の内訳（重複あり）は、TPO 受容体作動薬 47.3%（71/150 例）、副腎皮質ステロイド 94.0%（141/150 例）及びリツキシマブ 32.0%（48/150 例）であった。

ITP に対して使用された薬剤の内訳について、副腎皮質ステロイド及び TPO 受容体作動薬の割合は R788-1301 試験と、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析において同様であったが、リツキシマブの割合が C788-047 及び C788-048 試験と比較して R788-1301 試験で低かった。

その他、R788-1301 試験と、C788-047 試験及び C788-048 試験の被験者背景に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.3.3.1.2-1　人口統計学的及び他の基準値の特性

	R788-1301	C788-047 及び C788-048 統合
Parameter	Overall (N=34)	Overall (N=150)
Sex, n (%)		
Male	8 (23.5)	59 (39.3)
Female	26 (76.5)	91 (60.7)
Age (years), n (%)		
Median	63	53.5
Min, Max	25, 81	20, 88
Weight (kg)		
Median	60.6	79.60
Min, Max	40.1, 116.6	45.0, 204.1
Baseline Platelet count (/μL)		
Median	18000	16000
Min, Max	1000, 28000	1000, 156000
Time Since ITP Diagnosis (years)		
Median	12	8.45
Min, Max	1, 41	0.3, 53.0
Splenectomy, n (%)		
Yes	7 (20.6)	53 (35.3)
No	27 (79.4)	97 (64.7)
Number of Unique Prior ITP medications (Drugs)		
Median	2	3
Min, Max	1, 10	1, 13
Prior ITP Medication*, n (%)		
Thrombopoietin Medication	18 (52.9)	71 (47.3)
Corticosteroid	33 (97.1)	141 (94.0)
Rituximab	5 (14.7)	48 (32.0)

Abbreviations: Max = maximum value; Min = minimum value
*Some subjects used more than two ITP medications
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.1.3.1, Table 14.1.1.3.2 改編及び 5.3.5.3.1, Table 2.1.1 改編)

2.7.3.3.1.3 中止・脱落状況

R788-1301 試験の被験者の中止の有無及び中止理由を表 2.7.3.3.1.3-1、表 2.7.3.3.1.3-2、表 2.7.3.7-13、表 2.7.3.7-14 及び表 2.7.3.7-15 に示す。

R788-1301 試験に組み入れられた 34 例のうち、14 例が第 I 期を完了した。第 I 期中止例は R788 群 12 例（54.5%）及びプラセボ群 8 例（66.7%）であり、中止理由は有効性の欠如（R788 群 9 例（40.9%）、プラセボ群 8 例（66.7%））及び有害事象（R788 群 3 例（13.6%）、プラセボ群 0 例（0.0%））であった。第 II 期移行例 30 例（第 I 期完了例 14 例、第 II 期早期移行例 16 例）のうち、24 例が第 II 期を完了し、このうち 2 例は休薬期又は第 III 期に移行せず治験を終了した。第 II 期中止例は 6 例であり、中止理由は有効性の欠如（5 例）及び有害事象（1 例）

であった。休薬期移行例は 12 例であった。第 III 期移行例 22 例のうち、21 例が第 III 期を継続中である。第 III 期中止例は 1 例であり、中止理由は被験者の申し出（1 例（4.5%））であった。

また、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の被験者の中止の有無及び中止理由を表 2.7.3.3.1.3-3 及び表 2.7.3.3.1.3-4 に示す。

C788-047 及び C788-048 試験では、試験全体の完了割合は 18.7%であり、24 週間の評価（プラセボ対照期間）を完了した被験者の割合はプラセボ群（6.1%）の方が R788 群（24.8%）よりも低かった。主な中止理由は有効性の欠如（全体で 68.0%）であり、その頻度はプラセボ群（83.7%）の方が R788 群（60.4%）よりも高かった。ほとんどの被験者（全体の 82.0%）が C788-049 試験に移行した。

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験で R788 を投与した被験者 145 例は、全体として 55.9%（81 例）が 6 ヵ月以上 R788 を投与した。中止した被験者の中止理由は、主に効果不十分によるものであり、17.2%（25 例）が投与開始から 6 ヵ月以内、15.2%（22 例）が 6 ヵ月以上で中止した。

表 2.7.3.3.1.3-1　中止状況（R788-1301 試験 第 I 期）

Period I

Parameter	Category	R788		Placebo		Fisher's Exact test
		N	%	N	%	
All rondamized subjects	---	22	---	12	---	---
Period I completion	Completed	10	45.5	4	33.3	P=0.716
	Discontinued	12	54.5	8	66.7	
Reason for discontinuation	Adverse event	3	13.6	0	0.0	---
	Lack of efficacy	9	40.9	8	66.7	
	Withdrawal by subject	0	0.0	0	0.0	
	Protocol deviation	0	0.0	0	0.0	
	Other	0	0.0	0	0.0	

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.1.2.1)

表 2.7.3.3.1.3-2　中止状況（R788-1301 試験 R788 長期投与時）

Long-Term Treatment of R788

Parameter	Category	R788	
		N	%
All randomaized subjects	---	22	---
Period I & II completion	Completed	9	40.9
	Discontinued	13	59.1
Reason for discontinuation	Adverse event	3	13.6
	Lack of efficacy	10	45.5
	Withdrawal by subject	0	0.0
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0
Subjects with transition to Period II	---	10	---
Period II completion	Completed	9	40.9
	Discontinued	1	4.5
Reason for discontinuation	Adverse event	0	0.0
	Lack of efficacy	1	4.5
	Withdrawal by subject	0	0.0
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.2.1.1.1)

表 2.7.3.3.1.3-3　中止状況（C788-047、C788-048 試験の統合解析 プラセボ対照期）

	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)	All Subjects (N=150)
Completed the Placebo-Controlled Period	3 (6.1%)	25 (24.8%)	28 (18.7%)
Discontinued During the Placebo-Controlled Period	46 (93.9%)	76 (75.2%)	122 (81.3%)
Reason for Discontinuation			
Adverse Event	1 (2.0%)	5 (5.0%)	6 (4.0%)
Development Of Study Specific Discontinuation Criteria	3 (6.1%)	4 (4.0%)	7 (4.7%)
Lack Of Efficacy	41 (83.7%)	61 (60.4%)	102 (68.0%)
Lost To Follow-Up	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Non-Compliance With Study Drug	0 (0.0%)	1 (1.0%)	1 (0.7%)
Physician Decision	0 (0.0%)	2 (2.0%)	2 (1.3%)
Withdrawal By Subject	1 (2.0%)	2 (2.0%)	3 (2.0%)
Rolled to Extension Study C788-049	44 (89.8%)	79 (78.2%)	123 (82.0%)

(Source: 5.3.5.3.1, Table 1.1.1)

表 2.7.3.3.1.3-4　中止状況（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析 R788 投与期）

	Fostamatinib Initiated in			
	Randomized Study		Extension Study	
	C788-047 (N=51)	C788-048 (N=50)	C788-049 (N=44)	All Subjects (N=145)
Completed 24 Weeks of Fostamatinib Dosing	20 (39.2%)	37 (74.0%)	24 (54.5%)	81 (55.9%)
Discontinued During the First 24 Weeks of Fostamatinib Dosing	31 (60.8%)	13 (26.0%)	20 (45.5%)	64 (44.1%)
Reason for Discontinuation (1)				
Adverse Event	4 (7.8%)	3 (6.0%)	1 (2.3%)	8 (5.5%)
Development Of Study Specific Discontinuation Criteria	6 (11.8%)	1 (2.0%)	3 (6.8%)	10 (6.9%)
Lack Of Efficacy	11 (21.6%)	4 (8.0%)	10 (22.7%)	25 (17.2%)
Lost To Follow-Up	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Non-Compliance With Study Drug	1 (2.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
Physician Decision	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Withdrawal By Subject	1 (2.0%)	2 (4.0%)	1 (2.3%)	4 (2.8%)
Other	4 (7.8%)	0 (0.0%)	5 (11.4%)	9 (6.2%)
Completed Randomized Study But Not Rolled To Extension Study	2 (3.9%)	2 (4.0%)	0 (0.0%)	4 (2.8%)
Completed Study C788-049	5 (9.8%)	14 (28.0%)	10 (22.7%)	29 (20.0%)
Discontinued After 24 Weeks of Fostamatinib Dosing	15 (29.4%)	23 (46.0%)	14 (31.8%)	52 (35.9%)
Reason for Discontinuation (2)				
Adverse Event	4 (7.8%)	1 (2.0%)	2 (4.5%)	7 (4.8%)
Development Of Study Specific Discontinuation Criteria	3 (5.9%)	1 (2.0%)	1 (2.3%)	5 (3.4%)
Lack Of Efficacy	6 (11.8%)	13 (26.0%)	3 (6.8%)	22 (15.2%)
Non-Compliance With Study Drug	1 (2.0%)	1 (2.0%)	0 (0.0%)	2 (1.4%)
Physician Decision	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (2.3%)	1 (0.7%)
Withdrawal By Subject	1 (2.0%)	4 (8.0%)	4 (9.1%)	9 (6.2%)
Sponsor's decision	0 (0.0%)	3 (6.0%)	3 (6.8%)	6 (4.1%)

Note: Study specific discontinuation criteria include diarrhea, neutropenia, hypertension, and liver function test abnormalities. Percentages are calculated based on the number of subjects in the Fostamatinib Efficacy Population in each treatment group or overall.
(1) For subjects who rolled to the Extension Study prior to completing the Randomized Study, the Extension Study discontinuation reasons are summarized. For subjects who did not roll to the Extension Study, the Randomized Study discontinuation reasons are summarized.
(2) The Extension Study discontinuation reasons are summarized.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 1.1.2)

2.7.3.3.1.4 救済薬の使用状況（R788-1301 試験）

R788-1301 試験第 I 期の救済薬の使用状況を表 2.7.3.3.1.4-1 及び表 2.7.3.7-16 に示す。

第 I 期に救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群 18.2%（4/22 例）及びプラセボ群 33.3%（4/12 例）であり、R788 群と比較しプラセボ群で高かった。使用した救済薬の種類は、血小板輸血、IVIg 及び副腎皮質ステロイドであった。

表 2.7.3.3.1.4-1　救済薬の使用状況（R788-1301 試験 第 I 期）

Period I

	R788		Placebo	
ITP Rescue Therapy	N	%	N	%
N	22	---	12	---
Total	4	18.2	4	33.3
Platelet transfusions	2	9.1	1	8.3
Platelets, concentrated	2	9.1	1	8.3
Immunoglobin	1	4.5	3	25.0
Immunoglobulin human normal	1	4.5	3	25.0
Dexamethasone sodium phosphate	1	4.5	0	0.0
Dexamethasone	1	4.5	0	0.0
Prednisolone	1	4.5	1	8.3
Prednisolone	1	4.5	1	8.3
Other	3	13.6	0	0.0
Dexamethasone sodium phosphate	2	9.1	0	0.0
Hydrocortisone sodium succinate	1	4.5	0	0.0

WHO Drug Global 201909
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.2.7.1)

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 Stable platelet response の達成割合（主要評価項目）

R788-1301 試験第 I 期、並びに C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Stable platelet response の達成割合を表 2.7.3.3.2.1-1 に示す。

R788-1301 試験の Stable platelet response の達成割合は、R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較し R788 群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、P=0.030、割合の差（R788−プラセボ）：36.4%、95% CI: 3.1%, 59.3%）。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Stable platelet response の達成割合は、R788 群 17.8%（18/101 例）及びプラセボ群 2.0%（1/49 例）であり、プラセボ群と比較し R788 群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定、P=0.0072、割合の差（R788−プラセボ）：15.8%、95% CI: 7.3%, 24.2%）。

これより、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で、一貫した R788 の有効性が認められた。なお、C788-047 及び C788-048 試験間でもプラセボと比較して一貫した R788 の有効性が認められた。

表 2.7.3.3.2.1-1　Stable platelet response の達成割合

	R788-1301		C788-047 及び C788-048 統合	
Parameter	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=101)	Placebo (N=49)
Responders, n (%) [a]	8 (36.4%)	0 (0.0%)	18 (17.8)	1 (2.0)
Difference (95% CI) [b]	36.4 (3.1, 59.3)		15.8 (7.3, 24.2)	
p-value [c]	0.030		0.0072	

Note: Missing platelet count values were imputed using the LOCF method for subjects who discontinued for reasons other than lack of efficacy or adverse events.
a Achievement of a stable platelet response by Week 24 defined as a platelet count of at least 50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.
b 95% Confidence Interval is exact two-sided 95% confidence intervals (Chan and Zhang) for R788-1301. 95% Confidence Interval based on normal approximation for ISE (C788-047 and C788-048).
c p-value based on Fisher's exact test.
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.1 及び 5.3.5.3.1, Table4.1.1 改編)

2.7.3.3.2.2 副次評価項目及び Post hoc 解析による評価項目

2.7.3.3.2.2.1 血小板数の達成割合

1) 血小板数 50000/μL 以上の達成割合

R788-1301 試験第 I 期、並びに C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の血小板数 50000/μL 以上の達成割合を表 2.7.3.3.2.2.1-1 に示す。

R788-1301 試験第 I 期の血小板数 50000/μL 以上の達成割合は、Week 12 では R788 群 27.3%（6/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、割合の差は 27.3%（95% CI: −2.5%, 50.2%）、Week 24 では R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）、割合の差は 36.4%（95% CI: 3.1%, 59.3%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。また、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、Week 12 では R788 群 22.8%（23/101 例）及びプラセボ群 6.1%（3/49 例）、割合の差は 16.6%（95% CI: 6.1%, 27.2%）、Week 24 では R788 群 15.8%（16/101 例）及びプラセボ群 2.0%（1/49 例）、割合の差は 13.8%（95% CI: 5.7%, 21.9%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

血小板数 50000/μL 以上の達成割合について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 の有効性が認められた。

表 2.7.3.3.2.2.1-1 血小板数 50000/μL 以上の達成割合

	R788-1301		C788-047 及び C788-048 統合	
	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=101)	Placebo (N=49)
Acheivement of Platelet Response at Week 12				
Responders, n (%)	6 (27.3%)	0 (0.0%)	23 (22.8%)	3 (6.1%)
Difference (95% CI) [a]	27.3 (−2.5, 50.2)		16.6 (6.1, 27.2)	
p-value [b]	---		0.0113	
Acheivement of Platelet Response at Week 24				
Responders, n (%)	8 (36.4%)	0 (0.0%)	16 (15.8%)	1 (2.0%)
Difference (95% CI) [a]	36.4 (3.1, 59.3)		13.8 (5.7, 21.9)	
p-value [b]	---		0.0122	

a 95% Confidence Interval is exact two-sided 95% confidence intervals (Chan and Zhang) for R788-1301. 95% Confidence Interval based on normal approximation for ISE (C788-047 and C788-048).
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between Fostamatinib and Placebo.
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.2 及び 5.3.5.3.1, Table 5.3.1 改編)

2) 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合

R788-1301 試験第 I 期、並びに C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象）を表 2.7.3.3.2.2.1-2 に示す。

R788-1301 試験第 I 期の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合は、Week 12 及び Week 24 いずれも R788 群 30.0%（3/10 例）及びプラセボ群 0.0%（0/5 例）、割合の差は 30.0%（95% CI: −21.4%, 65.2%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。また、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、Week 12 では R788 群 21.3%（10/47 例）及びプラセボ群 4.8%（1/21 例）、割合の差は 16.5%（95% CI: 1.7%, 31.3%)、Week 24 では R788 群 14.9%（7/47 例）及びプラセボ群 0.0%（0/21 例）、割合の差は 14.9%（95% CI: 4.7%, 25.1%）であり、いずれの時点も R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 の有効性が認められた。

表 2.7.3.3.2.2.1-2 血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合

	R788-1301		C788-047 及び C788-048 統合	
	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=101)	Placebo (N=49)
Baseline Platelet Count < 15000/μL, n	10	5	47	21
Acheivement of Platelet Count ≥30000/μL and 20000/μL Above Baseline Among Subjects with Baseline Platelet Count <15000/μL at Week 12				
Responders, n (%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	10 (21.3%)	1 (4.8%)
Difference (95% CI) [a]	30.0 (−21.4, 65.2)		16.5 (1.7, 31.3)	
p-value [b]	---		0.1525	
Acheivement of Platelet Count ≥30000/μL and 20000/μL Above Baseline Among Subjects with Baseline Platelet Count <15000/μL at Week 24				
Responders, n (%)	3 (30.0%)	0 (0.0%)	7 (14.9%)	0 (0.0%)
Difference (95% CI) [a]	30.0 (−21.4, 65.2)		14.9 (4.7, 25.1)	
p-value [b]	---		0.0903	

This analysis evaluated the subjects with baseline platlet <15000/uL.
The baseline platelet count measurement is the last platelet count measurement prior to the first randomized dose.
a 95% Confidence Interval is exact two-sided 95% confidence intervals (Chan and Zhang) for R788-1301. 95% Confidence Interval based on normal approximation for ISE (C788-047 and C788-048).
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between Fostamatinib and Placebo.
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.3 改編及び 5.3.5.3.1, Table 5.3.1 改編)

2.7.3.3.2.2.2 Overall response の達成割合

R788-1301 試験第 I 期、並びに C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Overall response の達成割合を表 2.7.3.3.2.2.2-1 に示す。

なお、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では Post hoc 解析として Overall response（治験薬投与開始後 Week 12 までに 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であった被験者をレスポンダーと定義）が算出された。R788-1301 試験では、Week 2 から Week 12 までの 6 回の測定のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上であった被験者をレスポンダーとし、その達成割合を Overall response の達成割合と定義した。

R788-1301 試験の Overall response の達成割合は、R788 群 45.5%（10/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、R788 群でプラセボ群と比較し高かった。また、C788-047 及び C788-048 試験の統合解析の Overall response の達成割合は、R788 群 42.6%（43/101 例）及びプラセボ群 14.3%（7/49 例）であり、R788 群でプラセボ群と比較し高かった。

Overall response の達成割合について、R788-1301 試験及び海外第 III 相臨床試験で一貫して R788 の有効性が認められた。

表 2.7.3.3.2.2.2-1 Overall response の達成割合

	R788-1301		C788-047 及び C788-048 統合	
Parameter	R788 (N=22)	Placebo (N=12)	R788 (N=101)	Placebo (N=49)
Responders, n (%) [a]	10 (45.5%)	0 (0.0%)	43 (42.6%)	7 (14.3%)
p-value [b]	---		0.0005	

a R78-1301:Achievement of a overall response defined as a platelet count ≥50000/μL on at least one of 6 scheduled visits between Weeks 2-12 without any rescue therapy. C788-047 and C788-048: Achievement of a overall response defined as a platelet count ≥50000/μL during the first 12 weeks of treatment without the need for rescue treatment.
b p-value is from Fisher's Exact Test, testing for a difference in proportions between Fostamatinib and Placebo.
(Source: 5.3.5.1.1 Table 14.1.3.1.4 改編及び 5.3.5.3.1, Table 5.2.1 改編)

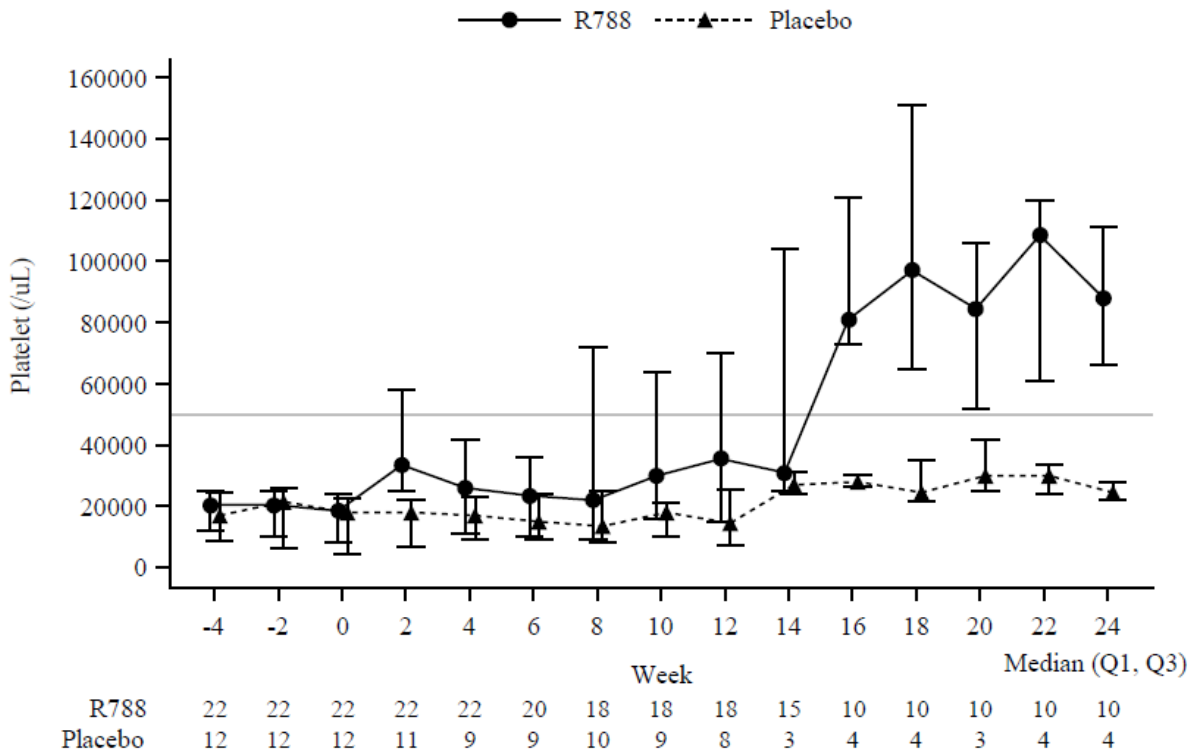
2.7.3.3.2.2.3 血小板数の推移

R788-1301 試験第 I 期の血小板数の中央値の推移を図 2.7.3.3.2.2.3-1 及び表 2.7.3.7-15 に示す。ベースラインの血小板数は、プラセボ群と R788 群で同様であった（全例の中央値 18000/μL、

Q1-Q3: 7000～24000/μL）。R788 群では投与早期より血小板数の増加が認められ、Week 2 から Week 24 の全時点において、プラセボ群と比較し R788 群で血小板数が高かった。Week 12 の血小板数の中央値は、R788 群 36000/μL（Q1-Q3: 15000～70000/μL）、プラセボ群 15000/μL（Q1-Q3: 8000～26000/μL）であった。また、Week 12 以降、血小板数が低値又はベースラインからの増加が不十分な場合、第 II 期へ早期に移行し R788 を投与することができた。これにより、第 I 期を継続した被験者数はプラセボ群で大幅に減少し、Week 14 以降は 3～4 例であった。

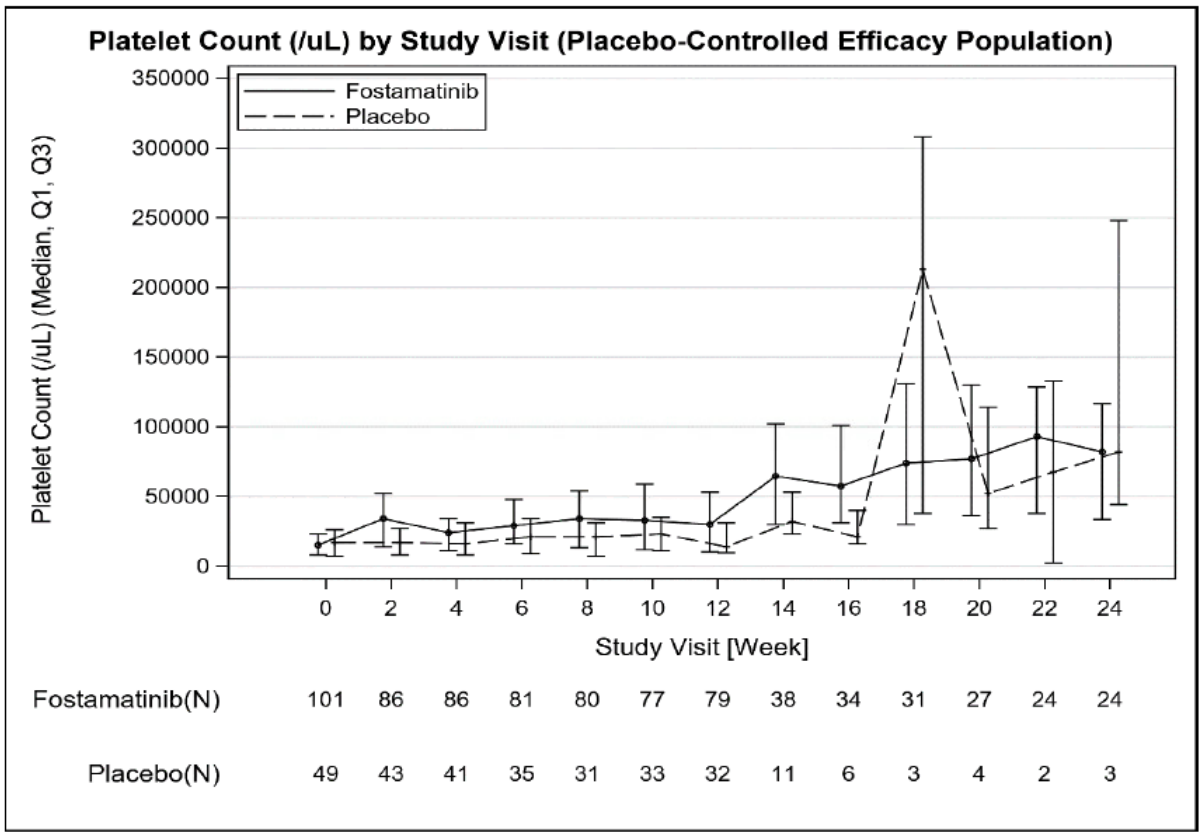
C788-047 及び C788-048 試験の統合解析について、血小板数の中央値の推移を図 2.7.3.3.2.2.3-2 及び表 2.7.3.7-18 に示す。ベースラインの血小板数は、プラセボ群と R788 群で同様であった（全例の中央値 16000/μL、Q1-Q3: 7000～25000/μL）。R788 群では投与早期より血小板数の増加が認められ、Week 2～16 の各来院時、プラセボ群と比較し R788 群で血小板数が高かった。Week 12 の血小板数の中央値は、R788 群 30000/μL（Q1-Q3: 10000～53000/μL）、プラセボ群 14000/μL（Q1-Q3: 9500～31050/μL）であった。また、Week 12 以降、血小板数が低値又はベースラインからの増加が不十分な場合、C788-049 試験へ移行し R788 を投与することができた。これにより、C788-047 及び C788-048 試験を継続した被験者数はプラセボ群で大幅に減少し、Week 16 以降は 2～6 例であった。

Period I
Parameter: Platelets (/μL)



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.1.3.1.1)

図 2.7.3.3.2.2.3-1 血小板数の推移（R788-1301 試験 第 I 期）



(Source: 5.3.5.3.1, Figure 5.1.1)

図 2.7.3.3.2.2.3-2 血小板数の推移（C788-047 及び C788-048 試験）

2.7.3.3.2.2.4 Sustained stable platelet response の達成割合

R788-1301 試験では、第 I 期プラセボ群で第 II 期に R788 を投与された 11 例（P-R788 群）を対象とした第 II 期の評価において、Sustained stable platelet response（治験薬投与開始後 12 週以内に血小板数が 50000/μL 以上を達成してから 12 週間維持）を達成した被験者の割合は 18.2%（2/11 例）であった。レスポンダーの割合の差（R788 投与時−プラセボ投与時）は 18.2%（95% CI: −4.6%, 41.0%）であった。

C788-049 試験では、C788-047 又は C788-048 試験でプラセボを投与され、C788-049 試験で R788 を投与された 44 例で、R788 投与開始から 12 週以内に血小板数 50000/μL 以上を達成し、かつ Sustained stable platelet response（初回 50000/μL 以上の達成から 12 週間以内に、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以下とならない）を達成した被験者の割合（主要評価項目の Version 2）は 22.7%（10/44 例）であった。なお、その中には先行試験でプラセボ投与中に先行試験の評価項目である Stable platelet response を達成した 1 例が含まれた。レスポンダーの割合の差（R788 投与時−プラセボ投与時）は 20.5%（95% CI: 8.5%, 32.4%）であり、先行試験でプラセボを投与された被験者において、R788 はプラセボに対して統計学的に有意であった（McNemar 検定、p=0.0039）。C788-047 又は C788-048 試験でプラセボを投与された被験者の、Sustained stable platelet responnse の達成割合は、C788-047 又は C788-048 試験で R788 を投与された被験者で認められた Stable platelet response の達成割合と同様であった。

2.7.3.3.2.2.5 出血関連有害事象（C788-047 及び C788-048 試験）

C788-047 及び C788-048 試験では、安全性データを使用し、重篤な出血関連有害事象の発現

頻度を有効性評価項目としても評価した。C788-047 及び C788-048 試験において認められた中等度及び高度の出血関連有害事象並びに重篤な有害事象を表 2.7.3.3.2.2.5-1 に示す。

C788-047 及び C788-048 試験の統合解析では、中等度又は高度の出血関連有害事象（R788 群 9.9%及びプラセボ群 16.3%）及び出血関連の重篤な有害事象（R788 群 5.0%及びプラセボ群 10.2%）の発現率は、R788 群と比較してプラセボ群で約 2 倍高かった。

なお、R788-1301 試験では、出血関連有害事象の発現頻度を安全性評価項目として評価した（2.7.4.2.1.4.3.1 参照）。

表 2.7.3.3.2.2.5-1 出血関連の中等度/高度の有害事象及び重篤な有害事象の発現率（C788-047 及び C788-048 試験）

Number of Subjects (%) Having Events	R788 (N=101)	Placebo (N=49)
Bleeding-related SAEs, n (%)	5 (5.0%)	5 (10.2%)
Moderate or severe bleeding related AEs, n (%)	10 (9.9%)	8 (16.3%)

AE = adverse event; SAE = serious adverse event.
Terms were coded using MedDRA dictionary (version 18.1). Bleeding AEs were identified using Standard MedDRA Query (SMQ) version 18.1.
(Source: 5.3.5.3.1 Table 5.5.1, Table 5.5.2 改編)

2.7.3.3.2.2.6 救済薬の使用状況（C788-047 及び C788-048 試験）

C788-047 及び C788-048 試験では、有効性評価項目として救済薬の使用状況を評価した。C788-047 及び C788-048 試験の救済薬の使用状況を、表 2.7.3.3.2.2.6-1 及び表 2.7.3.7-19 に示す。

救済薬を使用した被験者の割合は、R788 群 29.7%及びプラセボ群 44.9%であり、R788 群と比較しプラセボ群で高かった（Fisher's Exact 検定、p=0.0711）。また、R788 群と比較し、プラセボ群では救済薬使用までの日数が短く（log-rank 検定、p=0.0274）、複数回使用した被験者の割合も高かった（R788 群 14.9%及びプラセボ群 28.6%）。また、使用した救済薬の種類は、いずれの投与群でも IVIg、副腎皮質ステロイド、血小板輸血の順に多かった。

R788-1301 試験については、2.7.3.3.1.4 参照。

表 2.7.3.3.2.2.6-1 救済薬の使用状況（C788-047 及び C788-048 試験）

Parameter	Randomized Studies	
	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)
Subjects Requiring Rescue Medications		
Yes, n/N (%)	22/49 (44.9)	30/101 (29.7)
No, n/N (%)	27/49 (55.1)	71/101 (70.3)
p-value [a]		0.0711
Number of Times Rescue Received, n (%)		
0	27 (55.1)	71 (70.3)
1	8 (16.3)	15 (14.9)
2	10 (20.4)	7 (6.9)
3	3 (6.1)	6 (5.9)
6	0 (0.0)	1 (1.0)
7	0 (0.0)	1 (1.0)
9	1 (2.0)	0 (0.0)
Time-to-First Rescue (days)		
n with Events	22	29
KM Estimated Median	109.0	---
p-value [b]		0.0274
Week 0-2, n (%)	4 (18.2)	6 (20.7)
Week 2-4, n (%)	3 (13.6)	5 (17.2)
Week 4-6, n (%)	5 (22.7)	4 (13.8)
Week 6-8, n (%)	5 (22.7)	4 (13.8)

Parameter	Randomized Studies	
	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)
Week 8 or Later, n (%)	5 (22.7)	10 (34.5)
Type of Rescue Medication		
IVIg, n (%)	13 (26.5)	21 (20.8)
Corticosteroids, n (%)	12 (24.5)	11 (10.9)
Platelet Transfusions, n (%)	2 (4.1)	2 (2.0)

a p-value based on Fisher's Exact test to test the difference in proportion of subjects requiring rescue medications between Fostamatinib and Placebo.
b p-value based on Log-rank test to test the difference between Fostamatinib and Placebo. Subjects who did not have any use of rescue medications were censored at the last day in the study.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.4.1 改編)

2.7.3.3.2.2.7 R788 の Stable platelet response のレスポンダーに対する解析

Post Hoc 解析として、R788-1301 試験の Stable platelet response のレスポンダー（8 例）及びノンレスポンダー（14 例）を対象に以下を評価した。

- 初回血小板反応までの時間
- 血小板数の推移
- 出血関連有害事象

Post hoc 解析として、C788-047 及び C788-048 試験の Stable platelet response のレスポンダー（18 例）及びノンレスポンダー（83 例）を対象に以下を評価した。なお、重篤な出血関連有害事象及び救済薬の使用頻度については、Stable platelet response のレスポンダー（18 例）、Stable platelet response のレスポンダーを除く Overall response のレスポンダー（25 例）及び Overall response のノンレスポンダー（58 例）について評価した。

- ITP 治療薬及び/又は脾摘による影響
- 初回血小板反応までの時間
- 血小板数の推移
- 血小板数 50000/μL 以上を達成した来院の割合
- ベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合
- 出血関連有害事象
- 救済薬の使用状況

2.7.3.3.2.2.7.1 ITP 治療薬及び/又は脾摘による影響（C788-047 及び C788-048 試験）

治験参加以前の ITP に対する治療薬（Unique：薬剤名の数）及び/又は脾摘の総数、治験参加以前の ITP に対する治療薬（non-unique：薬剤数）及び/又は脾摘の総数ごとに Stable platelet response の達成状況を評価し、表 2.7.3.3.2.2.7.1-1 に示した。

いずれの評価でも治験参加以前の ITP 治療が 1 つか複数かによらず、Stable platelet response を達成しており、その達成割合は過去の ITP 治療数による違いはなかった。

表 2.7.3.3.2.2.7.1-1　治験参加以前の ITP に対する治療数及び Stable platelet response の達成状況

	Unique prior ITP medications or splenectomy, n(%)			Non-unique prior ITP medications or splenectomy, n(%)		
	Stable Responders	Non-Stable Responders	Total	Stable Responders	Non-Stable Responders	Total
N	18	83	101	18	83	101
1	4 (22.2%)	10 (12.0%)	14 (13.9%)	3 (16.7%)	4 (4.8%)	7 (6.9%)
2	3 (16.7%)	11 (13.3%)	14 (13.9%)	2 (11.1%)	6 (7.2%)	8 (7.9%)
3	4 (22.2%)	20 (24.1%)	24 (23.8%)	1 (5.6%)	16 (19.3%)	17 (16.8%)
4+	7 (38.9%)	42 (50.6%)	49 (48.5%)	12 (66.7%)	57 (68.7%)	69 (68.3%)

(Source: 5.3.5.3.1, Table 6.4.1)

2.7.3.3.2.2.7.2 初回血小板反応までの時間

血小板数が最初に 50000/μL 以上となるまでの期間を表 2.7.3.3.2.2.7.2-1 及び表 2.7.3.3.2.2.7.2-2 に示した。

R788-1301 試験では、レスポンダーで血小板数が最初に 50000/μL 以上となるまでの期間の中央値は 15.0 日であり、レスポンダーのほとんど（7/8 例）が 6 週間以内、8 例全例が 10 週間以内に血小板数 50000/μL 以上を達成した。

C788-047 及び C788-048 試験では、レスポンダーで血小板数が最初に 50000/μL 以上となるまでの期間の中央値は 15.5 日であり、レスポンダーの多く（12/18 例）が 6 週間以内、18 例全例が 12 週間以内に血小板数 50000/μL 以上を達成した。

表 2.7.3.3.2.2.7.2-1　初回血小板反応までの時間（R788-1301 試験）

Parameter	Fostamatinib Response		Placebo (N=12)	All Subjects (N=34)
	Stable (N=8)	None (N=14)		
Time-to-First Platelet Response (Platelet Count ≥ 50000/μL)(days)				
n with Events	8	2	0	10
KM Estimated Median	15.0	--	--	--
Week 0-2, n (%)	2 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (20.0)
Week 2-4, n (%)	4 (50.0)	2 (100.0)	0 (0.0)	6 (60.0)
Week 4-6, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)
Week 8-10, n (%)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)

(Source: 1.13.3-8, C-03 表 5)

表 2.7.3.3.2.2.7.2-2　初回血小板反応までの時間（C788-047 及び C788-048 試験）

Parameter	Fostamatinib Response		Placebo (N=49)	All Subjects (N=150)
	Stable (N=18)	None (N=83)		
Time-to-First Platelet Response (Platelet Count ≥ 50000/μL)(days)				
n with Events	18	25	7	50
KM Estimated Median	15.5	--	--	--
p-value [a]	< 0.0001	0.0424		
Week 0-2, n (%)	1 (5.6)	5 (20.0)	2 (28.6)	8 (16.0)
Week 2-4, n (%)	10 (55.6)	12 (48.0)	2 (28.6)	24 (48.0)
Week 4-6, n (%)	1 (5.6)	2 (8.0)	0 (0.0)	3 (6.0)
Week 6-8, n (%)	3 (16.7)	2 (8.0)	1 (14.3)	6 (12.0)
Week 8-10, n (%)	1 (5.6)	3 (12.0)	0 (0.0)	4 (8.0)
Week 10-12, n (%)	2 (11.1)	1 (4.0)	2 (28.6)	5 (10.0)

a p-value based on Log-rank test to test the difference between Fostamatinib and Placebo. Subjects who never had a platelet response or a platelet increase ≥20000/μL were censored at the last day in the study.

(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.2.1.1 改編)

2.7.3.3.2.2.7.3 血小板数の推移

治験薬投与後の血小板数の中央値を表 2.7.3.3.2.2.7.3-1 及び表 2.7.3.3.2.2.7.3-2 に、血小板数

の推移を図 2.7.3.3.2.2.7.3-1、図 2.7.3.3.2.2.7.3-2、図 2.7.3.7-1 及び図 2.7.3.7-2 に示した。

R788-1301 試験では、治験薬投与後の血小板数の中央値は、ノンレスポンダー20000/μL 及びプラセボ群 16000/μL に対し、レスポンダーでは 90000/μL であった。また、レスポンダーの血小板数の中央値は、ベースライン 20000/μL に対して、Week 12 に 84000/μL まで増加した後、Week 24 まで約 100000/μL で推移した。

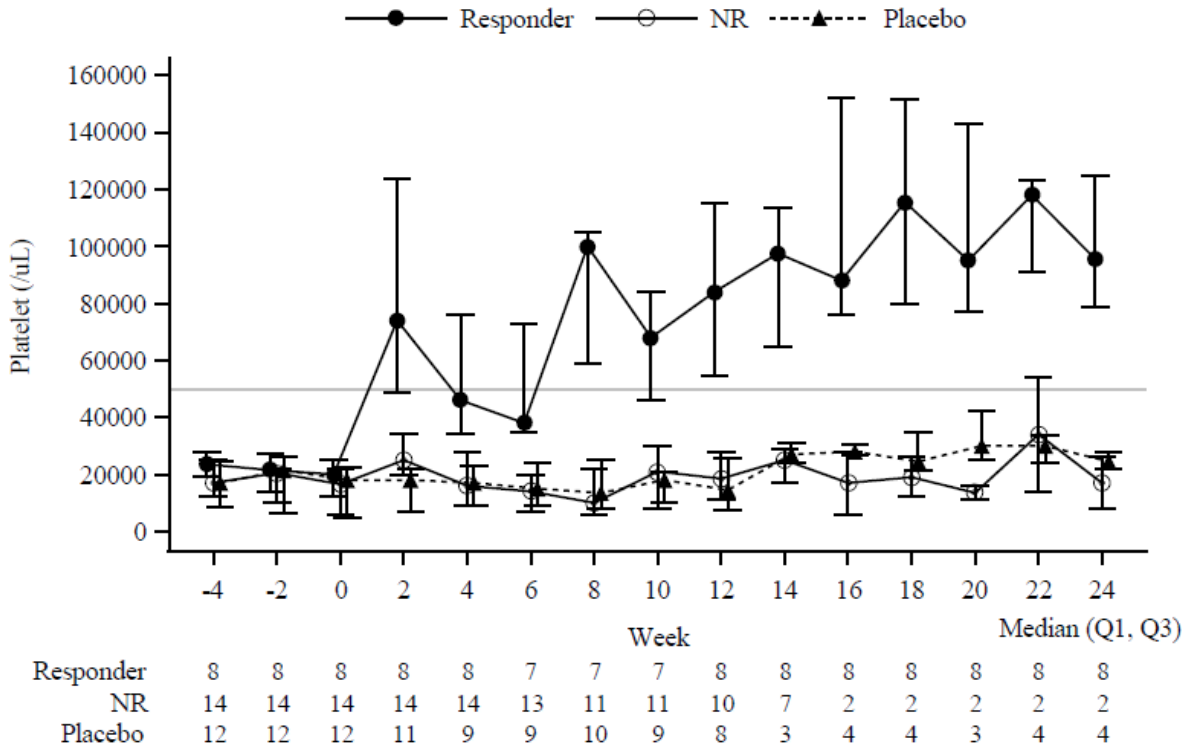
C788-047 及び C788-048 試験では、治験薬投与後の血小板数の中央値は、ノンレスポンダー23100/μL 及びプラセボ群 17500/μL に対し、レスポンダーでは 95000/μL であった。また、レスポンダーの血小板数の中央値は、ベースライン 18500/μL に対して、Week 12 に 99000/μL まで増加した後、Week 24 まで約 100000/μL で推移した。

表 2.7.3.3.2.2.7.3-1　治験薬投与後の血小板数（R788-1301 試験）

Parameter	Fostamatinib Response [a]			Placebo (N=11)
	Stable (N=8)	None (N=14)	All (N=22)	
Median Platelet Count Across Post-baseline Visits (/μL)				
n	8	14	22	11
Median	90000	20000	30000	16000
Q1, Q3	71000, 113000	11000, 30000	17000, 76000	7000, 26000
Range	57000, 138000	5000, 42000	5000, 138000	1000, 28000

a Stable Responders are subjects who achieved a platelet count ≥50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.13 改編)

Period I
Parameter: Platelets(/μL)



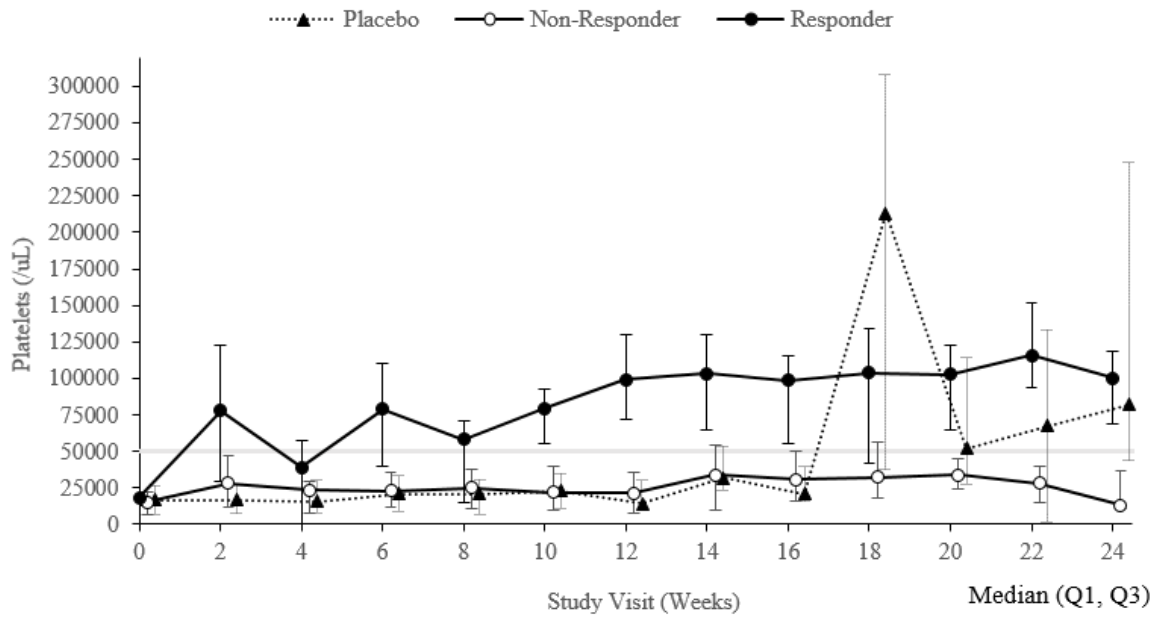
The R788 group was stratified by Stable Platelet Response Responder and Non-Responder.
(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.1.3.1.5)

図 2.7.3.3.2.2.7.3-1　血小板数の推移（R788-1301 試験）

表 2.7.3.3.2.2.7.3-2　治験薬投与後の血小板数（C788-047、C788-048 試験）

Parameter	Fostamatinib Response [a]			Placebo (N=49)
	Stable (N=18)	None (N=83)	All (N=101)	
Median Platelet Count Across Post-baseline Visits (/μL)				
n	18	77	95	45
Median	95000	23100	29500	17500
Q1, Q3	74000, 105500	10000, 34000	11500, 49000	9000, 32500
Range	52000, 254500	2000, 76500	2000, 254500	2000, 163500

a Stable Responders are subjects who achieved a platelet count ≥50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.1.1 及び 5.1.1.1 改編)



Number of subjects

Week	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Responder	18	15	16	17	18	17	17	18	18	17	17	17	17
Non-Responder	83	71	70	64	62	60	62	20	16	14	10	7	7
Placebo	49	43	41	35	31	33	32	11	6	3	4	2	3

The R788 group was stratified by Stable Platelet Response Responder and Non-Responder.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.1.1.1)

図 2.7.3.3.2.2.7.3-2　血小板数の推移（C788-047、C788-048 試験）

2.7.3.3.2.2.7.4 血小板数 50000/μL 以上を達成した来院の割合（C788-047、C788-048 試験）

治験薬投与後、規定来院（Week 4～24）のうち血小板数が 50000/μL 以上であった来院の割合を表 2.7.3.3.2.2.7.4-1 に示した。

血小板数が 50000/μL 以上であった来院の割合の中央値は、ノンレスポンダー及びプラセボ群 0.0%であったのに対し、レスポンダーでは 78.4%であった。

表 2.7.3.3.2.2.7.4-1　血小板数 50000/μL 以上を達成した来院の割合

Parameter	Fostamatinib Response [a]		
	Stable (N=18)	None (N=83)	Placebo (N=49)
Percentage of Visits with Platelet Response (Platelet Count ≥ 50000/μL)			
Median	78.4	0.0	0.0
Q1, Q3	66.7, 100.0	0.0, 12.5	0.0, 0.0
Range	50.0, 100.0	0.0, 66.7	0.0, 83.3
p-value [b]	< 0.001	0.098	

a Stable Responders are subjects who achieved a platelet count ≥50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.
b p-value based on Wilcoxon rank sum test to compare the median between each fostamatinib response group with the placebo.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 6.1.2 改編)

2.7.3.3.2.2.7.5 ベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（C788-047、C788-048 試験）

ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満であった被験者のうち、血小板数がベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合を表 2.7.3.3.2.2.7.5-1 に示した。

血小板数がベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合は、ノンレスポンダー 31.7%（13/41 例）及びプラセボ群 19.0%（4/21 例）であったのに対し、レスポンダーでは 100%（6/6 例）であった。

表 2.7.3.3.2.2.7.5-1　血小板数がベースラインから 20000/μL 以上増加した被験者の割合

Parameter	Fostamatinib Response [a]			
	Stable (N=18)	None (N=83)	Placebo (N=49)	All Subjects (N=150)
Increase in Platelet Count by 20000/μL or More for Subjects with Baseline Platelet Count <15000/μL				
Yes, n/N (%)	6/6 (100.0)	13/41 (31.7)	4/21 (19.0)	23/68 (33.8)
No, n/N (%)	0/6 (0.0)	28/41 (68.3)	17/21 (81.0)	45/68 (66.2)
p-value [b]	0.0007	0.3746		

a Stable Responders are subjects who achieved a platelet count ≥50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.
b p-value based on Fisher's Exact test to test the difference in proportion of Yes between each fostamatinib response group with the placebo.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.2.1.1 改編)

2.7.3.3.2.2.7.6 出血関連有害事象

重篤又は中等度以上の出血関連有害事象の発現割合を表 2.7.3.3.2.2.7.6-1、表 2.7.3.7-20 及び表 2.7.3.7-21 に示した。

重篤な出血関連有害事象は、Stable platelet response のレスポンダーでは 0.0%（0/18 例）、Stable platelet response のレスポンダーを除く Overall response のレスポンダーでは 4.0%（1/25 例）（「免疫性血小板減少性紫斑病（因果関係はおそらく関連なし）」1 例）に対し、Overall response のノンレスポンダーでは 6.9%（4/58 例）及びプラセボ群では 10.2%（5/49 例）認められた。

表 2.7.3.3.2.2.7.6-1　重篤又は中等度以上の出血関連有害事象の発現割合

Bleeding Events[a]	Fostamatinib				Placebo (N=49)
	Stable Platelet Responder (N=18)	Only Overall Platelet Responder (N=25)	Overall Platelet Responder (N=43)	Overall Platelet Non-Responder (N=58)	
Moderate	1 (5.6%)	3 (12.0%)	4 (9.3%)	6 (10.3%)	6 (12.2%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.7%)	3 (6.1%)
Serious	0 (0.0%)	1 (4.0%)	1 (2.3%)	4 (6.9%)	5 (10.2%)

No: Subjects will all 6 assessments for each evaluations period were included. Data from 6 subjects who discontinued early with 4 or 5 assessments available. Imputing the missing assessments will not change the classification of these subjects.

Imputed as No: Subjects were imputed as non-responders because partial or no assessments were available.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 6.3.1)

また、C788-047、C788-048 及び R788-1301 試験（第 I 期）の R788 群（Stable platelet response のレスポンダー又はノンレスポンダー）及びプラセボ群における出血関連有害事象の発現割合及び救済薬の使用状況を表 2.7.3.7-22 に示す。R788-1301 試験では投与群間で出血関連有害事象の発現割合に大きな違いは認められないものの、重篤な出血関連有害事象の発現割合は、R788 レスポンダー群で 0.0%（0/8 例）、R788 ノンレスポンダー群で 0.0%（0/14 例）及びプラセボ群で 8.3%（1/12 例）であり、R788 群で重篤な出血関連有害事象は認められていない。

2.7.3.3.2.2.7.7 救済薬の使用状況（C788-047、C788-048 試験）

救済薬を使用した被験者の割合を表 2.7.3.3.2.2.7.7-1、表 2.7.3.7-23 及び表 2.7.3.7-24 に示した。

救済薬を使用した被験者の割合は、Overall response のノンレスポンダー39.7%（23/58 例）及びプラセボ群 44.9%（22/49 例）に対して、Stable platelet response のレスポンダー16.7%（3/18 例）であり、レスポンダーでは救済薬を使用した被験者の割合は低かった。

表 2.7.3.3.2.2.7.7-1　救済薬を使用した被験者の割合

Parameter	Fostamatinib				Placebo (N=49)
	Stable Platelet Responder (N=18)	Only Overall Platelet Responder (N=25)	Overall Platelet Responder (N=43)	Overall Platelet Non-Responder (N=58)	
Subjects Requiring Rescue Medications					
Yes, n(%)	3 (16.7%)	4 (16.0%)	7 (16.3%)	23 (39.7%)	22 (44.9%)

Stable Responders are subjects with at least 4 biweekly platelet count ≥50000/μL during the last 10 weeks of the initial 24 week treatment period in Study C788-047 or C788-048 without any rescue medications.
Overall Responders are subjects who achieved a platelet count ≥50000/μL during the first 12 weeks of treatment without the need of rescue treatment.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.4.1.2 改編)

2.7.3.3.2.2.8 R788 の Overall response のレスポンダーに対する解析

R788-1301、C788-047 及び C788-048 試験における Overall response のレスポンダー及びノンレスポンダーを対象に以下を評価した。

- 血小板反応期間
- 血小板数の推移
- 出血関連有害事象

2.7.3.3.2.2.8.1 血小板反応期間（C788-047、C788-048、C788-049 試験）

C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析において、Overall response のレスポンダーの血小板反応期間を図 2.7.3.7-3 に示す。

TPO 受容体作動薬で効果不十分であった 69 例のうち、24 例（35%）の被験者が本薬で Overall response を達成し、24 例のうち 14 例が継続的に血小板数 30000/μL を維持した。

2.7.3.3.2.2.8.2 血小板数の推移（C788-047、C788-048 試験）

C788-047 及び C788-048 試験における血小板数の推移を図 2.7.3.7-4 及び図 2.7.3.7-5 に示す。

Overall response のレスポンダー群では、長期にわたり血小板数の中央値が 30000/μL 以上を維持した。

2.7.3.3.2.2.8.3 出血関連有害事象（R788-1301、C788-047、C788-048 試験）

R788-1301、C788-047 及び C788-048 試験における出血関連有害事象等の発現状況を表 2.7.3.7-25 に示す。

海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048）においては、Overall response のレスポンダー群ではノンレスポンダー群及びプラセボ群と比較して、出血関連有害事象や Bleeding scale に基づく出血の発現割合が低く、救済薬の使用頻度が減少した。国内第 III 相臨床試験（R788-1301）においては、出血関連有害事象や Bleeding scale に基づく出血の発現割合に投与群間で大きな違いはないが、重篤な出血関連有害事象の発現割合はプラセボ群 8.3%（1/12 例）に対して本薬群では認められなかった。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

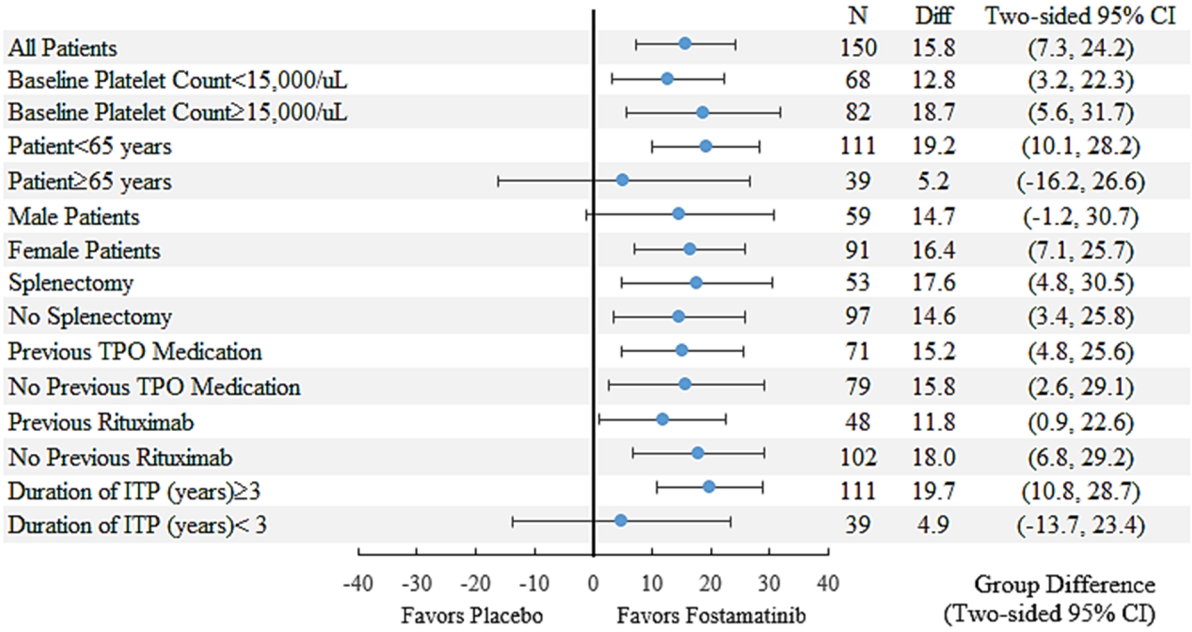
2.7.3.3.3.1 部分集団に対する Stable platelet response の達成割合（C788-047、C788-048 試験）

部分集団に対する Stable platelet response の達成割合を C788-047 及び C788-048 試験の統合解析に基づき評価した。部分集団解析の集計項目及びカテゴリーについて、表 2.7.3.3.3-1 に示す。部分集団ごとに Stable platelet response の達成割合を算出し、図 2.7.3.3.3-1 及び表 2.7.3.7-26 に示す。

部分集団を通して、R788 群の Stable platelet response の達成割合及び投与群間差は一貫した結果を示し、リツキシマブや TPO 受容体作動薬の使用歴有無、脾摘の実施有無に関わらず有効性が認められた。すべての部分集団で治療効果は R788 群の方が優れており、部分集団の大部分（14 カテゴリー中 11 カテゴリー）で 95% CI に 0 が含まれなかった。65 歳以上の部分集団、男性及び ITP の罹病期間が 3 年未満の集団の Stable platelet response の達成割合は、それぞれ 14.3%（4/28 例）、20.0%（8/40 例）及び 12.0%（3/25 例）であり、全体の達成割合 17.8%（18/101 例）と大きな違いはなかった。

表 2.7.3.3.3-1　　部分集団解析の集計項目及びカテゴリー

項目	カテゴリー
性別	男／女
年齢	65 歳以上／65 歳未満
ベースラインの血小板数	15000/μL 以上／15000/μL 未満
脾摘の有無	あり／なし
ITP の罹病期間	3 年以上／3 年未満
TPO 受容体作動薬の使用歴	あり／なし
リツキシマブの使用歴	あり／なし



Achievement of a stable platelet response by Week 24 was defined as a platelet count of at least 50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications. Missing platelet count values were imputed using the LOCF method for subjects who discontinued for reasons other than lack of efficacy or adverse events. 95% confidence interval based on normal approximation.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 4.1.1)

図 2.7.3.3.3-1　部分集団ごとの Stable platelet response の達成割合（C788-047 及び C788-048 試験の統合解析）

2.7.3.3.3.2 治療ライン

副腎皮質ステロイド使用後の Second line として本薬を投与したときの有効性を海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049）の Post hoc 解析にて評価した [5]。その結果、First line である副腎皮質ステロイド（静注免疫グロブリン製剤及び抗 D ヒト免疫グロブリン製剤の使用は不問）使用後に Second line として本薬を使用した被験者（Second line 使用例）32 例及び Third line 以降に本薬を使用した被験者（Third line 以降使用例）113 例における奏効率（いずれかの来院において血小板数が 50000/μL 以上を達成）はそれぞれ 78%（25/32 例）及び 48%（54/113 例）であり、Second line 使用例で高かった [5]。また、Second line 使用例では Third line 以降使用例に比べて出血関連事象の発現頻度が低かった（それぞれ 28%及び 45%）。

R788-1301 試験では、Week 52 までの評価時点で 1 度でも血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者を奏効例と定義して、治療ラインごとの奏効率を算出し表 2.7.3.3.3-2 に示す。

その結果、Second line 使用例（14 例）及び Third line 以降使用例（19 例）の奏効率は、それぞれ 78.6%（11/14 例）及び 36.8%（7/19 例）であり、Second line 使用例で高かった。

表 2.7.3.3.3-2　治療ラインごとの奏効率（R788-1301 試験）

R788 Treatment Period

		Responder	
Group	N	n	%
Total	33	18	54.5
2nd Line	14	11	78.6
3rd Line or Later	19	7	36.8

Responder defined as a platelet count ≥50000/μL on at least one of scheduled visits between Weeks 2-52 without any rescue therapy
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.3.3.1.1)

2.7.3.3.3.3 背景因子別の有効性

海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）及び R788-1301 試験（第 I 期）における背景因子別の有効性を評価した。部分集団解析の集計項目及びカテゴリーを表 2.7.3.3.3.3-1 に、評価項目の定義を表 2.7.3.3.3.3-2 に示す。海外第 III 相試験（C788-047 及び C788-048 試験）及び R788-1301 試験（第 I 期）における背景因子別の有効性を表 2.7.3.7-27～表 2.7.3.7-36 に示す。なお、海外第 III 相試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）において、*H.pylori* に対する治療歴の有無別で解析したデータはない。また、R788-1301 試験において、WHO bleeding scale は未実施である、さらに免疫抑制剤の使用歴のある被験者及び持続性 ITP の被験者が限られていたことから免疫抑制剤の使用有無別及び ITP 分類別の解析は実施しなかった。

また、海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験並びに 3 試験の統合解析）における TPO 受容体作動薬の使用歴の有無別の Stable response 及び Overall response の達成割合を表 2.7.3.7-37 に、並びに ITP 分類別の血小板数維持期間、救済薬の使用状況及び重篤な出血関連有害事象の発現状況を表 2.7.3.7-38 及び表 2.7.3.7-39 に示す。

各部分集団の被験者数が限られていることから、部分集団の集計結果にばらつきはあるものの、いずれの患者集団においても R788 群の効果はプラセボ群の効果をおおむね上回っていた。

表 2.7.3.3.3.3-1　部分集団解析の集計項目及びカテゴリー

項目	カテゴリー
ベースラインの血小板数	10000/μL 以上／10000/μL 未満 15000/μL 以上／15000/μL 未満 20000/μL 以上／20000/μL 未満
H.pylori に対する治療歴	あり／なし
脾摘	あり／なし
TPO 受容体作動薬の使用歴	あり／なし
リツキシマブの使用歴	あり／なし
TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用歴	あり／なし
免疫抑制剤の使用歴	あり／なし
ITP 分類	慢性／持続性
ITP の罹病期間	3 年以上／3 年未満
年齢	65 歳以上／65 歳未満
体重	70 kg 以上／70 kg 未満／欠測（C788-047、C788-048 試験） 60 kg 以上／60 kg 未満（R788-1301 試験）
治療ライン	Second line／Thrid line 以降
治療カテゴリー数	1／2 以上
治験期間中の ITP 治療薬の併用	あり／なし

表 2.7.3.3.3.3-2　有効性評価項目及び定義

評価項目	定義
Stable platelet response の達成割合	Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の達成割合
Overall response の達成割合*	Week 2 から Week 12 までの 6 回の来院のうち 1 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の達成割合
血小板数 50000/μL 以上の達成割合（Week 12）	Week 12 における血小板数 50000/μL 以上の達成割合
血小板数 50000/μL 以上の達成割合（Week 24）	Week 24 における血小板数 50000/μL 以上の達成割合
血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（Week 12）	Week 12 における血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とする）

評価項目	定義
血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（Week 24）	Week 24 における血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（ベースラインの血小板数が 15000/μL 未満の被験者を対象とする）
ITP Bleeding Score IBLS に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度	Week 24 までの解析評価時点において、1 時点でもスコアが 2 点以上となる部位があった症例の割合
WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度	Week 24 までの解析評価時点において、1 時点でもスコアが 2 点以上となった割合
重篤な出血関連有害事象の発現割合	第 I 期（又はプラセボ対照期間）中に重篤な出血関連有害事象が発現した割合
救済薬の使用状況	第 I 期（又はプラセボ対照期間）中に 1 度でも救済薬を使用した割合

*免疫抑制剤の使用歴、ITP 分類及び体重における層別解析のみ実施した

2.7.3.3.3.4 腎機能

R788-1301 試験（第 I 期）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）での R788 群を対象に、腎機能別の維持用量（投与期間における各被験者の最頻度投与量）及び最高用量（投与期間における各被験者の最高投与量）の分布並びに主要評価項目の結果を表 2.7.3.7-40、表 2.7.3.7-41 及び表 2.7.3.7-42 に示す。

腎機能の指標には、FDA ドラフトガイダンス [6]に記載されている eGFR（mL/min）を使用し、腎機能の分類は以下の 5 分類とした。「CKD 診療ガイド 2012」[7]を参考に、各臨床試験で算出されている eGFR（mL/min/1.73 m^2）を体表面積（DuBois 式、Day 1 の治験薬投与前の値を使用）で補正し算出した。なお、算出不能の症例は集計から除いた。

分類	eGFR（mL/min）
腎機能正常	90 以上
軽度腎機能低下	60 以上 89 以下
中等度腎機能低下	30 以上 59 以下
重度腎機能低下	15 以上 29 以下
末期腎不全	15 未満又は透析患者の非透析日

国内外の第 III 相臨床試験において、末期腎不全を有する患者は組み入れられておらず、また、中等度以上の腎機能障害を有する患者の例数は限られており、腎機能別の投与量分布や有効性を厳密に評価することはできないものの、腎機能障害を有する患者において投与量が高くなる傾向は認められておらず、有効性に明らかな違いはないと考えられた。

2.7.3.3.3.5 肝機能

R788-1301 試験（第 I 期）及び海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）での R788 群を対象に、肝機能別の維持用量及び最高用量の分布並びに主要評価項目の結果を表 2.7.3.7-43、表 2.7.3.7-44 及び表 2.7.3.7-45 に示す。

肝機能の分類は、Day 1 の治験薬投与前の値を使用して、「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について（平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号）」[8]の肝障害の重篤度グレードを参考に、以下の 4 分類とした。なお、算出不能の症例は集計から除いた。

分類	定義
肝機能正常	Day 1 の治験薬投与前にて、総ビリルビン（1.6 mg/dL 未満）、AST 及び ALT（50 U/L 未満）、ALP（正常値上限の 1.25 倍未満）のすべてを満たす症例
グレード 1	Day 1 の治験薬投与前にて、総ビリルビン（1.6 mg/dL 以上 3.0 mg/dL 未満）、AST 及び ALT（50 U/L 以上 100 U/L 未満）、ALP（正常値上限の 1.25 倍以上 2.5 倍未満）のいずれかを満たす症例

分類	定義
グレード 2	Day 1 の治験薬投与前にて、総ビリルビン（3.0 mg/dL 以上 10 mg/dL 未満）、AST 及び ALT（100 U/L 以上 500 U/L 未満）、ALP（正常値上限の 2.5 倍以上 5 倍未満）のいずれかを満たす症例
グレード 3	Day 1 の治験薬投与前にて、総ビリルビン（10 mg/dL 以上）、AST 及び ALT（500 U/L 以上）、ALP（正常値上限の 5 倍以上）のいずれかを満たす症例

国内外の第 III 相臨床試験において、肝機能障害を有する患者の例数が限られており、肝機能別の投与量分布や有効性を厳密に評価することはできないものの、肝機能障害を有する患者にて投与量が高くなる傾向は認められておらず、主要評価項目の達成割合はグレード 0 が 21.6%（25/116 例）に対して、グレード 1 以上は 20.0%（1/5 例）であった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 用法・用量

1) 海外第 III 相臨床試験（C788-047、C788-048）における開始用量及び最大用量の設定根拠

慢性難治性 ITP 患者 18 例を対象とした海外第 II 相臨床試験（D4300-022）では、R788 75、100、125 又は 150 mg 1 日 2 回を開始用量として漸増投与した結果、主に血小板数の増加が認められた開始投与量は 100、125 又は 150 mg 1 日 2 回であり、6/18 例が 150 mg 1 日 2 回、8/18 例が 175 mg 1 日 2 回に到達した（表 2.7.3.7-46 参照）。本試験では、各用量コホートの 3 例中 2 例で持続的な血小板数の増加が認められた場合に被験者の追加登録可能としており、各開始用量の検討被験者数が少なく明確な用量反応関係は認められなかったが、本薬 75 mg 1 日 2 回で投与開始した被験者において追加登録が行われなかったのに対し、本薬 100、125 又は 150 mg 1 日 2 回から投与開始した被験者においては追加登録が行われた。

なお、血小板数の増加が認められなかった場合の開始用量からの増量の判断の時期として 4 週間を目安とした。これは、第 I 相臨床試験（C788-001、C788-003、D4300-007 及び D4300-032）より、100～250 mg 1 日 2 回の投与量では 1 週間程度で血漿中 R406 濃度が定常状態に到達することを踏まえて、定常状態に至ってからの血小板数に対する反応性及び安全性が確認できる最短の期間として 4 週間を設定したものである。

2) 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）における開始用量及び最大用量の設定根拠

持続性/慢性 ITP 患者 150 例を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）では、開始用量を 100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50000/μL 未満であり忍容性が良好な場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とし、R788 又はプラセボを 24 週間投与した。2 試験の統合解析の結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、本薬群 17.8%（18/101 例）、プラセボ群 2.0%（1/49 例）であり、本薬群で有意に高かった（Fisher's Exact 検定：P=0.0072）。また、海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）で発現した重篤な出血関連有害事象は、本薬群 5.0%（5/101 例）、プラセボ群 10.2%（5/49 例）、中等度から高度の出血関連有害事象は、本薬群 9.9%（10/101 例）、プラセボ群 16.3%（8/49 例）であった。これより持続性/慢性 ITP 患者に対して、100～150 mg、1 日 2 回の用法・用量にて、血小板数の増加効果及びそれに伴う出血症状の減少が認められた。

日本人及び白人健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007）で、R788150 mg を単

回及び 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した結果、健康被験者における R406 の薬物動態に明確な人種差は認められず、人種は R406 の曝露に大きな影響を及ぼさないと考えられたことから（2.7.2.3.3.1 参照）、R788-1301 試験では C788-047 及び C788-048 試験と同様に、本薬の開始用量を 100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50000/μL 未満かつ忍容性が良好である場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とした。

3) 国内外第 III 相臨床試験成績

R788-1301 試験の結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、R788 群 36.4%（8/22 例）及びプラセボ群 0.0%（0/12 例）であり、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高く（Fisher's Exact 検定、P=0.030）、海外第 III 相臨床試験と同様にプラセボ群に対する R788 群の優越性が示された。また、Stable platelet response 達成例 8 例の 24 週時の投与量は、150 mg 1 日 2 回投与 3 例、100 mg 1 日 2 回投与 3 例、150 mg 1 日 1 回 2 例であり、海外第 III 相臨床試験と同様の用法・用量にて、いずれの投与量に偏ることなく、有効性を示した。安全性についても大きな問題はなく、良好な忍容性を示した。また、血漿中 R406 濃度は、欧米人と比較して日本人においてやや高値を示したものの、個体間のばらつきの範囲は国内外でおおむね重複しており、ITP 患者における R406 の薬物動態に大きな人種差はないと考えられた。

C788-047、C788-048 及び R788-1301 試験（第 I 期、第 II 期及び第 III 期）において、投与開始 4 週後以降に本薬 150 mg 1 日 2 回に増量した被験者の割合は、それぞれ 86%（44/51 例）、86%（43/50 例）及び 73%（24/33 例）であった。このうち本剤の増量後に血小板数が 50000/μL 以上に増加したのは、それぞれ 32%（14/44 例）、37%（16/43 例）及び 46%（11/24 例）であり、増量後に血小板数が 50000/μL 以上に増加するまでに要した期間（中央値（範囲））はそれぞれ 16.5（13～44）日、29（5～84）日及び 92（14～463）日であった。

C788-047、C788-048 及び R788-1301 試験（第 I 期、第 II 期及び第 III 期）において、本薬投与後に一度でも減量又は休薬を要した被験者の割合は、それぞれ 20%（10/51 例）、14%（7/50 例）及び 42%（14/33 例）であった。当該被験者における減量又は休薬時期は、それぞれ 43～139 日後、15～165 日後、8～541 日後であった。減量前後の本薬の用量については、いずれの臨床試験においても、150 mg 1 日 2 回に増量した後、比較的短期間で有害事象が発現し、治験薬を休薬又は本薬 100 mg 1 日 2 回に減量し、低用量から治験薬を再開する事例が多い傾向であった。減量理由は有害事象が多く、内訳は C788-047 及び C788-048 試験の本薬群で肝機能障害（ALT 上昇、AST 上昇等）10 件、好中球減少 3 件、高血圧、下痢各 2 件、関節痛、胸痛各 1 件、R788-1301 試験の R788 投与期で肝機能障害（ALT 上昇、AST 上昇等）3 件、下痢 2 件、好中球減少 5 件、高血圧 3 件、血中クレアチニンキナーゼ増加、ウイルス感染、悪心、自己免疫性肝炎各 1 件であった。その他の減量理由は 250000/μL 以上の血小板数増加による減量が 4 件、被験者判断による減量が 2 件であった。減量前後の血小板数の推移は、レスポンダーの症例では、減量に伴い血小板数の減少傾向が認められた。一方、ノンレスポンダーでは、救済薬を使用している被験者も多く、本薬の減量に伴う血小板数の推移に一貫性がみられなかった。

また、本薬投与後に一度でも 150 mg 1 日 1 回又は 100 mg 1 日 1 回への減量がなされた被験者は、C788-047 試験で 3 例、C788-048 試験で 2 例及び R788-1301 試験で 7 例であった。12 例中 11 例が有害事象による減量であり、このうち 9 例が原因となる有害事象が消失又は軽減後

も本薬 1 日 1 回投与を継続又は 1 日 2 回投与に増量して投与継続可能であった。なお、本薬 1 日 1 回投与を受けた 12 例のうち、主要評価項目のレスポンダーは 6 例であった。

以上より、本薬の用法・用量は、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与し、投与開始後 4 週までに血小板数増加効果が認められず、安全性に問題ない場合は 150 mg 1 日 2 回に増量することとした。1 日 2 回投与では忍容性に問題があり、継続できない患者に対する 1 日 1 回投与は有用であり、本薬の用法・用量に 1 日 1 回投与を含めることは妥当であると考える。また、D4300-019 試験において R406 の薬物動態に及ぼす高脂肪/高カロリー食の影響を検討した結果、食事の影響の程度はわずかであったことから本薬は食事の有無に関わらず投与可能とした（2.7.2.3.4.1 参照）。

2.7.3.4.2 投与期間

プラセボ対照試験である C788-047 及び C788-048 試験は、血小板反応が認められない被験者に盲検下で 12 週間を超えて投与を継続することに対する倫理的配慮から、治験実施計画書で規定された有効性評価期間を完了する前に非盲検の単群試験である C788-049 試験に移行することが可能なデザインとした。主要評価項目（Stable platelet response）の評価期間（Week 14 から 24 までの 2 週間毎の 6 回の来院と定義）より前である Week 12 から C788-049 試験に移行することが可能であったため、Week 12 までに血小板反応が認められなかった被験者が C788-049 試験へ移行せずに C788-047 及び C788-048 試験を継続した場合に Week 14 以降に Stable platelet response のレスポンダーになるかどうかは不明である。そこで、このような被験者における Week 14 以降の効果を評価するために以下の解析を Post hoc にて実施した。

C788-047 又は C788-048 試験に組み入れられた 150 例のうち、123 例（プラセボ群：89%（44/49 例）、R788 群：78%（79/101 例））が Week 12 から Week 24 の期間に C788-049 試験に移行した。

C788-047 又は C788-048 試験に組み入れられた全被験者における主要評価項目の評価期間に血小板を評価した回数ごとの被験者数を表 2.7.3.4.2-1 に示す。

表 2.7.3.4.2-1　　主要評価項目の評価期間 [a] に血小板を評価した回数ごとの被験者数

Study	Treatment	N	Full Assessments[b]		Partial Assessments[c]	No Assessments[d]
			Stable Response	Non-Response		
C788-047	Fostamatinib	51	9 (18%)	3 (6%)	2 (4%)	37 (76%)
	Placebo	25	0	1 (4%)	6 (24%)	18 (72%)
C788-048	Fostamatinib	50	8 (16%)	5 (10%)	11 (22%)	26 (52%)
	Placebo	24	1 (4%)	1 (4%)	2 (8%)	20 (83%)
Pooled Studies	Fostamatinib	101	17 (17%)	8 (8%)	13 (13%)	63 (62%)
	Placebo	49	1 (2%)	2 (4%)	8 (16%)	38 (78%)
All		150	18 (12%)	10 (7%)	21 (14%)	101 (67%)

N = number of randomized subjects
a Efficacy evaluation period = Weeks 14 – 24
b Full Assessments = All 6 biweekly platelet counts were observed
c Partial Assessments = 1 to 5 of the 6 biweekly platelet counts were observed
d No Assessments = None of the 6 biweekly platelet counts were observed
(Source: 5.3.5.1.2, Listings 16.2.6.1 and 16.2.8.12; 5.3.5.1.3, Listings 16.2.6.1 and 16.2.8.12)

有害事象又は有効性の欠如により中止した被験者及び Week 10 から Week 24 までに救済薬を

使用した被験者は、Stable platelet response のノンレスポンダーとみなすことを治験実施計画で規定した。その結果、C788-047 又は C788-048 試験に組み入れられた 150 例のうち、主要評価項目の評価期間における血小板数の測定回数が 1 から 5 回でノンレスポンダーとなった被験者は 13%（20/150 例）、0 回でノンレスポンダーとなった被験者は 67%（101/150 例）であった。

主要評価項目の評価期間に血小板数の欠測が認められた被験者の割合は、R788 群と比較してプラセボ群で高かった。C788-047 試験と C788-048 試験の成績を統合した結果、主要評価項目の評価期間における血小板の測定回数が 0 回であった被験者は、プラセボ群で 78%（38/49 例）であったのに対し、R788 群では 62%（63/101 例）であった。

前述のようにノンレスポンダーとみなした被験者の割合が大きかったため、主要評価項目の評価期間に血小板数が測定されていない被験者が Stable platelet response を達成した可能性について追加のエビデンスを検討することが重要であると考えられた。C788-047 又は C788-048 試験に組み入れられた被験者の約 90%が Week 2～Week 12 の期間に血小板数が測定されていたことから、Week 2～Week 12 の期間における効果から Week 14～Week 24 の期間における効果を推定することができると考えられた。Week 2～Week 12 における欠測となった血小板数及び救済薬使用から 28 日以内に測定された血小板数の割合を表 2.7.3.4.2-2 に示す。救済薬使用から 28 日以内に測定された血小板数を欠測とみなした場合でも、Week 14～Week 24 と比較して Week 2～Week 12 の方が評価の対象となる血小板数の割合が高かった。

表 2.7.3.4.2-2　欠測となった血小板数及び救済薬使用から 28 日以内に測定された血小板数の割合

		Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12
C788-047 (N=76)	Missing	0	3 (4%)	5 (7%)	6 (8%)	9 (12%)	10 (13%)
	Rescue	15 (20%)	12 (16%)	16 (21%)	16 (21%)	18 (24%)	16 (21%)
	All	15 (20%)	15 (20%)	21 (28%)	22 (29%)	27 (36%)	26 (34%)
C788-048 (N=74)	Missing	0	2 (3%)	4 (5%)	5 (7%)	5 (7%)	6 (8%)
	Rescue	6 (8%)	6 (8%)	9 (12%)	12 (16%)	8 (11%)	7 (9%)
	All	6 (8%)	8 (11%)	13 (8%)	17 (23%)	13 (18%)	13 (18%)
Pooled Studies (N=150)	Missing	0	5 (3%)	9 (6%)	11 (7%)	14 (9%)	16 (11%)
	Rescue	21 (14%)	18 (12%)	25 (17%)	28 (19%)	26 (17%)	23 (11%)
	All	21 (14%)	33 (22%)	34 (23%)	39 (26%)	40 (27%)	39 (26%)

(Source: 5.3.5.1.2, Listings 16.2.6.1 and 16.2.8.12; 5.3.5.1.3, Listings 16.2.6.1 and 16.2.8.12)

Week 2～Week 12 及び Week 14～Week 24 の Stable platelet response を表 2.7.3.4.2-3 に示す。Week 2～Week 12 に Stable platelet response（Week 2～Week 12 の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上と定義、以降 Early response と記載）を達成した被験者は、R788 群で 16%（16/101 例）、プラセボ群で 2%（1/49 例）であり、Week 14～Week 24 の Stable platelet response（以降、Late response と記載）の達成割合の結果（R788 群：18%（18/101 例）、プラセボ群：2%（1/49 例））と同程度であった。

表 2.7.3.4.2-3　Week 2～Week 12 及び Week 14～Week 24 の Stable platelet response の達成割合

	Pooled Studies			
	During Weeks 2 – 12		During Weeks 14 – 24	
	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)
Stable Responder	1/49 (2.0%)	16/101 (15.8%)	1/49 (2.0%)	18/101 (17.8%)
Non-Responder	48/49 (98.0%)	85/101 (84.2%)	48/49 (98.0%)	85/101 (82.2%)
Difference (95% CI)	14% (5.7%, 21.9%)		16% (7.3%, 24.2%)	

Missing platelet counts or platelet counts measured within 28 days of rescue treatment were assumed to be < 50,000/μL
Reported 95% confidence intervals (CI) are based on normal approximation
(Source: 5.3.5.3.1, Table4.1.1, Table 4.2.1 改編)

Early response と Late response の関連を表 2.7.3.4.2-4 に示す。

表 2.7.3.4.2-4　Early response と Late response の比較

Stable Platelet Response		Placebo (N = 49)		Fostamatinib (N = 101)		All (N = 150)	
Late Weeks 14 – 24	Early Weeks 2 – 12	N	%	N	%	N	%
Yes	Yes	1	2.0	11	10.9	12	8.0
	No	0	0.0	6	5.9	6	4.0
No[a]	Yes	0	0.0	5	5.0	5	3.3
	No	4	8.2	7	6.9	11	7.3
Imputed as No[b]	Yes	0	0.0	1	1.0	1	0.7
	No	40	81.6	65	64.4	105	70.0
	Imputed as No[b]	4	8.2	6	5.9	10	6.7

N = number of pooled subjects in C788-047 and C788-048 studies
a Subjects with all 6 assessments for each evaluations period were included. Data from 6 subjects who discontinued early with 4 or 5 assessments available. Imputing the missing assessments will not change the classification of these subjects
b Subjects were imputed as non-responders because partial or no assessments were available
(Source: 5.3.5.3.1, Table 6.2.1)

Late response のレスポンダーの 67%（12/18 例）は Early response のレスポンダーであった。また、Late response のノンレスポンダーの 31%（5/16 例）は Early response のレスポンダーであった（表 2.7.3.4.2-4 参照）。これより、Early response と Late response に強い関連があると考えられた。

上述のとおり Early response と Late response に強い相関が認められたことから、補完により Late response のノンレスポンダーと判定された 116 例において、Early response の結果から Late response を推定した結果、Early response のノンレスポンダーと推定された被験者は 91%（105/116 例）であった。また、Early response のレスポンダーと推定された被験者は 1%（1/116 例）であった。これより、Week 14～Week 24 に C788-047 又は C788-048 試験を中止した 116 例が Late response のレスポンダーとなる可能性は極めて低いと考えられた。

R788-1301 試験は、海外第 III 相臨床試験と同様に、血小板反応が認められない被験者は非盲検で R788 を投与する第 II 期に移行することが可能なデザインとした。R788-1301 試験は、被験者数が少ないことから、海外第 III 相臨床試験と同様の評価を実施できないが、第 I 期で R788 群であった 22 例のうち、効果不十分のため第 II 期に早期移行した被験者 9 例の第 II 期の血小板数について評価した結果、第 II 期に移行してから 12 週後に相当する Week 36 で血小板数

50000/μL 以上となった被験者は 11.1%（1/9 例）であり、28 週後に相当する Week 52 では 0.0%（0/9 例）であった（表 2.7.3.4.2-5 参照）。

表 2.7.3.4.2-5　　R788 群早期移行例の血小板数 50000/μL 以上の達成割合（R788-1301 試験）

Period II

Week	Achievement	N	n	%	Two-sided 95% CI	
					Lower	Upper
36	Responder	9	1	11.1	0.3	48.2
48	Responder	9	0	0.0	0.0	33.6
52	Responder	9	0	0.0	0.0	33.6

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.5.3.1.2 改編)

R788 投与期の血小板数維持期間において、維持期間（治験薬投与開始後、救済薬の使用なしに血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成）が認められた 15 例のうち、本薬の投与開始後 12 週以降に維持期間が認められた被験者が 4 例認められた（図 2.7.3.5-1 及び図 2.7.3.5-2 参照）。投与開始 12 週以降に血小板数の維持に至った 4 例のうち、2 例では投与開始 12 週以内に血小板数の増加傾向が認められた。残りの 2 例のうち 1 例は自己免疫性肝炎に対する救済治療の影響が考えられ、残りの 1 例は投与開始早期から認められた血圧上昇により用量調節に時間を要したものと考える。また、投与開始 12 週以内に血小板反応が認められなかった被験者 18 例（中止 3 例を含む）のうち、投与開始 12 週以降に初めて血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者が 4 例に認められ、このうち 3 例は血小板数維持を達成した。

慢性 ITP 患者において治療により持続した効果が得られることは重要であることから、R788-1301 試験において初回の血小板反応が得られるまで時間が掛かった被験者においても、一定期間投与を継続することにより、血小板反応が認められ、その後持続した効果が得られた被験者が複数例存在したことは臨床的意義が高いと考えられる。効果の認められない患者に漫然と本薬を投与することは望ましくないが、一方で、指定難病である ITP において本薬投与により有効性が認められる可能性がある患者に対して、添付文書上の厳しい制限により、治療の機会を喪失させることも同様に望ましくないと考えられる。上記に示した通り、安全性に問題の無い被験者では本薬の投与開始後 12 週以降に中止の判断をしており、また、12 週以降に血小板反応が認められ、その後、長期に亘り継続して投与できている被験者が一定数存在する。医師の管理の下、本薬を一定期間投与して血小板数の変動を観察した上で効果不十分の判断をすることは適切であると考えられる。

以上より、最高一日投与量として 300 mg を投与しても、臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本薬の治療開始から 12 週間後に本薬を中止するよう添付文書にて注意喚起することとした。

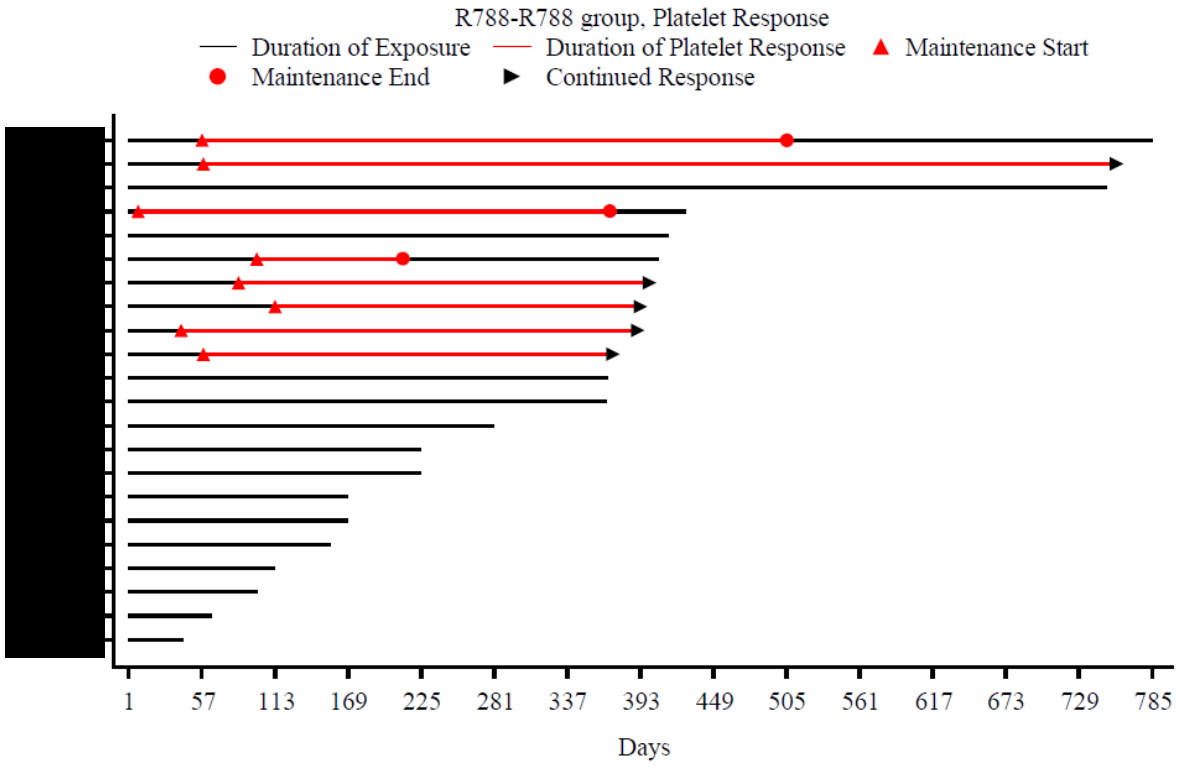
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

1) 国内第 III 相臨床試験（R788-1301）

R788-1301 試験では、第 I 期に R788 を投与された R788-R788 群 22 例及び第 I 期にプラセボを投与され第 II 期に移行した P-R788 群 11 例における R788 投与期の評価（休薬期を含む）を行った。血小板数維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した最初の測定日から 28 日以上連続して血小板数が 50000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）の Swimmer Plot を図 2.7.3.5-1 及び図 2.7.3.5-2 に示す。

血小板数の維持期間の中央値は、R788-R788 群 334 日（範囲：113～701 日）及び P-R788 群 148 日（範囲：85～288 日）であった。血小板数が 28 日以上連続で 50000/μL 以上を達成した R788-R788 群 8 例（いずれも Stable platelet response のレスポンダー）のうち、7 例は 52 週時まで血小板数を維持し、4 例は併用可能 ITP 治療薬を減量又は中止した。有害事象により治験薬を減量又は休薬した被験者では、血小板数維持期間の開始までに時間を要する傾向があった。

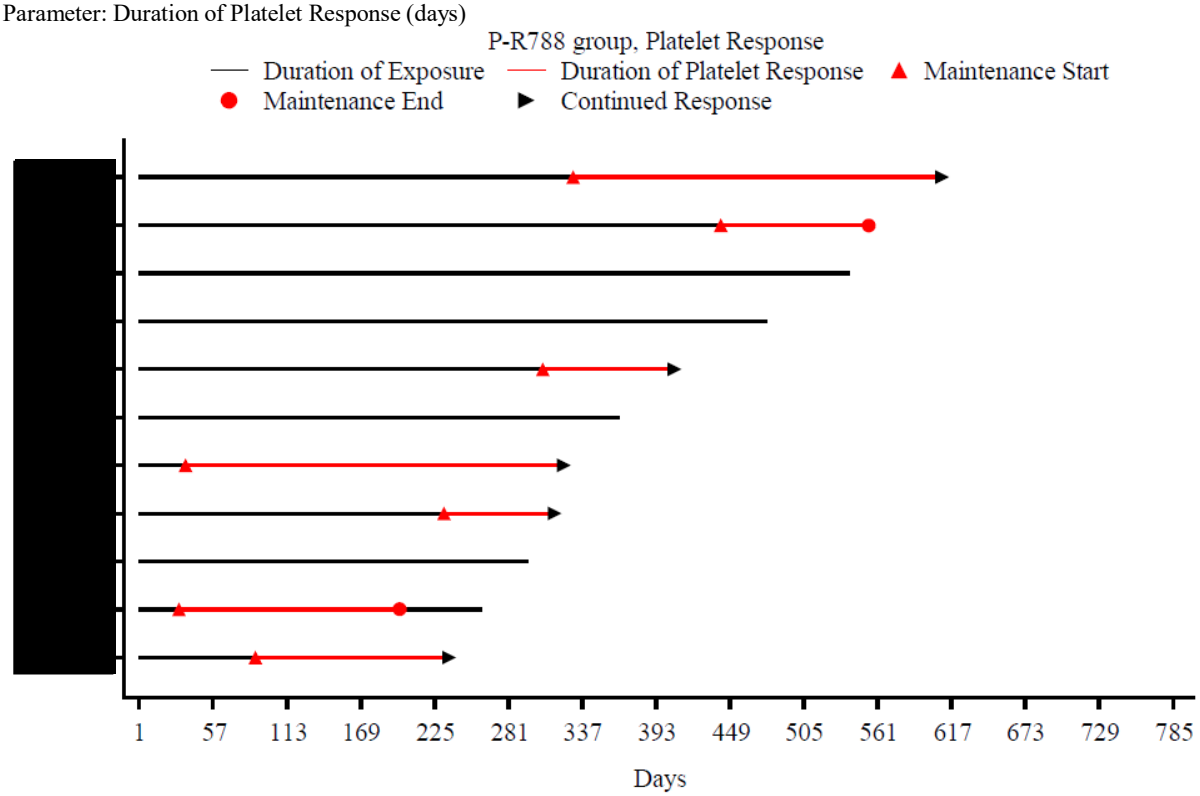
R788 Treatment Period
Parameter: Duration of Platelet Response (days)



The maintenance start date is defined as the first day after the start of study drug administration when the platelet count achieves 50000/μLor higher for at least 28 consecutive days without the use of rescue medication. The maintenance end date is defined as the day when rescue medication is used or the first measurement day when platelet count is less than 50000/μL for 28 or more consecutive days.
(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.3.3.1.1)

図 2.7.3.5-1 血小板数維持期間の Swimmer Plot（R788-1301 試験 R788 投与期–R788-R788 群）

R788 Treatment Period
Parameter: Duration of Platelet Response (days)

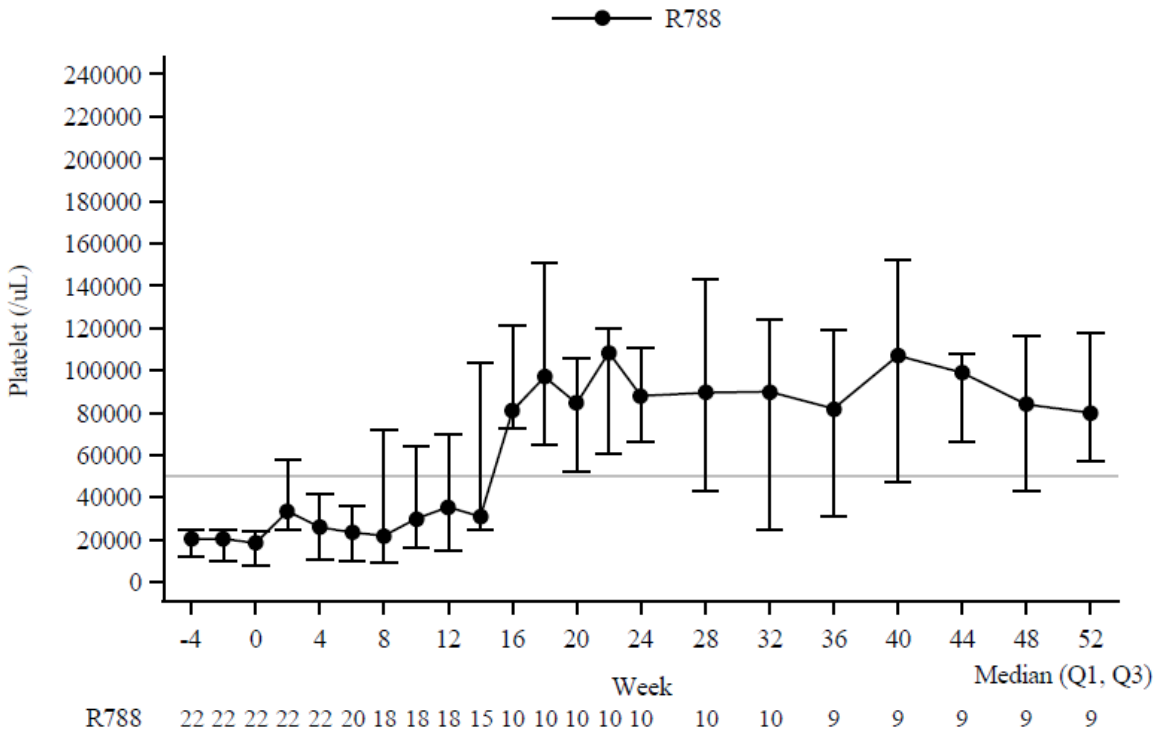


The maintenance start date is defined as the first day after the start of study drug administration when the platelet count achieves 50000/μLor higher for at least 28 consecutive days without the use of rescue medication. The maintenance end date is defined as the day when rescue medication is used or the first measurement day when platelet count is less than 50000/μL for 28 or more consecutive days.
(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.3.3.1.1)

図 2.7.3.5-2　　血小板数維持期間の Swimmer Plot（R788-1301 試験 R788 投与期–P-R788 群）

また、第 I 期に R788 を投与された 22 例における R788 長期投与時の評価において、血小板数の中央値は Week 16 から Week 52 まで 50000/μL 以上を維持した（図 2.7.3.5-3 参照）。

Long-Term Treatment of R788
Parameter: Platelets (/μL)



(Source: 5.3.5.1.1, Figure 14.2.3.1.1)

図 2.7.3.5-3　　血小板数の推移（R788-1301 試験 R788 長期投与時）

2)　海外第 III 相継続投与試験（C788-049）

海外の臨床試験では、C788-049 試験の副次的評価項目として血小板数の維持期間（血小板数の維持期間は、初めて血小板数が 50000/μL 以上を達成した日から、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 未満となった最初の来院日までの期間と定義）を評価した。C788-047 又は C788-048 試験において、主要評価項目である Stable platelet response を達成した被験者は 18 例であった。18 例のうち、他国への転居により C788-048 を中止した 1 例を除く 17 例が C788-049 試験に組み入れられた。これら 17 例における本薬への初回の曝露からの血小板数の維持期間の中央値は 55.4 ヵ月超（中央値に該当する被験者がデータカットオフ時点でも血小板数を維持していた）であった（表 2.7.3.5-1）。C788-049 試験では、C788-047 又は C788-048 試験でプラセボ群であった被験者のうち 10 例が血小板反応を達成した。そのうち 1 例は C788-048 試験で Stable platelet response を達成し、C788-049 試験の主要評価項目 Version 2 を達成した。これら 10 例の血小板数の維持期間の中央値は 58.1 ヵ月超であった（表 2.7.3.5-1）。

表 2.7.3.5-1　　本薬への初回曝露からの血小板数の維持期間

Parameter	Statistic	Fostamatinib Stable Platelet Response				Total (N=123)
		Responder with Achievement in			Non-Responder (N=96)	
		047/048 (N=17)	049 (N=10)	Either 047/048 or 049 (N=27)		
Duration of Platelet Response since Initial Exposure to Fostamatinib (months) (1)	n	17	10	27	30	57
	Kaplan-Meier Estimated Median	> 55.4	> 58.1	> 58.1	1.20	4.23
	95% CI for True Median	(--, --)	(--, --)	(--, --)	(0.53 , 2.37)	(2.37 , 16.10)
	Minimum - Maximum	1.9 - >55.4	6.5 - >58.1	1.9 - >58.1	0.3 - >51.1	0.3 - >58.1

Note: Responders are subjects who were either 047/048 primary efficacy endpoint responders, or 049 primary efficacy endpoint version 2 responders.
(1) Duration of platelet response is defined as the time from when the subject first achieves a platelet count of at least 50000/uL until the first of two visits with platelet counts < 50000/μL that are at least 4 weeks apart without an intervening visit with a platelet count >= 50000/μL unrelated to rescue therapy, or rescue medication, whichever earlier. Subjects who have achieved and are maintaining a platelet response but whodiscontinued because of an AE are censored at the study discontinuation date. Subjects who dropped out for other reasons or completed the study or remained in the study at interim data cut while still maintaining a platelet response are censored as of the time of the last platelet measurement.
(Source: 5.3.5.2.2, Table 14-6)

C788-049 試験に組み入れられた 123 例のうち、血小板反応が認められた 57 例（46.3%）の血小板数の維持期間の中央値は 127.0 日であった。また、主要評価項目の Version 1 を達成した 19 例（15.4%）の血小板数の維持期間の中央値は 1743 日超であった（表 2.7.3.5-2）。

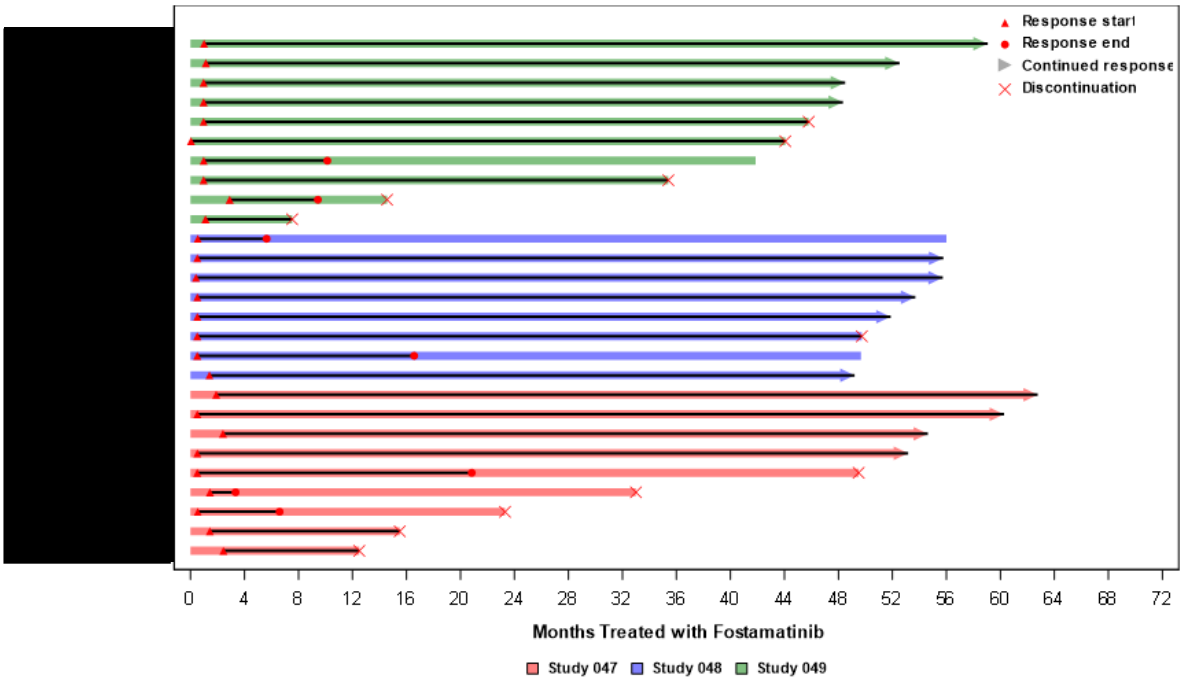
本薬を投与してから 6 ヵ月以内に安定した血小板反応を達成した 27 例（C788-047 又は C788-048 試験の主要評価項目を達成した被験者：17 例、C788-049 試験の主要評価項目の Version 2 を達成した被験者：10 例）の血小板数の維持期間を図 2.7.3.5-4 に示す。27 例のうち 21 例（78%）では、12 ヵ月目の時点でも反応が維持されていた。

表 2.7.3.5-2　　初めて血小板数が 50000/μL 以上を達成した日からの血小板数の維持期間

Duration of Platelet Response (days)	Statistic
Subjects with any Platelet Response[a]	
n	57
Kaplan-Meier Estimated Median	127.0
95% CI for True Median	(71.0, 483.0)
Minimum–Maximum	8 – >1743
All 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Responders[b]	
n	19
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum–Maximum	427– > 1743
Fostamatinib Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Responders[b]	
n	13
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1661
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum–Maximum	427– > 1661
Placebo Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 1 Responders[b]	
n	6
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(–, –)
Minimum–Maximum	1340– > 1743
Placebo Subjects in 047/048 who were 049 Primary Efficacy Endpoint Version 2 Responders[c]	
n	10
Kaplan-Meier Estimated Median	> 1743
95% CI for True Median	(–, –)

Duration of Platelet Response (days)	Statistic
Minimum–Maximum	194– > 1743

Abbreviations: 047 = C788-047; 048 = C788-048; 049 = C788-049; AE = adverse event; CI = confidence interval.
Note: Duration of platelet response was defined as the time from when the subject first achieved a platelet count of at least 50000/μL until either 1) the first of 2 visits with platelet counts < 50000/μL that were at least 4 weeks apart without an intervening visit with a platelet count ≥ 50000/μL unrelated to rescue therapy, or 2) rescue therapy, whichever occurred earlier. Subjects who achieved and were maintaining a platelet response but who withdrew because of an AE were censored at the study withdrawal date. Subjects who dropped out for other reasons or completed the study or remained in the study at interim data cut while still maintaining a platelet response were censored as of the time of the last platelet measurement.
a Achievement of a platelet count of at least 50000/μL unrelated to rescue therapy by 12 weeks following activetreatment.
b Achievement by 12 weeks and maintenance for 12 months of a stable platelet response.
c Achievement by 12 weeks and maintenance for 12 weeks of a stable platelet response.
(Source: 5.3.5.2.2, Table 11-3)



(Source: 5.3.5.2.2 Figure ITP-H-003-1b)

図 2.7.3.5-4　本薬を投与してから 6 ヵ月以内に安定した血小板反応を達成した被験者の血小板数の Swimmer Plot（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析）

以上より、本薬の効果は長期間にわたり持続することが示された。

2.7.3.6 参考文献

1) Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, et.al. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. Blood 2009;113(14):3154-60.

2) 藤村 欣吾，宮川 義隆，倉田 義之，他．成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 年度．臨床血液．53(4):433-42.

3) Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011;117(16):4190-207.

4) Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. 20 February 2014 EMA/CHMP/153191/2013 Oncology Working Party 2014.

5) Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(6):933–8.

6) Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. Revision 2. DRAFT GUIDANCE. September 2020

7) 日本腎臓学会．CKD 診療ガイド 2012

8) 医薬品等の副作用の重篤度分類基準について．平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号

2.7.3.7 付録

表 2.7.3.7-1　　治験薬の投与量レベル R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験

一日投与量	午前	午後
300 mg/日	150 mg	150 mg
200 mg/日	100 mg	100 mg
150 mg/日	150 mg	―
100 mg/日	100 mg	―

表 2.7.3.7-2　　有害事象による投与量調節 R788-1301、C788-047、C788-048 及び C788-049 試験

項目		休薬又は減量の基準	投与再開時又は減量時の投与量	休薬後の治験薬投与再開基準
肝機能検査値	休薬	・以下をすべて満たす場合 ―AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 ―総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 ―ALP が基準値上限の 2 倍未満 ・以下のいずれかを満たし、被験者に悪心、嘔吐、腹痛がある場合 ―AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 ―総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超 ・以下のいずれかを満たし、被験者に症状がなく、追加検査で ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍を超えていた場合 ―AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 ―総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	投与量レベル−1	ALT，AST 又は総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合
好中球数	休薬	・好中球数が 1000/μL 未満であり、追加検査でも 1000/μL 未満であった場合	投与量レベル−1 （再発時は投与量レベル−2）	好中球数が 1500/μL 超まで回復した場合
下痢	休薬	・Grade 3 又は 4 の下痢が発現した場合	投与量レベル−1 （再発時は投与量レベル−2）	下痢が Grade 1 以下に改善した場合
血圧	休薬	・血圧上昇による症状があらわれた場合 ・適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合 ・治験薬投与開始後のいずれかの時点で、収縮期血圧が 180 mmHg 以上又は拡張期血圧が 110 mmHg 以上になった場合 ・積極的な降圧療法にもかかわらず、収縮期血圧が 160 mmHg 以上 180 mmHg 未満又は拡張期血圧が 100 mmHg 以上 110 mmHg 未満が継続している場合	投与量レベル−1	収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満にコントロールされた場合
	減量	・適切な降圧療法にもかかわらず収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上が 8 週間超続く場合	投与量レベル−1	―

表 2.7.3.7-3　　有効性評価項目 C788-048 試験（被験者 [redacted] を除外）

Parameter	R788		Placebo		Group Difference [95% Confidence Interval]		Fisher's Exact Test
	N	%	N	%			
Stable Platelet Response (LOCF)	9/50	18.0	0/23	0.0	18.0	[7.7, 28.6]	P=0.049
Platelet ≥ 50000/μL at Week 12	12/50	24.0	2/23	8.7	15.3	[−1.2, 31.8]	P=0.200
Platelet ≥ 50000/μL at Week 24	8/50	84.0	0/23	0.0	16.0	[5.8, 26.2]	P=0.050
Platelet Increase ≥ 20000/μL at Week 12[a]	6/22	27.3	1/9	11.1	16.2	[−11.5, 43.9]	P=0.639
Platelet Increase ≥ 20000/μL at Week 24[a]	3/22	13.6	0/9	0.0	13.6	[−0.7, 28.0]	P=0.537
Overall Platelet Response	24/50	48.0	4/23	17.4	30.6	[9.8, 51.4]	P=0.018
Serious Bleeding Events	2/50	4.0	2/23	8.7	−4.7	[−17.4, 8.0]	P=0.585
Rescue Medication	9/50	18.0	9/23	39.1	−21.1	[−43.7, 1.5]	P=0.078

a: Platelet count ≥ 30000/μL and 20000/μL above baseline among subjects with baseline platelet count < 15000/μL
(Source: 1.13.3-5, C-02 表 1)

表 2.7.3.7-4　　血小板数（/μL）C788-048 試験（被験者 [redacted] を除外）

Group	Week	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
R788	Baseline	50	15900	8900	1000	8000	16000	22000	33000
	Week 2	46	49500	52400	2000	18000	33000	54000	254000
	Week 4	45	32000	32700	2000	11000	25000	34000	166000
	Week 6	45	43500	42700	2000	16000	30000	54000	191000
	Week 8	42	44500	42200	3000	20000	34000	60000	234000
	Week 10	44	46000	42200	2000	15000	34000	67000	186000
	Week 12	46	43900	46100	1000	13000	33000	61000	246000
	Week 14	24	70900	60500	2000	31000	54000	101000	255000
	Week 16	22	73800	68900	2000	31000	57000	89000	289000
	Week 18	19	80200	75800	2000	20000	56000	141000	291000
	Week 20	15	85100	82500	1000	34000	45000	130000	314000
	Week 22	12	104600	91800	1000	47000	71000	138000	337000
	Week 24	13	88500	98600	1000	30000	70000	83000	367000
Placebo	Baseline	23	24200	30500	1000	10000	22000	29000	156000
	Week 2	21	19100	14000	1000	7000	17000	24000	55000
	Week 4	20	20400	11600	2000	12000	20000	30000	38000
	Week 6	15	21700	14900	2000	10000	20000	33000	51000
	Week 8	14	22100	11300	5000	14000	22000	27000	44000
	Week 10	16	25300	15100	4000	14000	26000	33000	58000
	Week 12	14	23600	17700	2000	10000	18000	43000	55000
	Week 14	3	29700	9300	19000	19000	34000	36000	36000
	Week 16	1	40000	---	40000	40000	40000	40000	40000
	Week 18	1	38000	---	38000	38000	38000	38000	38000
	Week 20	2	36000	35400	11000	11000	36000	61000	61000
	Week 22	1	2000	---	2000	2000	2000	2000	2000
	Week 24	1	44000	---	44000	44000	44000	44000	44000

(Source: 1.13.3-5, C-02 表 2)

表 2.7.3.7-5　　血小板数のベースラインからの変化量（/μL）C788-048 試験（被験者 [redacted] を除外）

Group	Week	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
R788	Week 2	46	33500	49400	-14000	5000	18000	38000	228000
	Week 4	45	15200	31000	-21000	-2000	6000	19000	140000
	Week 6	45	26900	40600	-18000	2000	10000	42000	165000
	Week 8	42	28300	39900	-6000	5000	14000	39000	208000
	Week 10	44	30300	39100	-6000	3000	13000	53000	160000
	Week 12	46	27900	43100	-15000	3000	11000	33000	220000
	Week 14	24	52700	58400	-10000	12000	38000	87000	229000
	Week 16	22	56000	66600	-15000	13000	38000	75000	263000
	Week 18	19	60900	72800	-5000	6000	39000	119000	265000
	Week 20	15	64800	79800	-6000	15000	33000	100000	288000
	Week 22	12	83300	89800	-6000	21000	55000	118000	311000
	Week 24	13	67700	97200	-8000	8000	54000	69000	341000
Placebo	Week 2	21	500	11200	-18000	-4000	0	4000	30000
	Week 4	20	1000	9100	-19000	-3000	1000	8000	21000
	Week 6	15	1500	12900	-18000	-5000	-2000	7000	29000
	Week 8	14	600	9700	-18000	-5000	0	8000	15000
	Week 10	16	4800	11800	-6000	-4000	1000	9000	29000
	Week 12	14	4100	16800	-25000	-5000	1000	15000	35000
	Week 14	3	6000	3600	3000	3000	5000	10000	10000
	Week 16	1	11000	---	11000	11000	11000	11000	11000
	Week 18	1	9000	---	9000	9000	9000	9000	9000
	Week 20	2	13500	26200	-5000	-5000	14000	32000	32000
	Week 22	1	-14000	---	-14000	-14000	-14000	-14000	-14000
	Week 24	1	15000	---	15000	15000	15000	15000	15000

(Source: 1.13.3-5, C-02 表 3)

表 2.7.3.7-6　　選択･除外基準 R788-1301 試験

1. 選択基準
1) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の血縁者がすべて日本人）
2) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者
3) 同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準（1990 年改定）に従い ITP と診断された患者
4) スクリーニング A、スクリーニング B 及び Day 1 の 3 回の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者
5) 以下の標準的 ITP 治療薬のうち、少なくとも 1 種類を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者
   ･副腎皮質ステロイド
   ･トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ オラミン又はロミプロスチム）
   ･リツキシマブ
   ･静注免疫グロブリン製剤
6) スクリーニング A 及び Day 1 に、ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
7) ITP 治療薬を使用していない患者、若しくは副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の副腎皮質ステロイド)、アザチオプリン又はダナゾールのうち、1 種類のみ使用しており、Day 1 の少なくとも 2 週間前から用法・用量を変更しておらず、第 I 期中も用法・用量を変更せず継続して使用できる患者
8) 以下の ITP 治療薬を使用している又は使用していた場合、少なくとも Day 1 前の以下の期間は薬剤の使用を中止できる又は中止している患者
   ･シクロスポリン又はミコフェノール酸モフェチル：2 週間
   ･エルトロンボパグ オラミン：2 週間
   ･ロミプロスチム：3 週間
   ･アルキル化剤：8 週間
   ･リツキシマブ又は他の抗 CD20 モノクローナル抗体：24 週間
9) *H. pylori* 陰性又は *H. pylori* の除菌療法が完了している患者

2. 除外基準
1) 他の疾患（リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、ヒト免疫不全ウイルス、肝炎又は骨髄異形成など）に伴う血小板減少症、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、抗リン脂質抗体症候群、肝硬変を有する患者
2) 周期性血小板減少症が疑われる患者
3) 自己免疫性溶血性貧血を有する患者
4) 治験の実施又は治験薬の吸収、分布、代謝又は排泄に影響を与えると判断された臨床上問題となる呼吸器、胃腸（膵炎)、腎、肝、神経、精神、筋骨格、泌尿生殖器、皮膚、その他の疾患を合併又は既往歴を有する患者
5) 心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管発作、肺塞栓症、NYHA のクラス III 又は IV の心不全などの心血管系イベントを合併又は Day 1 の前 6 ヵ月以内に既往歴を有する患者

1. 選択基準
1) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の血縁者がすべて日本人）
2) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者
3) 同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準（1990 年改定）に従い ITP と診断された患者
4) スクリーニング A、スクリーニング B 及び Day 1 の 3 回の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者
5) 以下の標準的 ITP 治療薬のうち、少なくとも 1 種類を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者
   ·副腎皮質ステロイド
   ·トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ オラミン又はロミプロスチム）
   ·リツキシマブ
   ·静注免疫グロブリン製剤
6) スクリーニング A 及び Day 1 に、ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者
7) ITP 治療薬を使用していない患者、若しくは副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾールのうち、1 種類のみ使用しており、Day 1 の少なくとも 2 週間前から用法・用量を変更しておらず、第 I 期中も用法・用量を変更せず継続して使用できる患者
8) 以下の ITP 治療薬を使用している又は使用していた場合、少なくとも Day 1 前の以下の期間は薬剤の使用を中止できる又は中止している患者
   ·シクロスポリン又はミコフェノール酸モフェチル：2 週間
   ·エルトロンボパグ オラミン：2 週間
   ·ロミプロスチム：3 週間
   ·アルキル化剤：8 週間
   ·リツキシマブ又は他の抗 CD20 モノクローナル抗体：24 週間
9) *H. pylori* 陰性又は *H. pylori* の除菌療法が完了している患者

6) 降圧薬の使用の有無によらず、スクリーニング A、スクリーニング B 又は Day 1 の収縮期血圧が 140 mmHg 以上又は拡張期血圧が 90 mmHg 以上の患者
7) 第 V 因子ライデン変異、活性化プロテイン C 不応症、先天性アンチトロンビン III 欠損症及びループス抗凝固因子などの血栓形成が亢進している状態の患者、又はスクリーニング A の前 6 ヵ月以内に動脈又は静脈血栓塞栓症などの血液凝固障害を合併又は既往歴を有する患者
8) スクリーニング A の 6 ヵ月より前に静脈血栓塞栓症の既往歴を有し、スクリーニング A の 30 日より前に抗凝固薬を中止できない患者、若しくはスクリーニング A の 30 日より前に抗凝固薬を中止したが、スクリーニング A の D ダイマー検査の結果が基準値を逸脱した患者
9) スクリーニング A 又は Day 1 に、ITP Bleeding Score で 1 つ以上の部位が Grade 2 である患者
10) スクリーニング A、スクリーニング B 又は Day 1 に、以下のうち 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた患者
   ·白血球数が 2500/μL 未満
   ·好中球数が 1500/μL 未満
   ·リンパ球数が 750/μL 未満
   ·ヘモグロビンが 10 g/dL 未満
11) スクリーニング A に、以下のうち 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた患者
   ·ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍超
   ·総ビリルビンが 2.0 mg/dL 超
   ·eGFR が 30 mL/min 未満
12) 前観察期に重大な感染、インフルエンザなどの急性感染又は活動性の炎症性反応が認められた患者
13) 前観察期に急性消化管症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛など）が認められた患者
14) Day 1 の前 2 週間以内に、処方されている薬剤を増量又は新規に処方された薬剤を使用した患者（ただし、治験責任医師又は治験分担医師が治験薬の有効性及び安全性の評価に影響がないと判断した薬剤は除く）
15) スクリーニング A の免疫学的検査で、以下の項目のうち 1 項目以上が陽性又は定量下限以上であった患者
   ·HIV 抗原
   ·HIV 抗体
   ·HBs 抗原
   ·HBs 抗体（HB ワクチン接種による HBs 抗体単独陽性例又は HBV の DNA 定量で、定量下限未満であった場合を除く）
   ·HBc 抗体（HBV の DNA 定量で、定量下限未満であった場合を除く）
   ·HCV RNA 定量
16) スクリーニング A の 2 週間前から Day 1 までに輸血又は血液製剤を使用した患者
17) 前観察期に、以下の薬剤を 1 つでも使用した患者
   ·血小板輸血
   ·静注免疫グロブリン製剤
   ·静注メチルプレドニゾロン
   ·経口デキサメタゾン（10 mg/日のプレドニゾロンと同力価又はそれ以下の場合を除く）
   ·経口プレドニゾロン（10 mg/日以下の場合を除く）
18) 治験薬の構成成分に対するアレルギー又は過敏症を有する患者
19) Day 1 の前 12 週間以内に脾臓摘出術を受けた患者
20) Day 1 の前 4 週間以内に大手術を受けた患者、又は手術創傷が完全に治癒していない患者
21) 同意取得から後観察期終了時までに救済薬の使用が想定される手術を受ける予定がある患者
22) 悪性腫瘍を合併している又は同意取得前 5 年以内に悪性腫瘍の既往歴を有する患者
23) 高度の薬物過敏症の既往歴を有する患者
24) アルコール依存症の合併又は既往歴を有する患者

1. 選択基準 1) 本治験の参加に本人から文書による同意が得られた日本人患者（二親等以内の血縁者がすべて日本人） 2) 年齢 20 歳以上（同意取得時）の患者 3) 同意取得時の 6 ヵ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準（1990 年改定）に従い ITP と診断された患者 4) スクリーニング A、スクリーニング B 及び Day 1 の 3 回の血小板数の平均が 30000/μL 未満であり、それぞれの血小板数が 35000/μL 未満の患者 5) 以下の標準的 ITP 治療薬のうち、少なくとも 1 種類を同意取得前に使用し、十分な効果が得られなかった患者又は忍容性に問題があると考えられた患者 ·副腎皮質ステロイド ·トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ オラミン又はロミプロスチム） ·リツキシマブ ·静注免疫グロブリン製剤 6) スクリーニング A 及び Day 1 に、ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者 7) ITP 治療薬を使用していない患者、若しくは副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン 10 mg/日以下、又は同力価の副腎皮質ステロイド）、アザチオプリン又はダナゾールのうち、1 種類のみ使用しており、Day 1 の少なくとも 2 週間前から用法・用量を変更しておらず、第 I 期中も用法・用量を変更せず継続して使用できる患者 8) 以下の ITP 治療薬を使用している又は使用していた場合、少なくとも Day 1 前の以下の期間は薬剤の使用を中止できる又は中止している患者 ·シクロスポリン又はミコフェノール酸モフェチル：2 週間 ·エルトロンボパグ オラミン：2 週間 ·ロミプロスチム：3 週間 ·アルキル化剤：8 週間 ·リツキシマブ又は他の抗 CD20 モノクローナル抗体：24 週間 9) *H. pylori* 陰性又は *H. pylori* の除菌療法が完了している患者
25) 薬物乱用（薬物の不法使用と定義する）の合併又は既往歴を有する患者 26) うつ病、統合失調症又は認知症などの精神疾患を有する患者 27) 妊娠中の患者、授乳中の患者、同意取得から治験薬の最終投与後 30 日までの期間に妊娠を希望する患者、又は適切な方法で避妊する意思のない女性患者 28) 同意取得前 12 週間以内に他の治験薬を投与した患者 29) その他、治験責任医師又は治験分担医師が治験対象として不適当と判断する患者

表 2.7.3.7-7　　選択･除外基準 C788-047 及び C788-048 試験

1. 選択基準 1) 試験に特化した手順に先立ち、IRB が承認した同意説明文書に署名することに同意する意思があり、かつ同意取得が可能な患者 2) 3 ヵ月以上前に ITP と診断されている患者（血小板減少症の病因は不明） ［ハンガリー及びイタリア：慢性 ITP 患者のみであることを記載］ 3) 3 ヵ月以内に 3 回以上測定（そのうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定）された血小板数平均値が 30000/μL 未満（救済薬の影響を除き 35000 を超えない）である患者 4) 過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者（以下のような既承認薬を含む） ・トロンボポエチン（ロミプロスチム、エルトロンボパグ） ・コルチコステロイド（脾摘の有無は問わない） ・静注免疫グロブリン ［イタリア：2 種類以上の治療法であることを記載した。］ ［ハンガリー及びイタリア：被験者が拒否又は被験者が不適格でない限りは脾摘を含むことを記載した。］ 5) 18 歳以上の男性及び女性 ［イタリア：70 歳以下であることを記載した。］ 6) Karnofsky Performance Status（KPS）scale が 70 以上である患者 7) 併用可能 ITP 治療薬は副腎皮質ステロイド（プレドニゾン当量で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾールとし、試験期間中も継続投与する場合は、用法・用量をベースライン時の 14 日以上前から変更しておらず、試験期間を通して変更しないことが予想された患者（ITP に対する他の併用投与は認めない） 8) その他の ITP 治療薬を投与している場合は、治験実施計画書に規定された休薬期間に従って中止できる患者 9) 女性患者においては、閉経から 1 年間以上経過しており、外科的に不妊であり、妊娠可能な場合は妊娠又は授乳しておらず、試験期間中及び最終投与後 30 日間にわたり許容可能な避妊法を用いることに同意した患者（許容可能な避妊方法：ホルモン製剤（錠剤、注射又はインプラント）、子宮内避妊器具（IUD）、ダブルバリア法（コンドーム及び殺精子剤又はコンドーム及びペッサリー）又は完全な禁欲） ［デンマーク：ホルモン製剤による避妊法として経皮パッチ及びホルモン膣貼付剤を含み、ダブルバリア及び禁欲を含まないことを記載した。］ ［英国：男性患者に対するダブルバリア法又は「完全な禁欲」ことを記載した。］ 10) 試験の性質及び参加のあらゆる危険性を理解し、満足のいくコミュニケーションをとる能力を有すると治験担当医師が判断した患者
2. 除外基準 1) リンパ腫、慢性リンパ性白血病、ウイルス感染、自己免疫疾患、甲状腺疾患、HIV、肝炎、誘発性又は同種免疫性血小板減少症、骨髄性異形成に伴う血小板減少症を有する患者 ［イタリア：その他の新生物を含むことを記載した。］

1. 選択基準

1) 試験に特化した手順に先立ち、IRB が承認した同意説明文書に署名することに同意する意思があり、かつ同意取得が可能な患者
2) 3 ヵ月以上前に ITP と診断されている患者（血小板減少症の病因は不明）
［ハンガリー及びイタリア：慢性 ITP 患者のみであることを記載］
3) 3 ヵ月以内に 3 回以上測定（そのうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定）された血小板数平均値が 30000/μL 未満（救済薬の影響を除き 35000 を超えない）である患者
4) 過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者（以下のような既承認薬を含む）
・トロンボポエチン（ロミプロスチム、エルトロンボパグ）
・コルチコステロイド（脾摘の有無は問わない）
・静注免疫グロブリン
［イタリア：2 種類以上の治療法であることを記載した。］
［ハンガリー及びイタリア：被験者が拒否又は被験者が不適格でない限りは脾摘を含むことを記載した。］
5) 18 歳以上の男性及び女性
［イタリア：70 歳以下であることを記載した。］
6) Karnofsky Performance Status（KPS）scale が 70 以上である患者
7) 併用可能 ITP 治療薬は副腎皮質ステロイド（プレドニゾン当量で 1 日当たり 20 mg 未満）、アザチオプリン又はダナゾールとし、試験期間中も継続投与する場合は、用法・用量をベースライン時の 14 日以上前から変更しておらず、試験期間を通して変更しないことが予想された患者（ITP に対する他の併用投与は認めない）
8) その他の ITP 治療薬を投与している場合は、治験実施計画書に規定された休薬期間に従って中止できる患者
9) 女性患者においては、閉経から 1 年間以上経過しており、外科的に不妊であり、妊娠可能な場合は妊娠又は授乳しておらず、試験期間中及び最終投与後 30 日間にわたり許容可能な避妊法を用いることに同意した患者（許容可能な避妊方法：ホルモン製剤（錠剤、注射又はインプラント）、子宮内避妊器具（IUD）、ダブルバリア法（コンドーム及び殺精子剤又はコンドーム及びペッサリー）又は完全な禁欲）
［デンマーク：ホルモン製剤による避妊法として経皮パッチ及びホルモン膣貼付剤を含み、ダブルバリア及び禁欲を含まないことを記載した。］
［英国：男性患者に対するダブルバリア法又は「完全な禁欲」ことを記載した。］
10) 試験の性質及び参加のあらゆる危険性を理解し、満足のいくコミュニケーションをとる能力を有すると治験担当医師が判断した患者

2) 自己免疫性溶血性貧血を有する患者
3) 治験の実施又は治験薬の吸収、代謝及び排泄に影響を及ぼす可能性があり、治験担当医師により重大又は臨床的に問題であると判断された呼吸器、消化管（膵炎）、腎臓、肝臓、神経、心血管、精神、筋骨格、泌尿生殖器、皮膚、若しくはその他の既往歴又は合併症を有する患者
4) 無作為割付け前 6 ヵ月以内に主要な心血管イベント（心筋梗塞、不安定狭心症、脳血管発作、肺塞栓症、又は NYHA 分類 III 又は IV の心不全等）が認められた患者
5) 収縮期血圧（SBP）140 mmHg 以上又は拡張期血圧（DBP）90 mmHg 以上のコントロール不良の高血圧を有する患者（降圧治療の有無を問わない。通常の降圧療法を用いて、SBP 140 mmHg 未満、DBP 90 mmHg 未満の値に適切かつ迅速（30 日以内）にコントロールされている場合は再スクリーニング可とした。）
［オーストラリア及びイタリア：血圧が 60 日以内に 30 日以上安定した場合は再スクリーニング可であることを記載した。］
6) 無作為割付け前 6 ヵ月以内に、第 V 因子ライデン変異、活性化プロテイン C 不応症、アンチトロンビン III 欠損症及びループス抗凝固因子などの前血栓状態、動脈又は深部静脈血栓症（DVT）などの凝血異常の既往歴を有する患者
［イタリア：プロテイン C 欠乏症及びプロテイン S 欠乏症を追記した。］
7) 無作為割付け前 6 ヵ月以内に DVT が認められた患者においては、D ダイマーが治験実施施設の基準値範囲内となるよう、抗凝固薬の使用を 30 日以上中止する。
8) 部位を問わず出血評価スコアがグレード 2 の患者
9) 以下の臨床検査値異常を 1 つ以上有する患者
・白血球数 2,500/μL 未満、好中球数 1500/μL 未満、リンパ球数 750/μL 未満、ヘモグロビン量 10 g/dL 未満（輸血補助なし）、トランスアミナーゼ値（ALT、AST）が正常値上限（ULN）の 1.5 倍超、総ビリルビン値 2.0 mg/dL 超、又はスクリーニング時の推定糸球体濾過率（eGFR）が 30 mL/分未満
10) 重大な感染症、インフルエンザなどの急性感染症、又はスクリーニング時及び/又はベースライン時（1 日目）に活動性の炎症性反応が認められた患者
11) 被験者は、スクリーニング時及び/又はベースライン時に急性消化管症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛など）が認められた患者
12) 初回投与前 2 週以内に処方薬の用量を増量した患者又は処方薬を追加した患者（臨床的に関連がないことについて、治験担当医師及び治験依頼者の合意を得た場合）
13) HIV、HBV 及び HCV 陽性の患者
14) 無作為割付け前 2 週間以内に血液又は血液製剤の投与を受けた患者（無作為割付け時に血小板数が 30000/μL を超えていない場合は、救済療法として静注用免疫グロブリン又は抗 D 抗体含有ヒト免疫グロブリン G の使用が許容された）
15) 現在、他の医薬品又は医療機器の治験に組み入れられている、若しくは治験薬初回投与前 30 日又は半減期の 5 倍のいずれか長い期間に他の治験薬又は治験機器を使用した患者
16) 薬物乱用又はアルコール依存症の既往歴により、治験への参加を妨げる又は危険に晒されると治験責任医師が判断した患者
17) 治験薬又はその構成成分に対してアレルギー及び/又は過敏症を有する患者
18) 被験者は、無作為割付け前 28 日以内に重大な外科手術を受けた患者、又は完治しない外科的創傷を受けた患者
［英国：手術の予定がある患者を除外した。］
19) ［ハンガリー及びイタリア：EMA ガイドライン（2014 年 2 月 20 日）準拠の、慢性 ITP を有しない患者であることを規定した。］

表 2.7.3.7-8　　移行基準 R788-1301 試験

1. 第 I 期を中止した被験者の第 II 期への移行基準
1) 以下のいずれかに該当し、「中止基準（個々の被験者での中止）」の「2) 有効性の欠如（効果不十分）」により第 I 期を中止した被験者
   ·Day 1 の血小板数が 15000/μL 以上の被験者：
   a) 150 mg 1 日 2 回に増量して 4 週間以上投与したにも関わらず、Week 12 以降に血小板数が 50000/μL 未満
   b) 忍容性に問題があると考えられたため 150 mg 1 日 2 回に増量できず、Week 12 以降に血小板数が 50000/μL 未満
   ·Day 1 の血小板数が 15000/μL 未満の被験者：
   a) 150 mg 1 日 2 回に増量して 4 週間以上投与したにも関わらず、Week 12 以降に Day 1 からの血小板数の増加が 20000/μL 未満
   b) 忍容性に問題があると考えられたため 150 mg 1 日 2 回に増量できず、Week 12 以降に Day 1 からの血小板数の増加が 20000/μL 未満
2) 降圧薬の使用の有無によらず、早期移行 Day 1 に収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の被験者
3) 早期移行 Day 1 の臨床検査で、以下に該当する臨床検査値異常が認められなかった被験者
   ·白血球数が 2000/μL 未満
   ·好中球数が 1000/μL 未満
   ·リンパ球数が 750/μL 未満
   ·ヘモグロビンが 10 g/dL 未満
4) 早期移行 Day 1 の直近の臨床検査で、以下に該当する臨床検査値異常が認められなかった被験者
   ·ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍超
   ·総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超
   ·eGFR が 30 mL/min 未満
5) 早期移行 Day 1 に重大な感染、インフルエンザなどの急性感染又は活動性の炎症性反応が認められなかった被験者
6) 早期移行 Day 1 の前 2 週間以内に輸血又は血液製剤を使用していない被験者（ただし、救済薬として使用される静注免疫グロブリン製剤及び血小板輸血は除く）

2. 休薬期への移行
本人から文書により休薬期及び第 III 期への参加の同意が得られた被験者は、休薬期へ移行する。ただし、Week 52 又は早期移行 Week 28 の血小板数が 50000/μL 未満の被験者は、治験責任医師又は治験分担医師の判断により休薬期を実施せずに第 III 期へ移行することができる。

3. 第 III 期への移行
以下の被験者は第 III 期へ移行する。
· 休薬期を完了した被験者
· 休薬期中に救済薬を使用した被験者
· 休薬期中に血小板数が 50000/μL 未満になり、治験責任医師又は治験分担医師により休薬期を完了する前に第 III 期への移行が必要と判断された被験者

表 2.7.3.7-9　　選択·除外基準 C788-049 試験

1. 選択基準
1) 本試験参加前に、IRB が承認した同意説明文書に署名することに同意する意思があり、かつ同意取得が可能な患者
2) C788-047 又は C788-048 試験の 24 週時の評価を完了した患者、若しくは奏効を認めず早期（12 週時に開始）に中止した患者（C788-047 又は C788-048 試験の最終投与日から C788-049 試験の初回投与（1 日目）まで 7 日を超えないこと）
   ［ドイツ：C788-048 試験の被験者のみを対象とすることを記載。対象は、24 週間の治療期間を完了し 6 回の来院中 4 回で血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者、若しくはプラセボ投与を受けたものと推察され効果不十分のため早期（12 週目から開始）に中止した被験者であることを記載。］
3) 18 歳以上の男性及び女性
   ［イタリア：71 歳以下であることを記載した。］
4) 女性患者においては、閉経から 1 年間以上経過しており、外科的に不妊であり、妊娠可能な場合は妊娠又は授乳しておらず、試験期間中及び最終投与後 30 日間にわたり許容可能な避妊法を用いることに同意した患者（許容可能な避妊方法：ホルモン製剤（錠剤、注射又はインプラント）、子宮内避妊器具（IUD）、ダブルバリア法（コンドーム及び殺精子剤又はコンドーム及びペッサリー）又は完全な禁欲）
   ［ノルウェー及びスペイン：ホルモン製剤を用いた排卵抑制による避妊法を明示した。ホルモン製剤を用いた避妊の選択肢として膣内及び経皮注射を追記した。受け入れられる避妊法としてホルモン放出子宮内システム及びパイプカット（当該男性が被験者の唯一の性的パートナーであり、外科的成功の医学的評価を受けている場合）を追記した。ダブルバリア法は選択肢から削除した。「完全な禁欲」は、治験期間全体の異性間の性交を控えることと定義された。］
   ［デンマーク：ホルモン製剤を用いた避妊の選択肢として経皮貼付剤や膣内器具が含まれており、選択肢からダブルバリア法や禁欲を削除した。］
   ［英国：「真の禁欲」と明示された。男性はダブルバリア法又は「真の禁欲」を用いることを追記した。］
5) 試験の性質及び参加のあらゆる危険性を理解し、満足のいくコミュニケーションをとる能力を有すると治験担当医師が判断した患者。

2. 除外基準
1) 12 週以前に C788-047 試験又は C788-048 試験の参加を中止したか、効果不十分以外の理由により中止した患者（治験責任医師と治験依頼者との協議により個別に判断した）
2) C788-047 又は C788-048 試験実施中にコントロール不良の高血圧（持続性又は反復性の収縮期血圧 140 mm Hg 以上又は拡張期血圧 90 mm Hg 以上と定義）が認められた患者（降圧治療の有無を問わない）

1. 選択基準 1) 本試験参加前に、IRB が承認した同意説明文書に署名することに同意する意思があり、かつ同意取得が可能な患者 2) C788-047 又は C788-048 試験の 24 週時の評価を完了した患者、若しくは奏効を認めず早期（12 週時に開始）に中止した患者（C788-047 又は C788-048 試験の最終投与日から C788-049 試験の初回投与（1 日目）まで 7 日を超えないこと） ［ドイツ：C788-048 試験の被験者のみを対象とすることを記載。対象は、24 週間の治療期間を完了し 6 回の来院中 4 回で血小板数 50000/μL 以上を達成した被験者、若しくはプラセボ投与を受けたものと推察され効果不十分のため早期（12 週目から開始）に中止した被験者であることを記載。］ 3) 18 歳以上の男性及び女性 ［イタリア：71 歳以下であることを記載した。］ 4) 女性患者においては、閉経から 1 年間以上経過しており、外科的に不妊であり、妊娠可能な場合は妊娠又は授乳しておらず、試験期間中及び最終投与後 30 日間にわたり許容可能な避妊法を用いることに同意した患者（許容可能な避妊方法：ホルモン製剤（錠剤、注射又はインプラント）、子宮内避妊器具（IUD）、ダブルバリア法（コンドーム及び殺精子剤又はコンドーム及びペッサリー）又は完全な禁欲） ［ノルウェー及びスペイン：ホルモン製剤を用いた排卵抑制による避妊法を明示した。ホルモン製剤を用いた避妊の選択肢として膣内及び経皮注射を追記した。受け入れられる避妊法としてホルモン放出子宮内システム及びパイプカット（当該男性が被験者の唯一の性的パートナーであり、外科的成功の医学的評価を受けている場合）を追記した。ダブルバリア法は選択肢から削除した。「完全な禁欲」は、治験期間全体の異性間の性交を控えることと定義された。］ ［デンマーク：ホルモン製剤を用いた避妊の選択肢として経皮貼付剤や膣内器具が含まれており、選択肢からダブルバリア法や禁欲を削除した。］ ［英国：「真の禁欲」と明示された。男性はダブルバリア法又は「真の禁欲」を用いることを追記した。］ 5) 試験の性質及び参加のあらゆる危険性を理解し、満足のいくコミュニケーションをとる能力を有すると治験担当医師が判断した患者。
3) 登録時に、白血球数 2000/μL 未満、好中球数 1000/μL 未満、リンパ球数 750/μL 未満、ヘモグロビン量 10 g/dL 未満、トランスアミナーゼ値（ALT 及び AST）が正常値上限（ULN）の 1.5 倍超、ビリルビン値が ULN の 1.5 倍超、又は推定糸球体濾過率が 30 mL/分未満の患者 4) 登録時（1 日目）に、重大な感染症、インフルエンザなどの急性感染症、又は既知の炎症過程を有する患者 5) 登録前 2 週間以内に血液又は血液製剤の投与を受けた患者（救済療法として静注用免疫グロブリン又は抗 D 抗体含有 ヒト免疫グロブリン G の使用は許容された）

表 2.7.3.7-10　　人口統計学的及び他の基準値の特性 R788-1301 試験～頻度

Period I

		R788		Placebo		Overall	
Parameter	Category	N	%	N	%	N	%
N		22	---	12	---	34	---
Sex	Male	4	18.2	4	33.3	8	23.5
	Female	18	81.8	8	66.7	26	76.5
Age	<65 years old	12	54.5	7	58.3	19	55.9
	>=65 years old	10	45.5	5	41.7	15	44.1
Time Since ITP Diagnosis	<3 years	5	22.7	1	8.3	6	17.6
	>=3 years	17	77.3	11	91.7	28	82.4
Splenectomy	Yes	5	22.7	2	16.7	7	20.6
	No	17	77.3	10	83.3	27	79.4
Time Since Splenectomy	<6 months	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=6 months	5	22.7	2	16.7	7	20.6
Prior ITP Medications*	None	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	Corticosteroids	21	95.5	12	100.0	33	97.1
	Rituximab	1	4.5	4	33.3	5	14.7
	Thrombopoietin Receptor Agonists	11	50.0	7	58.3	18	52.9
	Intravenous Immunoglobulin	8	36.4	4	33.3	12	35.3
	Immunosuppressants	3	13.6	1	8.3	4	11.8
	Other	2	9.1	3	25.0	5	14.7
Number of Unique Prior ITP Medications (Categories)	1	8	36.4	2	16.7	10	29.4
	2	7	31.8	6	50.0	13	38.2
	3	5	22.7	2	16.7	7	20.6
	>=4	2	9.1	2	16.7	4	11.8
Number of Unique Prior ITP Medications (Drugs)	1	7	31.8	2	16.7	9	26.5
	2	7	31.8	4	33.3	11	32.4
	3	4	18.2	3	25.0	7	20.6
	4	2	9.1	1	8.3	3	8.8
	5	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=6	2	9.1	2	16.7	4	11.8
Line of Therapy	2	10	45.5	4	33.3	14	41.2
	>=3	12	54.5	8	66.7	20	58.8
Platelet (/uL)	<15000	10	45.5	5	41.7	15	44.1
	15000<= <30000	12	54.5	7	58.3	19	55.9
	30000<= <35000	0	0.0	0	0.0	0	0.0
	>=35000	0	0.0	0	0.0	0	0.0

*Some subjects used more than two ITP medications
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.1.3.1)

表 2.7.3.7-11　　人口統計学的及び他の基準値の特性 R788-1301 試験～要約統計量

Period I

Parameter	Group	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Age (years)	R788	22	59.6	15.4	25	50	61	73	81
	Placebo	12	60.8	15.4	31	50	64	74	76
	Overall	34	60.0	15.2	25	50	63	74	81
Height (cm)	R788	22	157.05	5.88	148.3	151.9	157.5	161.1	172.8
	Placebo	12	159.73	12.82	139.2	148.6	158.8	170.5	178.3
	Overall	34	158.00	8.86	139.2	151.5	157.8	161.4	178.3
Weight (kg)	R788	22	58.35	10.26	41.2	50.6	56.3	66.2	77.1
	Placebo	12	67.88	20.38	40.1	60.4	62.4	77.4	116.6
	Overall	34	61.71	15.06	40.1	52.5	60.6	66.5	116.6
BMI (kg/m^2)	R788	22	23.712	4.332	17.80	19.62	22.74	26.71	33.97
	Placebo	12	26.197	5.031	17.82	23.02	25.82	29.04	36.68
	Overall	34	24.589	4.673	17.80	21.46	23.58	28.14	36.68
Time Since ITP Diagnosis (years)	R788	22	15.9	13.5	1	4	12	27	41
	Placebo	12	12.3	10.2	1	4	12	17	38
	Overall	34	14.7	12.4	1	4	12	19	41
Time Since Splenectomy (months)	R788	5	285.2	135.1	107	179	336	396	408
	Placebo	2	246.5	171.8	125	125	247	368	368
	Overall	7	274.1	132.1	107	125	336	396	408
Number of Unique Prior ITP Medications (Categories)	R788	22	2.1	1.1	1	1	2	3	5
	Placebo	12	2.6	1.5	1	2	2	3	6
	Overall	34	2.3	1.3	1	1	2	3	6
Number of Unique Prior ITP Medications (Drugs)	R788	22	2.5	1.6	1	1	2	3	7
	Placebo	12	3.3	2.6	1	2	3	4	10
	Overall	34	2.8	2.0	1	1	2	3	10
Line of Therapy	R788	22	3.2	1.4	2	2	3	4	7
	Placebo	12	3.8	2.2	2	2	3	4	9
	Overall	34	3.4	1.7	2	2	3	4	9
Platelet (/uL)	R788	22	16400	8800	3000	8000	19000	24000	28000
	Placebo	12	14300	9900	1000	5000	18000	23000	27000
	Overall	34	15700	9100	1000	7000	18000	24000	28000

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.1.1.3.2)

表 2.7.3.7-12　人口統計学的及び他の基準値の特性 C788-047 及び C788-048 試験の統合解析

	Randomized Studies		
	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)	All Subjects (N=150)
Age at Baseline (years)			
n	49	101	150
Mean	51.4	53.2	52.6
Median	53.0	54.0	53.5
Q1, Q3	40.0, 63.0	42.0, 66.0	41.0, 66.0
SD	16.2	17.0	16.7
Min, Max	20, 78	20, 88	20, 88
<65 years	38 (77.6%)	73 (72.3%)	111 (74.0%)
>=65 years	11 (22.4%)	28 (27.7%)	39 (26.0%)
<75 years	45 (91.8%)	90 (89.1%)	135 (90.0%)
>=75 years	4 (8.2%)	11 (10.9%)	15 (10.0%)
Gender			
Male	19 (38.8%)	40 (39.6%)	59 (39.3%)
Female	30 (61.2%)	61 (60.4%)	91 (60.7%)
Ethnicity			
Hispanic or Latino	1 (2.0%)	3 (3.0%)	4 (2.7%)
Not Hispanic or Latino	48 (98.0%)	98 (97.0%)	146 (97.3%)
Race			
White	45 (91.8%)	94 (93.1%)	139 (92.7%)
Non-White	4 (8.2%)	7 (6.9%)	11 (7.3%)
Asian	2 (4.1%)	3 (3.0%)	5 (3.3%)
Black or African American	2 (4.1%)	2 (2.0%)	4 (2.7%)
Other	0 (0.0%)	2 (2.0%)	2 (1.3%)
Height (cm)			
n	49	98	147
Mean	168.85	168.28	168.47
Median	168.00	168.00	168.00
Q1, Q3	160.00, 178.00	161.00, 174.00	160.00, 176.00
SD	10.83	10.41	10.52
Min, Max	147.9, 194.0	143.3, 190.0	143.3, 194.0
Weight at Baseline (kg)			
n	49	98	147
Mean	83.96	79.06	80.69
Median	83.00	78.00	79.60
Q1, Q3	71.00, 92.00	63.70, 89.30	65.00, 90.80
SD	24.09	21.34	22.33
Min, Max	45.0, 204.1	47.2, 163.2	45.0, 204.1
Body Mass Index at Baseline (kg/m^2)			
n	49	97	146
Mean	29.69	27.74	28.39
Median	27.89	26.54	26.71
Q1, Q3	24.39, 31.79	24.00, 30.45	24.00, 31.46
SD	9.12	6.96	7.77
Min, Max	16.9, 72.7	17.3, 63.8	16.9, 72.7
Platelet Count at Baseline (/uL)			
n	49	101	150
Mean	19818	16052	17283
Median	17000	15000	16000
Q1, Q3	7000, 26000	8000, 23000	7000, 25000
SD	22651.8	10368.4	15510.8
Min, Max	1000, 156000	1000, 51000	1000, 156000
<15000/uL	21 (42.9%)	47 (46.5%)	68 (45.3%)
>=15000/uL	28 (57.1%)	54 (53.5%)	82 (54.7%)
Type of ITP			
Persistent	4 (8.2%)	6 (5.9%)	10 (6.7%)
Chronic	45 (91.8%)	95 (94.1%)	140 (93.3%)
Currently on ITP Therapy			
Yes	21 (42.9%)	49 (48.5%)	70 (46.7%)
No	28 (57.1%)	52 (51.5%)	80 (53.3%)
Time Since ITP Diagnosis (years)			
n	49	101	150
Mean	9.69	12.75	11.75

	Randomized Studies		
Median	7.80	8.70	8.45
Q1, Q3	2.50, 14.70	3.00, 16.10	2.80, 15.90
SD	8.80	13.36	12.11
Min, Max	0.4, 45.0	0.3, 53.0	0.3, 53.0
<3 years	14 (28.6%)	25 (24.8%)	39 (26.0%)
>=3 years	35 (71.4%)	76 (75.2%)	111 (74.0%)
Splenectomy			
Yes	19 (38.8%)	34 (33.7%)	53 (35.3%)
No	30 (61.2%)	67 (66.3%)	97 (64.7%)
Time Since Splenectomy (months)			
n	19	34	53
Mean	133.25	229.31	194.87
Median	113.70	186.60	159.37
Q1, Q3	61.63, 174.93	88.53, 313.47	80.50, 293.63
SD	104.06	181.12	163.49
Min, Max	2.3, 474.5	15.6, 633.5	2.3, 633.5
<6 Months	1 (2.0%)	0 (0.0%)	1 (0.7%)
>=6 Months	18 (36.7%)	34 (33.7%)	52 (34.7%)
Number of Unique Prior ITP Medications (1)			
n	49	101	150
Mean	4.2	3.9	4.0
Median	3.0	3.0	3.0
Q1, Q3	2.0, 7.0	2.0, 5.0	2.0, 6.0
SD	2.7	2.4	2.5
Min, Max	1, 10	1, 13	1, 13
Prior ITP Medication Category			
Corticosteroids			
Yes	47 (95.9%)	94 (93.1%)	141 (94.0%)
No	2 (4.1%)	7 (6.9%)	9 (6.0%)
Rituximab			
Yes	14 (28.6%)	34 (33.7%)	48 (32.0%)
No	35 (71.4%)	67 (66.3%)	102 (68.0%)
Thrombopoietin Medication			
Yes	25 (51.0%)	46 (45.5%)	71 (47.3%)
No	24 (49.0%)	55 (54.5%)	79 (52.7%)
Intravenous Immunoglobulin			
Yes	27 (55.1%)	52 (51.5%)	79 (52.7%)
No	22 (44.9%)	49 (48.5%)	71 (47.3%)
Immunosuppressants			
Yes	22 (44.9%)	44 (43.6%)	66 (44.0%)
No	27 (55.1%)	57 (56.4%)	84 (56.0%)
Other			
Yes	13 (26.5%)	33 (32.7%)	46 (30.7%)
No	36 (73.5%)	68 (67.3%)	104 (69.3%)
Number of Prior ITP Medications (1)			
n	49	101	150
Mean	6.8	5.7	6.0
Median	5.0	4.0	5.0
Q1, Q3	3.0, 9.0	3.0, 7.0	3.0, 8.0
SD	6.8	4.7	5.5
Min, Max	1, 41	1, 31	1, 41
Number of Prior ITP Medication Category (1)			
n	49	101	150
Mean	3.0	3.0	3.0
Median	3.0	3.0	3.0
Q1, Q3	2.0, 4.0	2.0, 4.0	2.0, 4.0
SD	1.5	1.5	1.5
Min, Max	1, 6	1, 6	1, 6

N = Number of subjects in the Placebo-Controlled Efficacy Population
(1) Not including splenectomy
(Source: 5.3.5.3.1, Table 2.1.1)

表 2.7.3.7-13　　中止の有無及び中止理由 R788-1301 試験（R788 投与期）

R788 Treatment Period

		R788	
Parameter	Category	N	%
All subjects exposed to R788	---	27	---
R788 Treatment Period completion	Completed	2	7.4
	Ongoing	16	59.3
	Discontinued	9	33.3
Reason for discontinuation	Adverse event	4	14.8
	Lack of efficacy	5	18.5
	Withdrawal by subject	0	0.0
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0

Six subjects who received placebo treatment in Period I and who were ongoing R788 treatment in Period II at the cutoff date were excluded from the evaluation of the R788 Treatment Period.
(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.3.1.1.1)

表 2.7.3.7-14　　中止の有無及び中止理由 R788-1301（第 II 期）

		R788-R788		P-R788	
Parameter	Category	N	%	N	%
Subjects with transition to Period II	---	9	---	11	---
Period I	Completed	0	0.0	4	36.4
	Early transitioned	9	100.0	7	63.6
Period II completion	Completed	4	44.4	11	100.0
	Discontinued	5	55.6	0	0.0
Reason for discontinuation	Adverse event	1	11.1	0	0.0
	Lack of efficacy	4	44.4	0	0.0
	Withdrawal by subject	0	0.0	0	0.0
	Protocol deviation	0	0.0	0	0.0
	Other	0	0.0	0	0.0

(Source: 5.3.5.1.1, Table 14.5.1.1.1)

表 2.7.3.7-15　　中止の有無及び中止理由 R788-1301（第 III 期）

Period III

		R788	
Parameter	Category	N	%
Subjects with transition to period III	---	22	---
Period III completion	Ongoing	21	95.5
	Discontinued	1	4.5
Reason for discontinuation	Adverse event	0	0.0
	Lack of efficacy	0	0.0
	Withdrawal by subject	1	4.5
	Protocol deviation	0	0.0
	Other	0	0.0

(Soruece: 5.3.5.1.1, Table 14.7.1.1.1)

表 2.7.3.7-16　　救済薬の使用状況 R788-1301 試験

	R788-1301*	
	R788	プラセボ
N	22	12
Rescue Medications		
Immunoglobulin	1（4.5%）	3（25.0%）
Corticosteroids	3（13.6%）	1（8.3%）
Platelet transfusions	2（9.1%）	1（8.3%）
Subjects Requiring Rescue Medications		
Yes	4（18.2%）	4（33.3%）
No	18（81.8%）	8（66.7%）
Number of Times Rescue Received		
0	18（81.8%）	8（66.7%）
1	1（4.5%）	2（16.7%）

	R788-1301*	
2	1（4.5%）	1（8.3%）
3	0（0.0%）	0（0.0%）
4	1（4.5%）	0（0.0%）
5	0（0.0%）	0（0.0%）
6	0（0.0%）	0（0.0%）
7	1（4.5%）	0（0.0%）
8	0（0.0%）	0（0.0%）
9	0（0.0%）	0（0.0%）
10	0（0.0%）	0（0.0%）
11	0（0.0%）	0（0.0%）
12	0（0.0%）	1（8.3%）

*血小板数上昇を目的として使用した救済薬の使用状況
(Source: 1.13.3-4, C-04 表 31)

表 2.7.3.7-17　　血小板数の推移 R788-1301 試験

Period I
Parameter: Platelets (/uL)

Group	Week	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
R788	Screening A	22	19500	8800	3000	12000	21000	25000	34000
	Screening B	22	18800	8300	5000	10000	21000	25000	32000
	Day 1	22	16400	8800	3000	8000	19000	24000	28000
	Week 2	22	47900	36800	6000	25000	34000	58000	131000
	Week 4	22	32000	28600	4000	11000	26000	42000	116000
	Week 6	20	28400	22400	2000	10000	24000	36000	76000
	Week 8	18	39300	39700	5000	9000	22000	72000	109000
	Week 10	18	38700	30800	3000	16000	30000	64000	109000
	Week 12	18	48600	40200	4000	15000	36000	70000	126000
	Week 14	15	58900	45200	3000	25000	31000	104000	149000
	Week 16	10	104700	86000	6000	73000	81000	121000	308000
	Week 18	10	99900	59100	12000	65000	97000	151000	202000
	Week 20	10	92100	64000	11000	52000	85000	106000	212000
	Week 22	10	102400	58000	14000	61000	109000	120000	231000
	Week 24	10	93300	63000	8000	66000	88000	111000	235000
Placebo	Screening A	12	16200	9600	1000	9000	17000	25000	29000
	Screening B	12	17500	10600	1000	7000	22000	26000	31000
	Day 1	12	14300	9900	1000	5000	18000	23000	27000
	Week 2	11	14700	8800	1000	7000	18000	22000	27000
	Week 4	9	16200	9800	1000	9000	17000	23000	30000
	Week 6	9	15700	9900	1000	9000	15000	24000	29000
	Week 8	10	14700	9100	1000	8000	14000	25000	27000
	Week 10	9	17100	9500	1000	10000	18000	21000	33000
	Week 12	8	15600	10400	1000	8000	15000	26000	29000
	Week 14	3	27300	3500	24000	24000	27000	31000	31000
	Week 16	4	28500	2600	26000	27000	28000	31000	32000
	Week 18	4	28300	10200	21000	22000	25000	35000	43000
	Week 20	3	32300	8700	25000	25000	30000	42000	42000
	Week 22	4	28800	7100	19000	24000	30000	34000	36000
	Week 24	4	25000	3600	22000	22000	25000	28000	29000

(Sourse: 5.3.5.1.1, Table 14.1.3.1.8)

表 2.7.3.7-18　　血小板数の推移 C788-047 及び C788-048 試験の統合解析

	Randomized Studies		
	Placebo (N=49)	Fostamatinib (N=101)	All Subjects (N=150)
Baseline			
n	49	101	150
Mean	19818	16052	17283
Median	17000	15000	16000
Q1, Q3	7000, 26000	8000, 23000	7000, 25000
SD	22651.8	10368.4	15510.8
Min, Max	1000, 156000	1000, 51000	1000, 156000
Median Across Post-Baseline Visits			
n	45	95	140
Mean	25953	39492	35140
Median	17500	29500	25500
Q1, Q3	9000, 32500	11500, 49000	10250, 38500
SD	32376.1	39922.4	38077.5
Min, Max	2000, 163500	2000, 254500	2000, 254500
>=50000/uL	3/49 (6.1%)	22/101 (21.8%)	25/150 (16.7%)
Increase >=20000/uL	4/49 (8.2%)	30/101 (29.7%)	34/150 (22.7%)
Week 2			
n	43	86	129
Mean	39460	44936	43111
Median	17000	34000	26000
Q1, Q3	8000, 27000	14000, 52000	11000, 48000
SD	91366.8	46319.2	64580.1
Min, Max	1000, 463000	2000, 254000	1000, 463000
>=50000/uL	4/49 (8.2%)	26/101 (25.7%)	30/150 (20.0%)
Increase >=20000/uL	5/49 (10.2%)	36/101 (35.6%)	41/150 (27.3%)
Week 4			
n	41	86	127
Mean	19695	31124	27435
Median	16000	24000	23000
Q1, Q3	8000, 31000	11000, 34000	9000, 34000
SD	13257.8	31294.9	27299.7
Min, Max	2000, 49000	2000, 166000	2000, 166000
>=50000/uL	0/48 (0.0%)	13/97 (13.4%)	13/145 (9.0%)
Increase >=20000/uL	4/48 (8.3%)	19/97 (19.6%)	23/145 (15.9%)
Week 6			
n	35	81	116
Mean	46551	40114	42056
Median	21000	29000	25500
Q1, Q3	9000, 34000	16000, 48000	11500, 43500
SD	106671.9	38888.6	66521.1
Min, Max	2000, 601000	2000, 191000	2000, 601000
>=50000/uL	4/45 (8.9%)	20/96 (20.8%)	24/141 (17.0%)
Increase >=20000/uL	6/45 (13.3%)	28/96 (29.2%)	34/141 (24.1%)
Week 8			
n	31	80	111
Mean	25655	41778	37275
Median	21000	34000	28000
Q1, Q3	7000, 31000	13500, 54000	12000, 44000
SD	34990.7	42033.2	40688.9
Min, Max	2000, 203000	2000, 234000	2000, 234000
>=50000/uL	1/43 (2.3%)	21/96 (21.9%)	22/139 (15.8%)
Increase >=20000/uL	1/43 (2.3%)	28/96 (29.2%)	29/139 (20.9%)
Week 10			
n	33	77	110
Mean	35324	42136	40093
Median	23000	33000	28000
Q1, Q3	11000, 35000	12000, 59000	12000, 51000
SD	60654.9	39055.7	46405.4
Min, Max	2000, 351000	2000, 186000	2000, 351000
>=50000/uL	3/44 (6.8%)	25/92 (27.2%)	28/136 (20.6%)
Increase >=20000/uL	6/44 (13.6%)	33/92 (35.9%)	39/136 (28.7%)
Week 12			
n	32	79	111

	Randomized Studies		
Mean	25628	41487	36915
Median	14000	30000	26000
Q1, Q3	9500, 31050	10000, 53000	10000, 46000
SD	33020.3	43464.0	41217.8
Min, Max	2000, 188000	1000, 246000	1000, 246000
>=50000/uL	3/44 (6.8%)	21/90 (23.3%)	24/134 (17.9%)
Increase >=20000/uL	4/44 (9.1%)	27/90 (30.0%)	31/134 (23.1%)
Week 14			
n	11	38	49
Mean	45455	72600	66506
Median	32000	64500	52000
Q1, Q3	23000, 53000	30000, 102000	30000, 89000
SD	45983.4	58714.7	56823.1
Min, Max	4000, 176000	2000, 255000	2000, 255000
>=50000/uL	3/12 (25.0%)	22/40 (55.0%)	25/52 (48.1%)
Increase >=20000/uL	4/12 (33.3%)	23/40 (57.5%)	27/52 (51.9%)
Week 16			
n	6	34	40
Mean	23833	74765	67125
Median	21000	57500	50500
Q1, Q3	16000, 40000	31000, 101000	24500, 93000
SD	14048.7	60285.2	58649.0
Min, Max	5000, 40000	2000, 289000	2000, 289000
>=50000/uL	0/9 (0.0%)	21/36 (58.3%)	21/45 (46.7%)
Increase >=20000/uL	0/9 (0.0%)	24/36 (66.7%)	24/45 (53.3%)
Week 18			
n	3	31	34
Mean	186333	85516	94412
Median	213000	74000	74500
Q1, Q3	38000, 308000	30000, 131000	35000, 132000
SD	136961.1	65462.9	76649.6
Min, Max	38000, 308000	2000, 291000	2000, 308000
>=50000/uL	2/5 (40.0%)	21/34 (61.8%)	23/39 (59.0%)
Increase >=20000/uL	2/5 (40.0%)	24/34 (70.6%)	26/39 (66.7%)
Week 20			
n	4	27	31
Mean	70500	87296	85129
Median	52000	77000	69000
Q1, Q3	27000, 114000	36000, 130000	36000, 130000
SD	67574.7	67351.4	66489.0
Min, Max	11000, 167000	1000, 314000	1000, 314000
>=50000/uL	2/6 (33.3%)	16/29 (55.2%)	18/35 (51.4%)
Increase >=20000/uL	2/6 (33.3%)	20/29 (69.0%)	22/35 (62.9%)
Week 22			
n	2	24	26
Mean	67500	98958	96538
Median	67500	93000	93000
Q1, Q3	2000, 133000	38000, 128500	36000, 133000
SD	92631.0	76941.8	76568.5
Min, Max	2000, 133000	1000, 337000	1000, 337000
>=50000/uL	1/4 (25.0%)	17/26 (65.4%)	18/30 (60.0%)
Increase >=20000/uL	1/4 (25.0%)	18/26 (69.2%)	19/30 (63.3%)
Week 24			
n	3	24	27
Mean	124667	90083	93926
Median	82000	82000	82000
Q1, Q3	44000, 248000	33500, 116500	37000, 123000
SD	108486.6	79177.8	81078.7
Min, Max	44000, 248000	1000, 367000	1000, 367000
>=50000/uL	2/3 (66.7%)	15/25 (60.0%)	17/28 (60.7%)
Increase >=20000/uL	2/3 (66.7%)	16/25 (64.0%)	18/28 (64.3%)
Week 26			
n	0	9	9
Mean		30756	30756
Median		20000	20000
Q1, Q3		6800, 38000	6800, 38000
SD		34549.1	34549.1

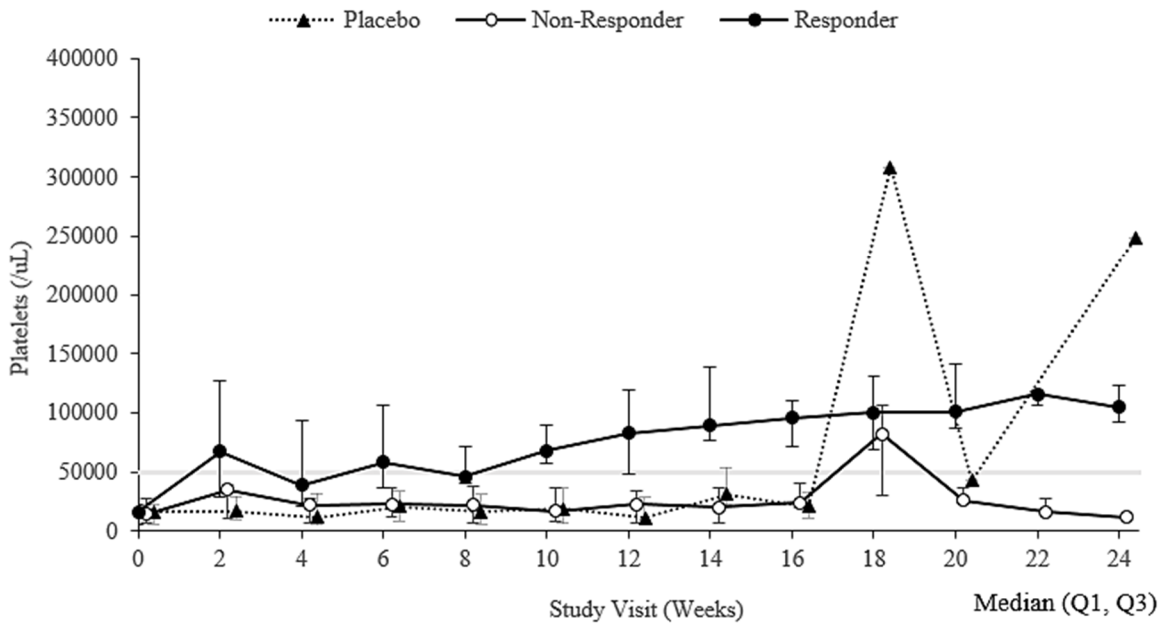
	Randomized Studies		
Min, Max		5000, 114000	5000, 114000
>=50000/uL	0/0 (---)	1/10 (10.0%)	1/10 (10.0%)
Increase >=20000/uL	0/0 (---)	2/10 (20.0%)	2/10 (20.0%)

N = Number of subjects in the Placebo-Controlled Efficacy Population
Note: For post-baseline visits, platelet counts taken within 28 days after rescue medication were excluded from the summary statistics but were included in the denominator of the response analysis as not achieving the specific response. For Median Across All Visits, subjects whose post-baseline platelet counts within 28 days after rescue medication were not included in the summary statistics, but they were included in the denominator of the response analysis as not achieving the specific response.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 5.1.1)

表 2.7.3.7-19　　救済薬の使用状況 C788-047、C788-048 試験

	C788-047		C788-048	
	R788 (N=51)	Placebo (N=25)	R788 (N=50)	Placebo (N=24)
Rescue Medications				
Immunoglobulin	15 例（29.4%）	7 例（28.0%）	6 例（12.0%）	6 例（25.0%）
Corticosteroids	8 例（15.7%）	8 例（32.0%）	3 例（6.0%）	4 例（16.7%）
Platelet transfusions	2 例（3.9%）	1 例（4.0%）	0 例（0.0%）	1 例（4.2%）
Subjects Requiring Rescue Medications				
Yes	21 例（41.2%）	13 例（52.0%）	9 例（18.0%）	9 例（37.5%）
No	30 例（58.8%）	12 例（48.0%）	41 例（82.0%）	15 例（62.5%）
Number of Times Rescue Received				
0	30 例（58.8%）	12 例（48.0%）	41 例（82.0%）	15 例（62.5%）
1	10 例（19.6%）	2 例（8.0%）	5 例（10.0%）	6 例（25.0%）
2	5 例（9.8%）	9 例（36.0%）	2 例（4.0%）	1 例（4.2%）
3	4 例（7.8%）	2 例（8.0%）	2 例（4.0%）	1 例（4.2%）
4	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）
5	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）
6	1 例（2.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）
7	1 例（2.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）
8	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）
9	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	0 例（0.0%）	1 例（4.2%）
10	–	–	–	–
11	–	–	–	–
12	–	–	–	–

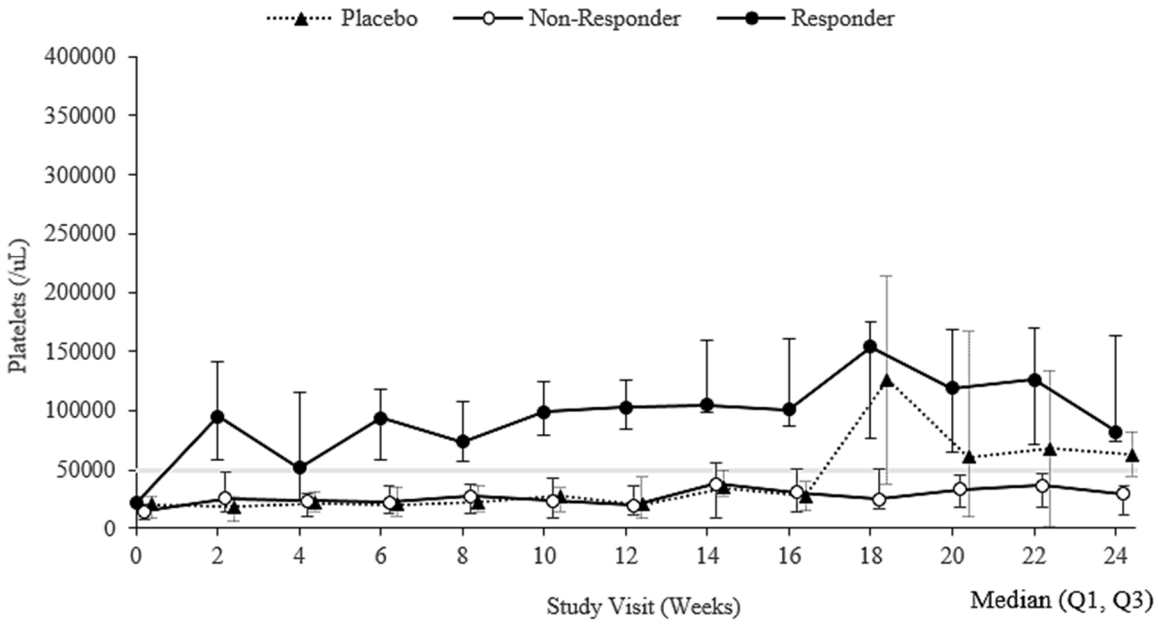
(Source: 1.13.3-4, C-04 表 31)



Week	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Responder	9	7	8	8	9	8	8	9	9	9	9	9	9
Non-Responder	42	33	33	28	29	25	25	5	3	3	3	3	2
Placebo	25	21	20	19	16	16	17	7	4	1	1	0	1

The R788 group was stratified by Stable Platelet Response Responder and Non-Responder.
(Source: 1.13.3-6, C-01 図 2)

図 2.7.3.7-1　　血小板数の推移 C788-047 試験



Week	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Responder	9	8	8	9	9	9	9	9	9	8	8	8	8
Non-Responder	41	38	37	36	33	35	37	15	13	11	7	4	5
Placebo	24	22	21	16	15	17	15	4	2	2	3	2	2

The R788 group was stratified by Stable Platelet Response Responder and Non-Responder.
(Source: 1.13.3-6, C-01 図 3)

図 2.7.3.7-2　　血小板数の推移 C788-048 試験

表 2.7.3.7-20　　重篤又は中等度以上の出血関連有害事象の発現割合 C788-047 試験

Bleeding Events	Fostamatinib				Placebo (N=25)
	Stable Platelet Responder (N=9)	Only Overall Platelet Responder (N=10)	Overall Platelet Responder (N=19)	Overall Platelet Non-Responder (N=32)	
Moderate	1 (11.1%)	2 (20.0%)	3 (15.8%)	3 (9.4%)	4 (16.0)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (8.0)
Serious	0 (0.0%)	1 (10.0%)	1 (5.3%)	2 (6.3%)	3 (12.0)

(Source: 1.13.3-4 C-02 表 3)

表 2.7.3.7-21　　重篤又は中等度以上の出血関連有害事象の発現割合 C788-048 試験

Bleeding Events	Fostamatinib				Placebo (N=24)
	Stable Platelet Responder (N=9)	Only Overall Platelet Responder (N=15)	Overall Platelet Responder (N=24)	Overall Platelet Non-Responder (N=26)	
Moderate	0 (0.0%)	1 (6.7%)	1 (4.2%)	3 (11.5%)	2 (8.3%)
Severe	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (3.8%)	1 (4.2%)
Serious	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (7.7%)	2 (8.3%)

(Source: 1.13.3-4 C-02 表 4)

表 2.7.3.7-22　　出血関連有害事象の発現割合及び救済薬の使用状況

		C788-047						C788-048						R788-1301					
		レスポンダー N=9		ノン レスポンダー N=42		プラセボ N=25		レスポンダー N=9		ノン レスポンダー N=41		プラセボ N=24		レスポンダー N=8		ノン レスポンダー N=14		プラセボ N=12	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%
出血関連有害事象		5	55.6	15	35.7	7	28.0	1	11.1	8	19.5	10	41.7	1	12.5	2	14.3	2	16.7
重篤な出血関連有害事象		0	0.0	3	7.1	3	12.0	0	0.0	2	4.9	2	8.3	0	0.0	0	0.0	1	8.3
重症度別の出血関連有害事象	軽度	4	44.4	12	28.6	4	16.0	1	11.1	6	14.6	7	29.2	0	0.0	2	14.3	1	8.3
	中等度	1	11.1	5	11.9	4	16.0	0	0.0	4	9.8	2	8.3	1	12.5	0	0.0	1	8.3
	高度	0	0.0	0	0.0	2	8.0	0	0.0	1	2.4	1	4.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
治験薬の休薬、投与中止又は減量に至った出血関連有害事象		1	11.1	0	0.0	2	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
IBLS に基づくグレード 2 の出血		3	33.3	20	47.6	11	44.0	0	0.0	5	12.2	3	12.5	1	12.5	2	14.3	2	16.7
WHO bleeding scale に基づくグレード 2 以上の出血		3	33.3	18	42.9	9	36.0	1	11.1	4	9.8	2	8.3	---	---	---	---	---	---
救済薬の使用状況		2	22.2	19	45.2	13	52.0	1	11.1	8	19.5	9	37.5	1	12.5	3	21.4	4	33.3

(Source: 1.13.3-4, C-05 表 32)

表 2.7.3.7-23　　救済薬を使用した被験者の割合 C788-047 試験

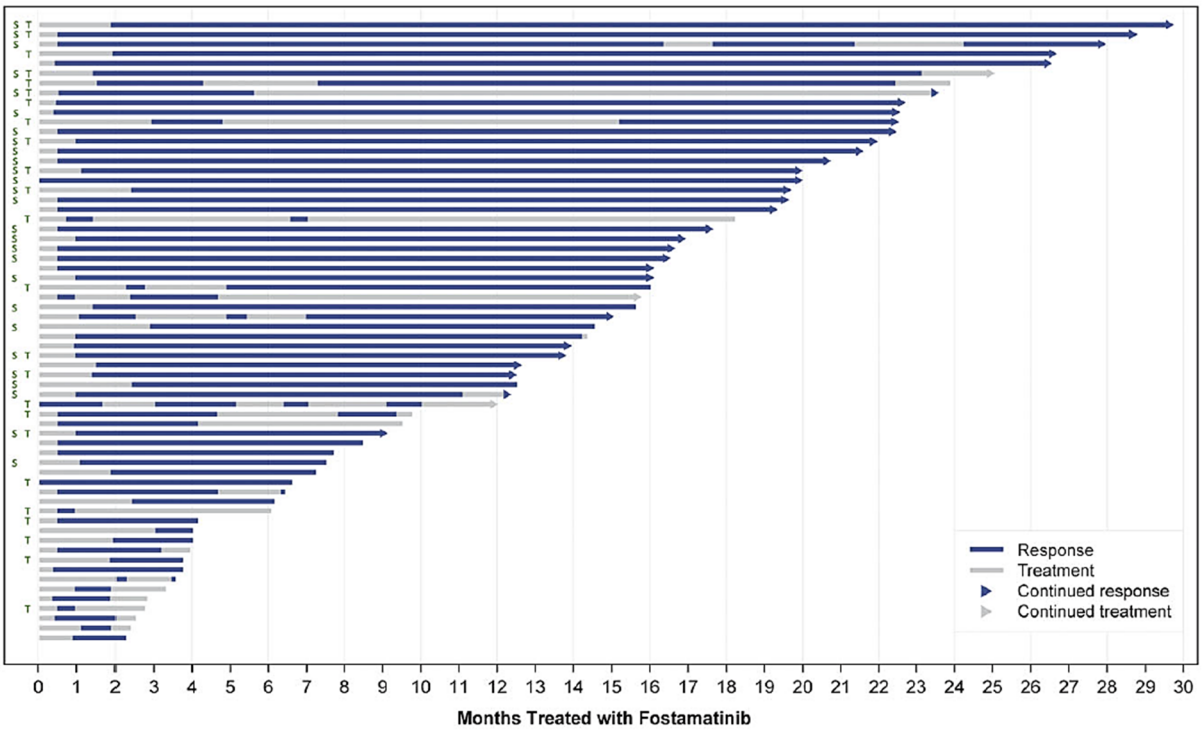
Parameter	Fostamatinib				Placebo (N=25)
	Stable Platelet Responder (N=9)	Only Overall Platelet Responder (N=10)	Overall Platelet Responder (N=19)	Overall Platelet Non-Responder (N=32)	
Subjects Requiring Rescue Medications					
Yes, n(%)	2 (22.2%)	3 (30.0%)	5 (26.3%)	16 (50.0%)	13 (52.0%)

(Source: 1.13.3-4, C-02 表 5)

表 2.7.3.7-24　　救済薬を使用した被験者の割合 C788-048 試験

Parameter	Fostamatinib				Placebo (N=24)
	Stable Platelet Responder (N=9)	Only Overall Platelet Responder (N=15)	Overall Platelet Responder (N=24)	Overall Platelet Non-Responder (N=26)	
Subjects Requiring Rescue Medications					
Yes, n(%)	1 (11.1%)	1 (6.7%)	2 (8.3%)	7 (26.9%)	9 (37.5%)

(Source: 1.13.3-4, C-02 表 6)



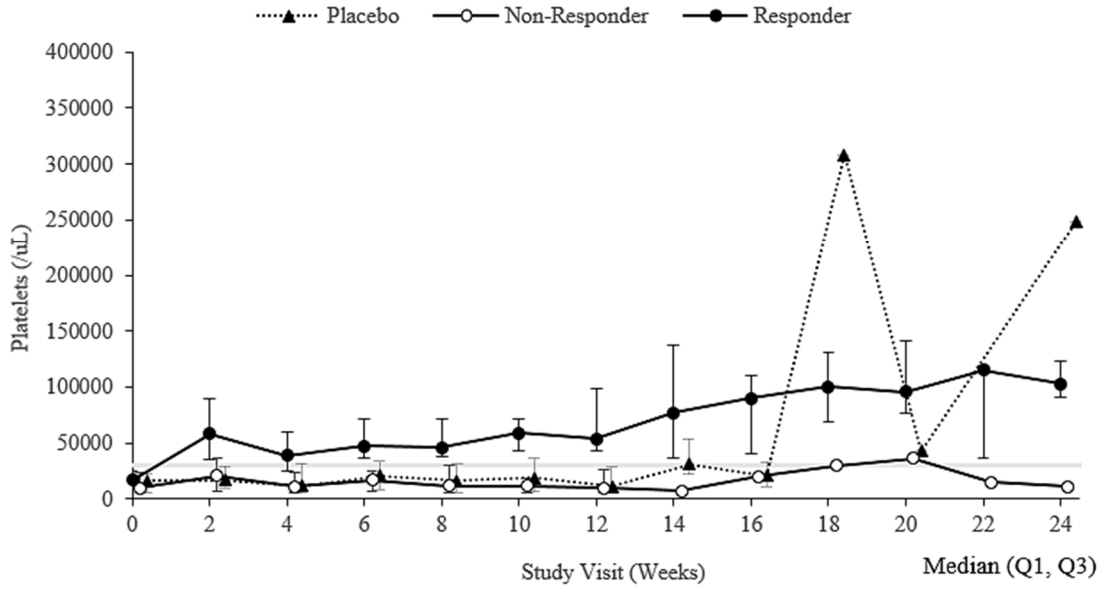
S: Stable response 達成例（C788-047 及び C788-048 試験から R788 を投与開始した患者では「Week 14 から Week 24 までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上を達成した患者」、C788-049 試験から R788 を投与開始した患者では「R788 投与開始 12 週間以内に少なくとも 1 回の来院で血小板数が 50000/μL 以上であり、1 ヵ月毎の 3 回の来院のうち連続した 2 回の来院で血小板数が 50000/μL 以上を達成した患者」）

T: TPO 受容体作動薬の無効例

* 血小板反応期間の終了は、少なくとも 4 週間離れた 2 回の来院で血小板数 30000/μL 未満、又は救済薬の使用日とする

(Source: 1.13.3-6, C-01 図 1)

図 2.7.3.7-3　　Overall response のレスポンダーにおける血小板反応期間
C788-047、C788-048 及び C788-049 試験の統合解析

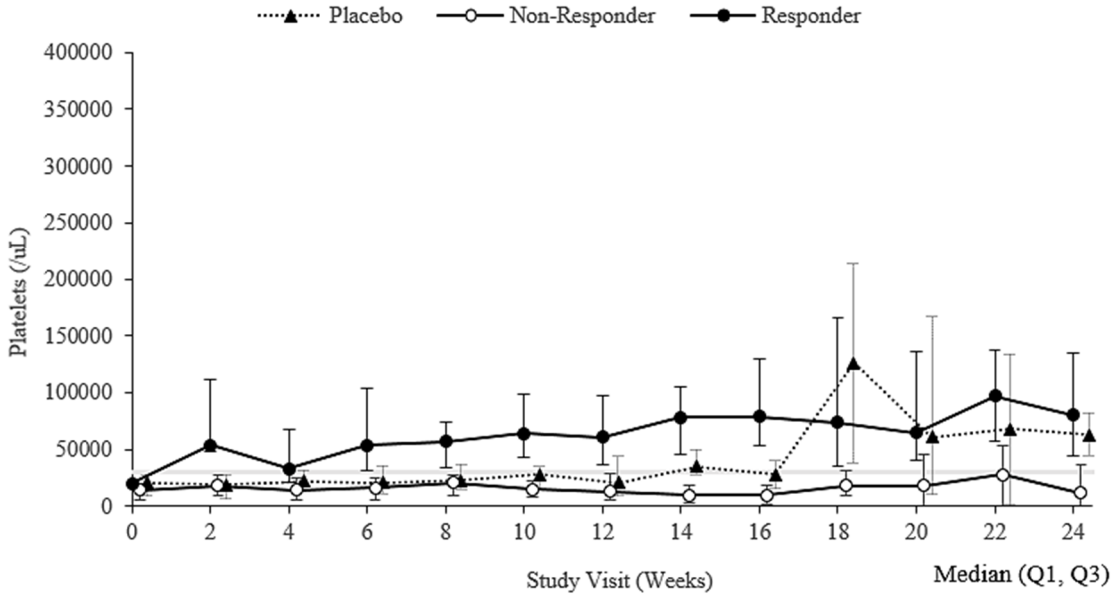


Number of subjects

Week	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Responder	19	16	18	16	17	15	14	13	11	11	11	11	10
Non-Responder	32	24	23	20	21	18	19	1	1	1	1	1	1
Placebo	25	21	20	19	16	16	17	7	4	1	1	0	1

The R788 group was stratified by Overall Response Responder and Non-Responder.
(Source: 1.13.3-6, C-01 図 4)

図 2.7.3.7-4　　血小板数の推移 C788-047 試験



Number of subjects

Week	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Responder	24	22	23	24	23	23	23	18	16	15	12	10	10
Non-Responder	26	24	22	21	19	21	23	6	6	4	3	2	3
Placebo	24	22	21	16	15	17	15	4	2	2	3	2	2

The R788 group was stratified by Overall Response Responder and Non-Responder.
(Source: 1.13.3-6, C-01 図 5)

図 2.7.3.7-5　　血小板数の推移 C788-048 試験

表 2.7.3.7-25　　出血関連有害事象等の発現状況 C788-047、C788-048、R788-1301 試験

		C788-047			C788-048			R788-1301（第 I 期）		
		本薬群		プラセボ群 (N=25)	本薬群		プラセボ群 (N=24)	本薬群		プラセボ群 (N=12)
		レスポンダー (N=19)	ノンレスポンダー (N=32)		レスポンダー (N=24)	ノンレスポンダー (N=26)		レスポンダー (N=10)	ノンレスポンダー (N=12)	
重篤な出血関連有害事象		5.3 (1)	6.3 (2)	12.0 (3)	0 (0.0)	7.7 (2)	8.3 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	8.3 (1)
重症度	軽度	26.3 (5)	34.4 (11)	16.0 (4)	8.3 (2)	19.2 (5)	29.2 (7)	10.0 (1)	8.3 (1)	8.3 (1)
	中等度	15.8 (3)	9.4 (3)	16.0 (4)	4.2 (1)	11.5 (3)	8.3 (2)	10.0 (1)	0.0 (0)	8.3 (1)
	高度	0.0 (0)	0.0 (0)	8.0 (2)	0.0 (0)	3.8 (1)	4.2 (1)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
治験薬の休薬、投与中止又は減量に至った出血関連有害事象		5.3 (1)	0.0 (0)	8.0 (2)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
IBLS に基づくグレード 2 の出血		31.6 (6)	53.1 (17)	44.0 (11)	4.2 (1)	15.4 (4)	12.5 (3)	20.0 (2)	8.3 (1)	16.7 (2)
WHO bleeding scale に基づくグレード 2 以上の出血		26.3 (5)	50.0 (16)	36.0 (9)	4.2 (1)	15.4 (4)	8.3 (2)	−	−	−
救済薬の使用状況		26.3 (5)	50.0 (16)	52.0 (13)	8.3 (2)	26.9 (7)	37.5 (9)	20.0 (2)	16.7 (2)	33.3(4)

発現割合%（発現例数）
(Source: 1.13.3-6, C-01 表 5)

表 2.7.3.7-26　部分集団ごとの Stable platelet response の達成割合 C788-047 及び C788-048 試験の統合解析

Parameter	Randomized Studies: Placebo (N=49)	Randomized Studies: Fostamatinib (N=101)	All Subjects (N=150)
All Subjects			
Responders (1)	1.0/49 (2.1%)	18.0/101 (17.8%)	19.0/150 (12.7%)
Non-Responders	48.0/49 (97.9%)	83.0/101 (82.2%)	131.0/150 (87.3%)
Difference (95% CI) (2)		15.7 (7.3, 24.2)	
p-value (3)		0.0003	
Baseline Platelet Count<15000/uL			
Responders (1)	0.0/21 (0.1%)	6.0/47 (12.8%)	6.0/68 (8.8%)
Non-Responders	21.0/21 (99.9%)	41.0/47 (87.2%)	62.0/68 (91.2%)
Difference (95% CI) (2)		12.7 (3.0, 22.4)	
Baseline Platelet Count>=15000/uL			
Responders (1)	1.0/28 (3.6%)	12.0/54 (22.2%)	13.0/82 (15.9%)
Non-Responders	27.0/28 (96.4%)	42.0/54 (77.8%)	69.0/82 (84.1%)
Difference (95% CI) (2)		18.7 (5.6, 31.7)	
Splenectomy/ Yes			
Responders (1)	0.0/19 (0.0%)	6.0/34 (17.6%)	6.0/53 (11.3%)
Non-Responders	19.0/19 (100.0%)	28.0/34 (82.4%)	47.0/53 (88.7%)
Difference (95% CI) (2)		17.6 (4.8, 30.5)	
Splenectomy/ No			
Responders (1)	1.0/30 (3.4%)	12.0/67 (17.9%)	13.0/97 (13.4%)
Non-Responders	29.0/30 (96.6%)	55.0/67 (82.1%)	84.0/97 (86.6%)
Difference (95% CI) (2)		14.5 (3.2, 25.8)	
Subject<65 years			
Responders (1)	0.0/38 (0.0%)	14.0/73 (19.2%)	14.0/111 (12.6%)
Non-Responders	38.0/38 (100.0%)	59.0/73 (80.8%)	97.0/111 (87.4%)
Difference (95% CI) (2)		19.1 (10.0, 28.2)	
Subject>=65 years			
Responders (1)	1.0/11 (9.1%)	4.0/28 (14.3%)	5.0/39 (12.8%)
Non-Responders	10.0/11 (90.9%)	24.0/28 (85.7%)	34.0/39 (87.2%)
Difference (95% CI) (2)		5.2 (-16.2, 26.6)	
Male Subjects			
Responders (1)	1.0/19 (5.4%)	8.0/40 (20.0%)	9.0/59 (15.3%)
Non-Responders	18.0/19 (94.6%)	32.0/40 (80.0%)	50.0/59 (84.7%)
Difference (95% CI) (2)		14.6 (-1.4, 30.7)	
Female Subjects			
Responders (1)	0.0/30 (0.0%)	10.0/61 (16.4%)	10.0/91 (11.0%)
Non-Responders	30.0/30 (100.0%)	51.0/61 (83.6%)	81.0/91 (89.0%)
Difference (95% CI) (2)		16.4 (7.1, 25.7)	
ITP Disease Duration<3 years			
Responders (1)	1.0/14 (7.1%)	3.0/25 (12.0%)	4.0/39 (10.3%)
Non-Responders	13.0/14 (92.9%)	22.0/25 (88.0%)	35.0/39 (89.7%)
Difference (95% CI) (2)		4.9 (-13.7, 23.4)	
ITP Disease Duration>=3 years			
Responders (1)	0.0/35 (0.0%)	15.0/76 (19.7%)	15.0/111 (13.5%)
Non-Responders	35.0/35 (100.0%)	61.0/76 (80.3%)	96.0/111 (86.5%)
Difference (95% CI) (2)		19.7 (10.7, 28.7)	
Prior Thrombopoietin Medication/ Yes			
Responders (1)	0.0/25 (0.0%)	7.0/46 (15.2%)	7.0/71 (9.9%)
Non-Responders	25.0/25 (100.0%)	39.0/46 (84.8%)	64.0/71 (90.1%)
Difference (95% CI) (2)		15.1 (4.7, 25.6)	
Prior Thrombopoietin Medication/ No			
Responders (1)	1.0/24 (4.2%)	11.0/55 (20.0%)	12.0/79 (15.2%)
Non-Responders	23.0/24 (95.8%)	44.0/55 (80.0%)	67.0/79 (84.8%)
Difference (95% CI) (2)		15.8 (2.6, 29.1)	
Prior Rituximab/ Yes			
Responders (1)	0.0/14 (0.0%)	4.0/34 (11.7%)	4.0/48 (8.3%)
Non-Responders	14.0/14 (100.0%)	30.0/34 (88.3%)	44.0/48 (91.7%)
Difference (95% CI) (2)		11.7 (0.9, 22.6)	
Prior Rituximab/ No			
Responders (1)	1.0/35 (2.9%)	14.0/67 (20.9%)	15.0/102 (14.7%)
Non-Responders	34.0/35 (97.1%)	53.0/67 (79.1%)	87.0/102 (85.3%)
Difference (95% CI) (2)		18.0 (6.8, 29.2)	

N = Number of subjects in the Placebo-Controlled Efficacy Population

Note: Missing platelet count values were imputed using multiple imputation methods for subjects who discontinued for reasons other than lack of efficacy or adverse events.
(1) Achievement of a stable platelet response by Week 24 defined as a platelet count of at least 50000/μL on at least 4 of the last 6 scheduled visits between Weeks 14-24 without any rescue medications.
(2) 95% Confidence Interval based on normal approximation.
(3) p-value based on normal approximation to test the difference of proportions of stable responders in each treatment group is 0.
(Source: 5.3.5.3.1, Table 4.1.2)

表 2.7.3.7-27　　背景因子別の Stable platelet response の達成割合

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	6/30 (20.0)	0/15 (0.0)	8/37 (21.6)	1/19 (5.3)	7/15 (46.7)	0/7 (0.0)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	3/21 (14.3)	0/10 (0.0)	1/13 (7.7)	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	5/26 (19.2)	0/13 (0.0)	7/28 (25.0)	1/15 (6.7)	5/12 (41.7)	0/7 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	4/25 (16.0)	0/12 (0.0)	2/22 (9.1)	0/9 (0.0)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	3/16 (18.8)	0/9 (0.0)	5/20 (25.0)	0/13 (0.0)	4/11 (36.4)	0/4 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	6/35 (17.1)	0/16 (0.0)	4/30 (13.3)	1/11 (9.1)	4/11 (36.4)	0/8 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	3/8 (37.5)	0/5 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	5/14 (35.7)	0/7 (0.0)
脾摘 有	3/20 (15.0)	0/10 (0.0)	3/14 (21.4)	0/9 (0.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)
脾摘 無	6/31 (19.4)	0/15 (0.0)	6/36 (16.7)	1/15 (6.7)	7/17 (41.2)	0/10 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	4/26 (15.4)	0/15 (0.0)	3/20 (15.0)	0/10 (0.0)	3/11 (27.3)	0/7 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	5/25 (20.0)	0/10 (0.0)	6/30 (20.0)	1/14 (7.1)	5/11 (45.5)	0/5 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	1/26 (3.8)	0/11(0.0)	3/8 (37.5)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	8/25 (32.0)	0/14 (0.0)	6/42 (14.3)	1/21 (4.8)	8/21 (38.1)	0/8 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	4/36 (11.1)	0/17 (0.0)	3/23 (13.0)	0/11 (0.0)	3/11 (27.3)	0/8 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	5/15 (33.3)	0/8 (0.0)	6/27 (22.2)	1/13 (7.7)	5/11 (45.5)	0/4 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	2/22 (9.1)	0/12 (0.0)	3/22 (13.6)	0/10 (0.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	7/29 (24.1)	0/13 (0.0)	6/28 (21.4)	1/14 (7.1)	—	—
ITP 分類 慢性	9/48 (18.8)	0/22 (0.0)	8/47 (17.0)	1/23 (4.3)	—	—
ITP 分類 持続性	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	8/38 (21.1)	0/17 (0.0)	7/38 (18.4)	0/18 (0.0)	7/17 (41.2)	0/11 (0.0)
ITP の罹病期間（3 年未満）	1/13 (7.7)	0/8 (0.0)	2/12 (16.7)	1/6 (16.7)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)
年齢 65 歳以上	3/19 (15.8)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	1/4 (25.0)	4/10 (40.0)	0/5 (0.0)
年齢 65 歳未満	6/32 (18.8)	0/18 (0.0)	8/41 (19.5)	0/20 (0.0)	4/12 (33.3)	0/7 (0.0)
体重 70 kg 以上	7/26 (26.9)	0/20 (0.0)	9/36 (25.0)	1/20 (5.0)	—	—
体重 70 kg 未満	2/23 (8.7)	0/5 (0.0)	0/13 (0.0)	0/4 (0.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	3/9 (33.3)	0/10 (0.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	5/13 (38.5)	0/2 (0.0)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	5/10 (50.0)	0/4 (0.0)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	3/12 (25.0)	0/8 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 1	2/6 (33.3)	0/2 (0.0)	4/12 (33.3)	1/6 (16.7)	4/8 (50.0)	0/2 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	7/45 (15.6)	0/23 (0.0)	5/38 (13.2)	0/18 (0.0)	4/14 (28.6)	0/10 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	6/34 (17.6)	0/18 (0.0)	4/30 (13.3)	0/17 (0.0)	6/12 (50.0)	0/4 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	3/17 (17.6)	0/7 (0.0)	5/20 (25.0)	1/7 (14.3)	2/10 (20.0)	0/8 (0.0)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 8, C-04 表 22, 1.13.3-6, C-02 表 6, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-28　　背景因子別の Overall response の達成割合

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	8/22 (36.4)	2/12 (16.7)	9/22 (40.9)	1/10 (10.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	11/29 (37.9)	0/13 (0.0)	15/28 (53.6)	4/14 (28.6)	—	—
ITP 分類 慢性	16/48 (33.3)	2/22 (9.1)	22/47 (46.8)	4/23 (17.4)	—	—
ITP 分類 持続性	3/3 (100.0)	0/3 (0.0)	2/3 (66.7)	1/1 (100.0)	—	—
体重 70 kg 以上	10/26 (38.5)	1/20 (5.0)	18/36 (50.0)	4/20 (20.0)	—	—
体重 70 kg 未満	9/23 (39.1)	1/5 (20.0)	5/13 (38.5)	1/4 (25.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	5/9 (55.6)	0/10 (0.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	5/13 (38.5)	0/2 (0.0)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	1/1 (100.0)	—	—	—

(Source: 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-29　　背景因子別の血小板数 50000/μL 以上の達成割合（12 週）

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	8/30 (26.7)	0/15 (0.0)	11/37 (29.7)	3/19 (15.8)	6/15 (40.0)	0/7 (0.0)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	1/21 (4.8)	0/10 (0.0)	1/13 (7.7)	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	7/26 (26.9)	0/13 (0.0)	9/28 (32.1)	3/15 (20.0)	4/12 (33.3)	0/7 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	2/25 (8.0)	0/12 (0.0)	3/22 (13.6)	0/9 (0.0)	2/10 (20.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	3/16 (18.8)	0/9 (0.0)	7/20 (35.0)	2/13 (15.4)	3/11 (27.3)	0/4 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	6/35 (17.1)	0/16 (0.0)	5/30 (16.7)	1/11 (9.1)	3/11 (27.3)	0/8 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	2/8 (25.0)	0/5 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	4/14 (28.6)	0/7 (0.0)
脾摘 有	3/20 (15.0)	0/10 (0.0)	3/14 (21.4)	1/9 (11.1)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)
脾摘 無	6/31 (19.4)	0/15 (0.0)	9/36 (25.0)	2/15 (13.3)	6/17 (35.3)	0/10 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	4/26 (15.4)	0/15 (0.0)	3/20 (15.0)	1/10 (10.0)	2/11 (18.2)	0/7 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	5/25 (20.0)	0/10 (0.0)	9/30 (30.0)	2/14 (14.3)	4/11 (36.4)	0/5 (0.0)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	3/26 (11.5)	0/11 (0.0)	3/8 (37.5)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	6/25 (24.0)	0/14 (0.0)	9/42 (21.4)	2/21 (9.5)	6/21 (28.6)	0/8 (0.0)
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	5/36 (13.9)	0/17 (0.0)	3/23 (13.0)	2/11 (18.2)	2/11 (18.2)	0/8 (0.0)
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	4/15 (26.7)	0/8 (0.0)	9/27 (33.3)	1/13 (7.7)	4/11 (36.4)	0/4 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	4/22 (18.2)	0/12 (0.0)	5/22 (22.7)	0/10 (0.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	5/29 (17.2)	0/13 (0.0)	7/28 (25.0)	3/14 (21.4)	—	—
ITP 分類 慢性	9/48 (18.8)	0/22 (0.0)	11/47 (23.4)	2/23 (8.7)	—	—
ITP 分類 持続性	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	1/3 (33.3)	1/1 (100.0)	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	9/38 (23.7)	0/17 (0.0)	9/38 (23.7)	1/18 (5.6)	5/17 (29.4)	0/11 (0.0)
ITP の罹病期間（3 年未満）	0/13 (0.0)	0/8 (0.0)	3/12 (25.0)	2/6 (33.3)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)
年齢 65 歳以上	4/19 (21.1)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	2/4 (50.0)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
年齢 65 歳未満	5/32 (15.6)	0/18 (0.0)	11/41 (26.8)	1/20 (5.0)	3/12 (25.0)	0/7 (0.0)
体重 70 kg 以上	7/26 (26.9)	0/20 (0.0)	11/36 (30.6)	3/20 (15.0)	—	—
体重 70 kg 未満	2/23 (8.7)	0/5 (0.0)	1/13 (7.7)	0/4 (0.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	3/9 (33.3)	0/10 (0.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	3/13 (23.1)	0/2 (0.0)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	4/10 (40.0)	0/4 (0.0)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	2/12 (16.7)	0/8 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 1	1/6 (16.7)	0/2 (0.0)	4/12 (33.3)	1/6 (16.7)	3/8 (37.5)	0/2 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	8/45 (17.8)	0/23 (0.0)	8/38 (21.1)	2/18 (11.1)	3/14 (21.4)	0/10 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	6/34 (17.6)	0/18 (0.0)	5/30 (16.7)	2/17 (11.8)	4/12 (33.3)	0/4 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	3/17 (17.6)	0/7 (0.0)	7/20 (35.0)	1/7 (14.3)	2/10 (20.0)	0/8 (0.0)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 9, C-04 表 23, 1.13.3-6, C-02 表 7, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-30　　背景因子別の血小板数 50000/μL 以上の達成割合（24 週）

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	6/30 (20.0)	0/15 (0.0)	7/37 (18.9)	1/19 (5.3)	7/15 (46.7)	0/7 (0.0)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	2/21 (9.5)	1/10 (10.0)	0/13 (0.0)	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	5/26 (19.2)	0/13 (0.0)	6/28 (21.4)	1/15 (6.7)	5/12 (41.7)	0/7 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	3/25 (12.0)	1/12 (8.3)	1/22 (4.5)	0/9 (0.0)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	3/16 (18.8)	0/9 (0.0)	4/20 (20.0)	0/13 (0.0)	4/11 (36.4)	0/4 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	5/35 (14.3)	1/16 (6.3)	3/30 (10.0)	1/11 (9.1)	4/11 (36.4)	0/8 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	3/8 (37.5)	0/5 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	5/14 (35.7)	0/7 (0.0)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
脾摘 有	2/20 (10.0)	1/10 (10.0)	2/14 (14.3)	0/9 (0.0)	1/5 (20.0)	0/2 (0.0)
脾摘 無	6/31 (19.4)	0/15 (0.0)	5/36 (13.9)	1/15 (6.7)	7/17 (41.2)	0/10 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	3/26 (11.5)	1/15 (6.7)	1/20 (5.0)	0/10 (0.0)	3/11 (27.3)	0/7 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	5/25 (20.0)	0/10 (0.0)	6/30 (20.0)	1/14 (7.1)	5/11 (45.5)	0/5 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	0/26 (0.0)	1/11 (9.1)	1/8 (12.5)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	8/25 (32.0)	0/14 (0.0)	6/42 (14.3)	1/21 (4.8)	8/21 (38.1)	0/8 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	3/36 (8.3)	1/17 (5.9)	1/23 (4.3)	0/11 (0.0)	3/11 (27.3)	0/8 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	5/15 (33.3)	0/8 (0.0)	6/27 (22.2)	1/13 (7.7)	5/11 (45.5)	0/4 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	2/22 (9.1)	1/12 (8.3)	1/22 (4.5)	0/10 (0.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	6/29 (20.7)	0/13 (0.0)	6/28 (21.4)	1/14 (7.1)	—	—
ITP 分類 慢性	8/48 (16.7)	1/22 (4.5)	6/47 (12.8)	1/23 (4.3)	—	—
ITP 分類 持続性	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	7/38 (18.4)	1/17 (5.9)	5/38 (13.2)	0/18 (0.0)	7/17 (41.2)	0/11 (0.0)
ITP の罹病期間（3 年未満）	1/13 (7.7)	0/8 (0.0)	2/12 (16.7)	1/6 (16.7)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)
年齢 65 歳以上	3/19 (15.8)	0/7 (0.0)	1/9 (11.1)	1/4(25.0)	4/10 (40.0)	0/5 (0.0)
年齢 65 歳未満	5/32 (15.6)	1/18 (5.6)	6/41 (14.6)	0/20 (0.0)	4/12 (33.3)	0/7 (0.0)
体重 70 kg 以上	6/26 (23.1)	0/20 (0.0)	7/36 (19.4)	1/20 (5.0)	—	—
体重 70 kg 未満	2/23 (8.7)	1/5 (20.0)	0/13 (0.0)	0/4 (0.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	3/9 (33.3)	0/10 (0.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	5/13 (38.5)	0/2 (0.0)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	5/10 (50.0)	0/4 (0.0)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	3/12 (25.0)	0/8 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 1	2/6 (33.3)	0/2 (0.0)	4/12 (33.3)	1/6 (16.7)	4/8 (50.0)	0/2 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	6/45 (13.3)	1/23 (4.3)	3/38 (7.9)	0/18 (0.0)	4/14 (28.6)	0/10 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	5/34 (14.7)	1/18 (5.6)	2/30 (6.7)	0/17 (0.0)	6/12 (50.0)	0/4 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	3/17 (17.6)	0/7 (0.0)	5/20 (25.0)	1/7 (14.3)	2/10 (20.0)	0/8 (0.0)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 10, C-04 表 24, 1.13.3-6, C-02 表 8, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-31　背景因子別の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（Week 12）

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=25 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=9 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	3/9 (33.3)	0/4 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	3/21 (14.3)	0/10 (0.0)	2/13 (15.4)	1/5 (20.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	—	—	—	—	—	—

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=25 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=9 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	4/25 (16.0)	0/12 (0.0)	5/22 (22.7)	1/9 (11.1)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	—	—	—	—	—	—
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	4/25 (16.0)	0/12 (0.0)	5/22 (22.7)	1/9 (11.1)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	2/5 (40.0)	0/2 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)
脾摘 有	3/16 (18.8)	0/8 (0.0)	2/8 (25.0)	0/3 (0.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)
脾摘 無	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	3/14 (21.4)	1/6 (16.7)	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	2/20 (10.0)	0/9 (0.0)	3/11 (27.3)	1/6 (16.7)	2/3 (66.7)	0/5 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	2/5 (40.0)	0/3 (0.0)	2/11 (18.2)	0/3 (0.0)	1/7 (14.3)	0/0 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	2/15 (13.3)	0/6 (0.0)	3/5 (60.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/3 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	2/10 (20.0)	0/6 (0.0)	2/17 (11.8)	1/8 (12.5)	3/10 (30.0)	0/2 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	3/22 (13.6)	0/11 (0.0)	3/13 (23.1)	1/6 (16.7)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	2/9 (22.2)	0/3 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	0/10 (0.0)	0/8 (0.0)	2/9 (22.2)	0/3 (0.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	4/15 (26.7)	0/4 (0.0)	3/13 (23.1)	1/6 (16.7)	—	—
ITP 分類 慢性	4/24 (16.7)	0/12 (0.0)	4/20 (20.0)	1/9 (11.1)	—	—
ITP 分類 持続性	0/1 (0.0)	—	1/2 (50.0)	—	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	4/22 (18.2)	0/8 (0.0)	3/15 (20.0)	1/8 (12.5)	2/8 (25.0)	0/5 (0.0)
ITP の罹病期間（3 年未満）	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	2/7 (28.6)	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)	0/0 (0.0)
年齢 65 歳以上	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	1/4 (25.0)	1/1 (100.0)	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)
年齢 65 歳未満	3/19 (15.8)	0/9 (0.0)	4/18 (22.2)	0/8 (0.0)	2/5 (40.0)	0/2 (0.0)
体重 70 kg 以上	3/14 (21.4)	0/10 (0.0)	5/15 (33.3)	1/8 (12.5)	—	—
体重 70 kg 未満	1/10 (10.0)	0/2 (0.0)	0/6 (0.0)	0/1 (0.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	2/6 (33.3)	0/1 (0.0)
体重 欠測	0/1 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 1	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	1/6 (16.7)	0/1 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	3/24 (12.5)	0/12 (0.0)	4/16 (25.0)	1/8 (12.5)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	3/16 (18.8)	0/9 (0.0)	3/15 (20.0)	1/5 (20.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	1/9 (11.1)	0/3 (0.0)	2/7 (28.6)	0/4 (0.0)	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 11, C-04 表 25, 1.13.3-6, C-02 表 9, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-32　背景因子別の血小板数 30000/μL 以上かつベースラインからの変化量 20000/μL 以上の達成割合（24 週）

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=25 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=9 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	1/4 (25.0)	0/2 (0.0)	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	3/21 (14.3)	1/10 (10.0)	0/13 (0.0)	0/5 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	—	—	—	—	—	—
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	4/25 (16.0)	1/12 (8.3)	1/22 (4.5)	0/9 (0.0)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	—	—	—	—	—	—
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	4/25 (16.0)	1/12 (8.3)	1/22 (4.5)	0/9 (0.0)	3/10 (30.0)	0/5 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	2/5 (40.0)	0/2 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)
脾摘 有	2/16 (12.5)	1/8 (12.5)	1/8 (12.5)	0/3 (0.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)
脾摘 無	2/9 (22.2)	0/4 (0.0)	0/14 (0.0)	0/6 (0.0)	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	3/20 (15.0)	1/9 (11.1)	1/11 (9.1)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)	0/11 (0.0)	0/3 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	1/15 (6.7)	1/6 (16.7)	1/5 (20.0)	0/1 (0.0)	0/0 (0.0)	0/3 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	3/10 (30.0)	0/6 (0.0)	0/17 (0.0)	0/8 (0.0)	3/10 (30.0)	0/2 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	3/22 (13.6)	1/11 (9.1)	1/13 (7.7)	0/6 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ITP の前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	0/10 (0.0)	1/8 (12.5)	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	4/15 (26.7)	0/4 (0.0)	1/13 (7.7)	0/6 (0.0)	—	—
ITP 分類 慢性	4/24 (16.7)	1/12 (8.3)	1/20 (5.0)	0/9 (0.0)	—	—
ITP 分類 持続性	0/1 (0.0)	—	0/2 (0.0)	—	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	4/22 (18.2)	1/8 (12.5)	1/15 (6.7)	0/8 (0.0)	2/8 (25.0)	0/5 (0.0)
ITP の罹病期間（3 年未満）	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/7 (0.0)	0/1 (0.0)	1/2 (50.0)	0/0 (0.0)
年齢 65 歳以上	1/6 (16.7)	0/3 (0.0)	0/4 (0.0)	0/1 (0.0)	1/5 (20.0)	0/3 (0.0)
年齢 65 歳未満	3/19 (15.8)	1/9 (11.1)	1/18 (5.6)	0/8 (0.0)	2/5 (40.0)	0/2 (0.0)
体重 70 kg 以上	4/14 (28.6)	0/10 (0.0)	1/15 (6.7)	0/8 (0.0)	—	—
体重 70 kg 未満	0/10 (0.0)	1/2 (50.0)	0/6 (0.0)	0/1 (0.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	1/4 (25.0)	0/4 (0.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	2/6 (33.3)	0/1 (0.0)
体重 欠測	0/1 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 1	1/1 (100.0)	0/0 (0.0)	0/6 (0.0)	0/1 (0.0)	2/3 (66.7)	0/0 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	3/24 (12.5)	1/12 (8.3)	1/16 (6.3)	0/8 (0.0)	1/7 (14.3)	0/5 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	4/16 (25.0)	1/9 (11.1)	1/15 (6.7)	1/5 (20.0)	1/4 (25.0)	0/1 (0.0)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=25 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=9 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	0/9 (0.0)	0/3 (0.0)	0/7 (0.0)	0/4 (0.0)	2/6 (33.3)	0/4 (0.0)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 12, C-04 表 26, 1.13.3-6, C-02 表 10, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-33　背景因子別の ITP Bleeding Score IBLS に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
1 時点でも IBLS が 2 点以上となる部位があった症例	23/51 (45.1)	11/25 (44.0)	5/50 (10.0)	3/24 (12.5)	3/22 (13.6)	2/12 (16.7)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	11/30 (36.7)	6/15 (40.0)	3/37 (8.1)	3/19 (15.8)	3/15 (20.0)	2/7 (28.6)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	12/21 (57.1)	5/10 (50.0)	2/13 (15.4)	0/5 (0.0)	0/7 (0.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	8/26 (30.8)	4/13 (30.8)	3/28 (10.7)	1/15 (6.7)	3/12 (25.0)	2/7 (28.6)
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	15/25 (60.0)	7/12 (58.3)	2/22 (9.1)	2/9 (22.2)	0/10 (0.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	4/16 (25.0)	2/9 (22.2)	2/20 (10.0)	1/13 (7.7)	2/11 (18.2)	1/4 (25.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	19/35 (54.3)	9/16 (56.3)	3/30 (10.0)	2/11 (18.2)	1/11 (9.1)	1/8 (12.5)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	0/8 (0.0)	1/5 (20.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	3/14 (21.4)	1/7 (14.3)
脾摘 有	12/20 (60.0)	4/10 (40.0)	2/14 (14.3)	1/9 (11.1)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)
脾摘 無	11/31 (35.5)	7/15 (46.7)	3/36 (8.3)	2/15 (13.3)	3/17 (17.6)	2/10 (20.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	13/26 (50.0)	6/15 (40.0)	2/20 (10.0)	1/10 (10.0)	1/11 (9.1)	1/7 (14.3)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	10/25 (40.0)	5/10 (50.0)	3/30 (10.0)	2/14 (14.3)	2/11 (18.2)	1/5 (20.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	10/26 (38.5)	5/11 (45.5)	2/8 (25.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	13/25 (52.0)	6/14 (42.9)	3/42 (7.1)	3/21 (14.3)	3/21 (14.3)	2/8 (25.0)
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	16/36 (44.4)	8/17 (47.1)	4/23 (17.4)	1/11 (9.1)	1/11 (9.1)	1/8 (12.5)
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	7/15 (46.7)	3/8 (37.5)	1/27 (3.7)	2/13 (15.4)	2/11 (18.2)	1/4 (25.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	11/22 (50.0)	6/12 (50.0)	3/22 (13.6)	1/10 (10.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	12/29 (41.4)	5/13 (38.5)	2/28 (7.1)	2/14 (14.3)	—	—
ITP 分類 慢性	22/48 (45.8)	10/22 (45.5)	5/47 (10.6)	3/23 (13.0)	—	—
ITP 分類 持続性	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	18/38 (47.4)	5/17 (29.4)	5/38 (13.2)	2/18 (11.1)	1/17 (5.9)	2/11 (18.2)
ITP の罹病期間（3 年未満）	5/13 (38.5)	6/8 (75.0)	0/12 (0.0)	1/6 (16.7)	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)
年齢 65 歳以上	7/19 (36.8)	3/7 (42.9)	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	1/10 (10.0)	0/5 (0.0)
年齢 65 歳未満	16/32 (50.0)	8/18 (44.4)	4/41 (9.8)	3/20 (15.0)	2/12 (16.7)	2/7 (28.6)
体重 70 kg 以上	12/26 (46.2)	8/20 (40.0)	1/36 (2.8)	2/20 (10.0)	—	—
体重 70 kg 未満	11/23 (47.8)	3/5 (60.0)	4/13 (30.8)	1/4 (25.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	1/9 (11.1)	1/10 (10.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	2/13 (15.4)	1/2 (50.0)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	2/10 (20.0)	1/4 (25.0)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	1/12 (8.3)	1/8 (12.5)
ITP の治療のカテゴリー数 1	1/6 (16.7)	0/2 (0.0)	0/12 (0.0)	1/6 (16.7)	1/8 (12.5)	0/2 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	22/45 (48.9)	11/23 (47.8)	5/38 (13.2)	2/18 (11.1)	2/14 (14.3)	2/10 (20.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	16/34 (47.1)	10/18 (55.6)	5/30 (16.7)	2/17 (11.8)	3/12 (25.0)	1/4 (25.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	7/17 (41.2)	1/7 (14.3)	0/20 (0.0)	1/7 (14.3)	0/10 (0.0)	1/8 (12.5)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 13, C-04 表 27, 1.13.3-5, C-03 表 13, 1.13.3-6, C-02 表 11, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-34　背景因子別の WHO bleeding scale に基づく 24 週間の試験期間を通じた出血の頻度及び重症度

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
1 時点でも WHO bleeding scale が 2 点以上となる部位があった症例	21/51 (41.2)	9/25 (36.0)	5/50 (10.0)	2/24 (8.3)	—	—
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	9/30 (30.0)	3/15 (20.0)	2/37 (5.4)	2/19 (10.5)	—	—
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	12/21 (57.1)	6/10 (60.0)	3/13 (23.1)	0/5 (0.0)	—	—
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	8/26 (30.8)	3/13 (23.1)	2/28 (7.1)	0/15 (0.0)	—	—
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	13/25 (52.0)	6/12 (50.0)	3/22 (13.6)	2/9 (22.2)	—	—
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	4/16 (25.0)	2/9 (22.2)	1/20 (5.0)	0/13 (0.0)	—	—
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	17/35 (48.6)	7/16 (43.8)	4/30 (13.3)	2/11 (18.2)	—	—
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	—	—
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	—	—
脾摘 有	11/20 (55.0)	5/10 (50.0)	2/14 (14.3)	1/9 (11.1)	—	—
脾摘 無	10/31 (32.3)	4/15 (26.7)	3/36 (8.3)	1/15 (6.7)	—	—
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	11/26 (42.3)	5/15 (33.3)	3/20 (15.0)	1/10 (10.0)	—	—
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	10/25 (40.0)	4/10 (40.0)	2/30 (6.7)	1/14 (7.1)	—	—
前治療としてのリツキシマブの使用 有	11/26 (42.3)	4/11 (36.4)	2/8 (25.0)	0/3 (0.0)	—	—
前治療としてのリツキシマブの使用 無	10/25 (40.0)	5/14 (35.7)	3/42 (7.1)	2/21 (9.5)	—	—
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	15/36 (41.7)	7/17 (41.2)	4/23 (17.4)	1/11 (9.1)	—	—
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	6/15 (40.0)	2/8 (25.0)	1/27 (3.7)	1/13 (7.7)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	11/22 (50.0)	6/12 (50.0)	4/22 (18.2)	1/10 (10.0)	—	—

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	10/29 (34.5)	3/13 (23.1)	1/28 (3.6)	1/14 (7.1)	—	—
ITP 分類 慢性	21/48 (43.8)	8/22 (36.4)	5/47 (10.6)	2/23 (8.7)	—	—
ITP 分類 持続性	0/3 (0.0)	1/3 (33.3)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	17/38 (44.7)	6/17 (35.3)	5/38 (13.2)	1/18 (5.6)	—	—
ITP の罹病期間（3 年未満）	4/13 (30.8)	3/8 (37.5)	0/12 (0.0)	1/6 (16.7)	—	—
年齢 65 歳以上	10/19 (52.6)	3/7 (42.9)	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	—	—
年齢 65 歳未満	11/32 (34.4)	6/18 (33.3)	4/41 (9.8)	2/20 (10.0)	—	—
体重 70 kg 以上	8/26 (30.8)	5/20 (25.0)	2/36 (5.6)	1/20 (5.0)	—	—
体重 70 kg 未満	12/23 (52.2)	4/5 (80.0)	3/13 (23.1)	1/4 (25.0)	—	—
体重 欠測	1/2 (50.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	—	—
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	—	—
ITP の治療のカテゴリー数 1	1/6 (16.7)	0/2 (0.0)	0/12 (0.0)	0/6 (0.0)	—	—
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	20/45 (44.4)	9/23 (39.1)	5/38 (13.2)	2/18 (11.1)	—	—
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	13/34 (38.2)	7/18 (38.9)	5/30 (16.7)	1/17 (5.9)	—	—
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	8/17 (47.1)	2/7 (28.6)	0/20 (0.0)	1/7 (14.3)	—	—

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 14, C-04 表 28, 1.13.3-5, C-03 表 13, 1.13.3-6, C-02 表 12, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-35　　背景因子別の重篤な出血関連有害事象の発現割合

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL 以上	1/30 (3.3)	1/15 (6.7)	0/37 (0.0)	1/19 (5.3)	0/15 (0.0)	1/7 (14.3)
ベースラインの血小板数 10000/μL 未満	2/21 (9.5)	2/10 (20.0)	2/13 (15.4)	1/5 (20.0)	0/7 (0.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL 以上	1/26 (3.8)	1/13 (7.7)	0/28 (0.0)	1/15 (6.7)	0/12 (0.0)	1/7 (14.3)
ベースラインの血小板数 15000/μL 未満	2/25 (8.0)	2/12 (16.7)	2/22 (9.1)	1/9 (11.1)	0/10 (0.0)	0/5 (0.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 以上	1/16 (6.3)	0/9 (0.0)	0/20 (0.0)	1/13 (7.7)	0/11 (0.0)	1/4 (25.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL 未満	2/35 (5.7)	3/16 (18.8)	2/30 (6.7)	1/11 (9.1)	0/11 (0.0)	0/8 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 有	—	—	—	—	0/8 (0.0)	0/5 (0.0)
H.pylori に対する治療歴 無	—	—	—	—	0/14 (0.0)	1/7 (14.3)
脾摘 有	2/20 (10.0)	2/10 (20.0)	1/14 (7.1)	1/9 (11.1)	0/5 (0.0)	0/2 (0.0)
脾摘 無	1/31 (3.2)	1/15 (6.7)	1/36 (2.8)	1/15 (6.7)	0/17 (0.0)	1/10 (10.0)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 有	3/26 (11.5)	1/15 (6.7)	0/20 (0.0)	1/10 (10.0)	0/11 (0.0)	1/7 (14.3)
前治療としての TPO 受容体作動薬の使用 無	0/25 (0.0)	2/10 (20.0)	2/30 (6.7)	1/14 (7.1)	0/11 (0.0)	0/5 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	1/26 (3.8)	2/11 (18.2)	1/8 (12.5)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	0/4 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	2/25 (8.0)	1/14 (7.1)	1/42 (2.4)	2/21 (9.5)	0/21 (0.0)	1/8 (12.5)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ITPの前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	3/36 (8.3)	2/17 (11.8)	1/23 (4.3)	1/11 (9.1)	0/11 (0.0)	1/8 (12.5)
ITPの前治療（TPO受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	0/15 (0.0)	1/8 (12.5)	1/27 (3.7)	1/13 (7.7)	0/11 (0.0)	0/4 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	2/22 (9.1)	2/12 (16.7)	2/22 (9.1)	1/10 (10.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	1/29 (3.4)	1/13 (7.7)	0/28 (0.0)	1/14 (7.1)	—	—
ITP分類 慢性	3/48 (6.3)	3/22 (13.6)	2/47 (4.3)	2/23 (8.7)	—	—
ITP分類 持続性	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/3 (0.0)	0/1 (0.0)	—	—
ITPの罹病期間（3年以上）	3/38 (7.9)	3/17 (17.6)	2/38 (5.3)	2/18 (11.1)	0/17 (0.0)	1/11 (9.1)
ITPの罹病期間（3年未満）	0/13 (0.0)	0/8 (0.0)	0/12 (0.0)	0/6 (0.0)	0/5 (0.0)	0/1 (0.0)
年齢 65歳以上	2/19 (10.5)	1/7 (14.3)	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	0/10 (0.0)	1/5 (20.0)
年齢 65歳未満	1/32 (3.1)	2/18 (11.1)	1/41 (2.4)	2/20 (10.0)	0/12 (0.0)	0/7 (0.0)
体重 70 kg以上	2/26 (7.7)	2/20 (10.0)	1/36 (2.8)	1/20 (5.0)	—	—
体重 70 kg未満	1/23 (4.3)	1/5 (20.0)	1/13 (7.7)	1/4 (25.0)	—	—
体重 60 kg以上	—	—	—	—	0/9 (0.0)	1/10 (10.0)
体重 60 kg未満	—	—	—	—	0/13 (0.0)	0/2 (0.0)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	0/10 (0.0)	0/4 (0.0)
ITP の治療のライン Third line以降	—	—	—	—	0/12 (0.0)	1/8 (12.5)
ITPの治療のカテゴリー数 1	0/6 (0.0)	0/2 (0.0)	0/12 (0.0)	0/6 (0.0)	0/8 (0.0)	0/2 (0.0)
ITPの治療のカテゴリー数 2以上	3/45 (6.7)	3/23 (13.0)	2/38 (5.3)	2/18 (11.1)	0/14 (0.0)	1/10 (10.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	3/34 (8.8)	3/18 (16.7)	2/30 (6.7)	2/17 (11.8)	0/12 (0.0)	0/4 (0.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	0/17 (0.0)	0/7 (0.0)	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	0/10 (0.0)	1/8 (12.5)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 15, C-04 表 29, 1.13.3-6, C-02 表 13, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-36　　背景因子別の救済薬の使用状況

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
ベースラインの血小板数 10000/μL以上	10/30 (33.3)	8/15 (53.3)	6/37 (16.2)	8/19 (42.1)	3/15 (20.0)	2/7 (28.6)
ベースラインの血小板数 10000/μL未満	11/21 (52.4)	5/10 (50.0)	3/13 (23.1)	1/5 (20.0)	1/7 (14.3)	2/5 (40.0)
ベースラインの血小板数 15000/μL以上	10/26 (38.5)	7/13 (53.8)	4/28 (14.3)	7/15 (46.7)	2/12 (16.7)	2/7 (28.6)
ベースラインの血小板数 15000/μL未満	11/25 (44.0)	6/12 (50.0)	5/22 (22.7)	2/9 (22.2)	2/10 (20.0)	2/5 (40.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL以上	7/16 (43.8)	5/9 (55.6)	3/20 (15.0)	6/13 (46.2)	2/11 (18.2)	1/4 (25.0)
ベースラインの血小板数 20000/μL未満	14/35 (40.0)	8/16 (50.0)	6/30 (20.0)	3/11 (27.3)	2/11 (18.2)	3/8 (37.5)
H.pyloriに対する治療歴 有	—	—	—	—	1/8 (12.5)	2/5 (40.0)
H.pyloriに対する治療歴 無	—	—	—	—	3/14 (21.4)	2/7 (28.6)
脾摘 有	7/20 (35.0)	6/10 (60.0)	4/14 (28.6)	5/9 (55.6)	0/5 (0.0)	1/2 (50.0)
脾摘 無	14/31 (45.2)	7/15 (46.7)	5/36 (13.9)	4/15 (26.7)	4/17 (23.5)	3/10 (30.0)
前治療としてのTPO受容体作動薬の使用 有	11/26 (42.3)	8/15 (53.3)	4/20 (20.0)	4/10 (40.0)	1/11 (9.1)	4/7 (57.1)

	C788-047		C788-048		R788-1301	
	R788 N=51 n/N (%)	プラセボ N=25 n/N (%)	R788 N=50 n/N (%)	プラセボ N=24 n/N (%)	R788 N=22 n/N (%)	プラセボ N=12 n/N (%)
前治療としてのTPO受容体作動薬の使用 無	10/25 (40.0)	5/10 (50.0)	5/30 (16.7)	5/14 (35.7)	3/11 (27.3)	0/5 (0.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 有	10/26 (38.5)	7/11 (63.6)	3/8 (37.5)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	2/4 (50.0)
前治療としてのリツキシマブの使用 無	11/25 (44.0)	6/14 (42.9)	6/42 (14.3)	8/21 (38.1)	4/21 (19.0)	2/8 (25.0)
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 有	16/36 (44.4)	10/17 (58.8)	6/23 (26.1)	4/11 (36.4)	1/11 (9.1)	4/8 (50.0)
ITP の前治療（TPO 受容体作動薬又はリツキシマブ） 無	5/15 (33.3)	3/8 (37.5)	3/27 (11.1)	5/13 (38.5)	3/11 (27.3)	0/4 (0.0)
前治療としての免疫抑制剤の使用 有	10/22 (45.5)	8/12 (66.7)	5/22 (22.7)	5/10 (50.0)	—	—
前治療としての免疫抑制剤の使用 無	11/29 (37.9)	5/13 (38.5)	4/28 (14.3)	4/14 (28.6)	—	—
ITP 分類 慢性	20/48 (41.7)	12/22 (54.5)	8/47 (17.0)	9/23 (39.1)	—	—
ITP 分類 持続性	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	1/3 (33.3)	0/1 (0.0)	—	—
ITP の罹病期間（3 年以上）	14/38 (36.8)	9/17 (52.9)	7/38 (18.4)	9/18 (50.0)	2/17 (11.8)	4/11 (36.4)
ITP の罹病期間（3 年未満）	7/13 (53.8)	4/8 (50.0)	2/12 (16.7)	0/6 (0.0)	2/5 (40.0)	0/1 (0.0)
年齢 65 歳以上	10/19 (52.6)	5/7 (71.4)	1/9 (11.1)	0/4 (0.0)	2/10 (20.0)	1/5 (20.0)
年齢 65 歳未満	11/32 (34.4)	8/18 (44.4)	8/41 (19.5)	9/20 (45.0)	2/12 (16.7)	3/7 (42.9)
体重 70 kg 以上	12/26 (46.2)	10/20 (50.0)	4/36 (11.1)	6/20 (30.0)	—	—
体重 70 kg 未満	9/23 (39.1)	3/5 (60.0)	5/13 (38.5)	3/4 (75.0)	—	—
体重 60 kg 以上	—	—	—	—	3/9 (33.3)	3/10 (30.0)
体重 60 kg 未満	—	—	—	—	1/13 (7.7)	1/2 (50.0)
体重 欠測	0/2 (0.0)	—	0/1 (0.0)	—	—	—
ITP の治療のライン Second line	—	—	—	—	3/10 (30.0)	0/4 (0.0)
ITP の治療のライン Third line 以降	—	—	—	—	1/12 (8.3)	4/8 (50.0)
ITP の治療のカテゴリー数 1	2/6 (33.3)	0/2 (0.0)	1/12 (8.3)	2/6 (33.3)	2/8 (25.0)	0/2 (0.0)
ITP の治療のカテゴリー数 2 以上	19/45 (42.2)	13/23 (56.5)	8/38 (21.1)	7/18 (38.9)	2/14 (14.3)	4/10 (40.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 有	21/34 (61.8)	13/18 (72.2)	9/30 (30.0)	9/17 (52.9)	3/12 (25.0)	1/4 (25.0)
治験期間中の ITP 治療薬の併用 無	0/17 (0.0)	0/7 (0.0)	0/20 (0.0)	0/7 (0.0)	1/10 (10.0)	3/8 (37.5)

(Source: 1.13.3-4, C-03 表 16, C-04 表 30, 1.13.3-6, C-02 表 14, 1.13.3-7, C-03 表 5, 1.13.3-8, C-04 表 6)

表 2.7.3.7-37　TPO 受容体作動薬の前治療としての使用有無別の Stable platelet response 及び Overall response の達成割合（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験並びに 3 試験の統合解析）

試験名	投与群	TPO 受容体作動薬の前治療としての使用	N	Stable platelet response の達成割合 % (n)	Overall response の達成割合 % (n)
C788-047	R788	Y	26	15.4 (4)	30.8 (8)
		N	25	20.0 (5)	44.0 (11)
	Placebo	Y	15	0.0 (15)	13.3 (2)
		N	10	0.0 (10)	0.0 (0)
C788-048	R788	Y	20	15.0 (3)	40.0 (8)
		N	30	20.0 (6)	53.3 (16)
	Placebo	Y	10	0.0 (0)	10.0 (1)
		N	14	7.1 (1)	28.6 (4)
C788-049	R788	Y	69	—	34.8 (24)
		N	77	—	51.9 (40)
3 試験統合	R788	Y	69	—	34.8 (24)
		N	77	—	51.9 (40)

(Source: 1.13.3-6, C-01 表 2)

表 2.7.3.7-38　ITP 分類別の血小板数維持期間（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験並びに 3 試験の統合解析）

ITP 分類	評価対象症例数	平均値	標準偏差	最小値	25%点	中央値	75%点	最大値
慢性	56	501.1	649.0	8	28	127	1343	1743
持続性	8	275.6	541.9	15	36	59	202	1597

(Source: 1.13.3-8, C-04 表 7)

表 2.7.3.7-39　ITP 分類別の救済薬の使用状況及び重篤な出血関連有害事象（C788-047、C788-048 及び C788-049 試験並びに 3 試験の統合解析）

評価項目	ITP 分類	n/N	%
救済薬使用	慢性	56/136	41.2
	持続性	6/10	60.0
重篤な出血関連有害事象	慢性	15/136	11.0
	持続性	1/10	10.0

(Source: 1.13.3-8, C-04 表 8)

表 2.7.3.7-40　腎機能別の投与量分布及び有効性 R788-1301 試験（日本人）

	腎機能正常		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		重度腎機能障害	
	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	2	—	14	—	5	—	1	—
維持用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
150 mg	0	0.0	0	0.0	1	20.0	0	0.0
200 mg	0	0.0	8	57.1	4	80.0	1	100.0
300 mg	2	100.0	6	42.9	0	0.0	0	0.0
最高用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
150 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
200 mg	0	0.0	5	35.7	1	20.0	1	100.0
300 mg	2	100.0	9	64.3	4	80.0	0	0.0
主要評価項目								
Responder	1	50.0	5	35.7	2	40.0	0	0.0
Non-responder	1	50.0	9	64.3	3	60.0	1	100.0

(Source: 1.13.3-4, A-03 表 3)

表 2.7.3.7-41　　腎機能別の投与量分布及び有効性 C788-047 試験（欧米人）

	腎機能正常		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		重度腎機能障害	
	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	28	—	14	—	3	—	1	—
維持用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
150 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
200 mg	11	39.3	6	42.9	1	33.3	1	100.0
300 mg	17	60.7	8	57.1	2	66.7	0	0.0
最高用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
150 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
200 mg	3	10.7	2	14.3	1	33.3	1	100.0
300 mg	25	89.3	12	85.7	2	66.7	0	0.0
主要評価項目								
Responder	6	21.4	2	14.3	0	0.0	1	100.0
Non-responder	22	78.6	12	85.7	3	100.0	0	0.0

(Source: 1.13.3-4, A-03 表 4)

表 2.7.3.7-42　　腎機能別の投与量分布及び有効性 C788-048 試験（欧米人）

	腎機能正常		軽度腎機能障害		中等度腎機能障害		重度腎機能障害	
	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	43	—	5	—	—	—	—	—
維持用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
150 mg	1	2.3	1	20.0	—	—	—	—
200 mg	9	20.9	1	20.0	—	—	—	—
300 mg	33	76.7	3	60.0	—	—	—	—
最高用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
150 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
200 mg	4	9.3	2	40.0	—	—	—	—
300 mg	39	90.7	3	60.0	—	—	—	—
主要評価項目								
Responder	8	18.6	1	20.0	—	—	—	—
Non-responder	35	81.4	4	80.0	—	—	—	—

(Source: 1.13.3-4, A-03 表 5)

表 2.7.3.7-43　　肝機能別の投与量分布及び有効性 R788-1301 試験

	肝機能正常		肝障害の重篤度					
	グレード 0		グレード 1		グレード 2		グレード 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	21	—	1	—	0	—	0	—
維持用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
150 mg	1	4.8	0	0.0	—	—	—	—
200 mg	12	57.1	1	100.0	—	—	—	—
300 mg	8	38.1	0	0.0	—	—	—	—
最高用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
150 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
200 mg	7	33.3	0	0.0	—	—	—	—
300 mg	14	66.7	1	100.0	—	—	—	—
主要評価項目								
Responder	8	38.1	0	0.0	—	—	—	—
Non-responder	13	61.9	1	100.0	—	—	—	—

(Source: 1.13.3-4, A-03 表 9)

表 2.7.3.7-44　　肝機能別の投与量分布及び有効性 C788-047 試験

	肝機能正常		肝障害の重篤度					
	グレード 0		グレード 1		グレード 2		グレード 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	46	—	2	—	1	—	—	—
維持用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—
150 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—
200 mg	20	43.5	0	0.0	0	0.0	—	—
300 mg	26	56.5	2	100.0	1	100.0	—	—
最高用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—
150 mg	0	0.0	0	0.0	0	0.0	—	—
200 mg	7	15.2	0	0.0	0	0.0	—	—
300 mg	39	84.8	2	100.0	1	100.0	—	—
主要評価項目								
Responder	9	19.6	0	0.0	0	0.0	—	—
Non-responder	37	80.4	2	100.0	1	100.0	—	—

(Source: 1.13.3-4, A-03 表 10)

表 2.7.3.7-45　　肝機能別の投与量分布及び有効性 C788-048 試験

	肝機能正常		肝障害の重篤度					
	グレード 0		グレード 1		グレード 2		グレード 3	
	n	%	n	%	n	%	n	%
合計	49	—	1	—	—	—	—	—
維持用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
150 mg	2	4.1	0	0.0	—	—	—	—
200 mg	9	18.4	1	100.0	—	—	—	—
300 mg	38	77.6	0	0.0	—	—	—	—
最高用量								
100 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
150 mg	0	0.0	0	0.0	—	—	—	—
200 mg	5	10.2	1	100.0	—	—	—	—
300 mg	44	89.8	0	0.0	—	—	—	—
主要評価項目								
Responder	8	16.3	1	100.0	—	—	—	—
Non-responder	41	83.7	0	0.0	—	—	—	—

(Source: 1.13.3-4, A-03 表 11)

表 2.7.3.7-46　　投与期間及び投与量 D4300-022 試験

Parameter	R788 PO N=18
Treatment duration (days)[a]	
Mean (SD)	538.72 (449.612)
Median	452.50
Range	28.0-1192.0
Initial dose of R788, n (%)	
75 mg bid	3 (16.7)
100 mg bid	5 (27.8)
125 mg bid	6 (33.3)
150 mg bid	4 (22.2)
Highest achieved dose of R788, n (%)	
100 mg bid	1 (5.6)
125 mg bid	2 (11.1)
275 mg qd	1 (5.6)
150 mg bid	6 (33.3)
175 mg bid	8 (44.4)

PO = orally; SD = standard deviation; bid = twice daily; qd = once daily.
a: last dosing date – first dosing date +1. If the patient was continuing dosing with R788 at the time of database lock, then the last visit date was assumed to be the last available dosing date.

(Source: 5.3.5.2.1, Table 12-1)