販売名：ドプテレット®錠 20mg

製造販売承認申請書添付資料

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5　臨床に関する概括評価

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 6
2.5 臨床に関する概括評価 8
2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 アバトロンボパグ 8
2.5.1.2 申請適応症 8
2.5.1.3 慢性肝疾患に伴う血小板減少症 8
2.5.1.3.1 慢性肝疾患に伴う血小板減少症の疾患 8
2.5.1.3.2 慢性肝疾患に伴う血小板減少症の治療法 9
2.5.1.3.3 アンメットメディカルニーズ 10
2.5.1.4 臨床開発の科学的背景 11
2.5.1.5 臨床開発プログラム 11
2.5.1.6 臨床開発計画に対する規制当局による助言と合意事項 13
2.5.1.7 臨床データパッケージ 13
2.5.1.8 進行中又は計画中の臨床開発計画 23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 製剤開発 23
2.5.2.2 製剤間の相対的バイオアベイラビリティ 23
2.5.2.3 食事の影響 23
2.5.2.4 生物薬剤学に関する結論 24
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験 24
2.5.3.1.1 血漿タンパク結合 24
2.5.3.1.2 肝代謝と薬物相互作用 24
2.5.3.2 ヒト薬物動態 25
2.5.3.2.1 吸収 25
2.5.3.2.2 分布 25
2.5.3.2.3 代謝及び排泄 26
2.5.3.2.4 単回投与時の薬物動態（健康成人） 26
2.5.3.2.5 反復投与時の薬物動態（血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者） 26
2.5.3.2.6 薬物動態パラメータの変動 26
2.5.3.3 薬物動態への内因性要因 27
2.5.3.3.1 民族 27
2.5.3.3.2 年齢、体重及び性別 27
2.5.3.3.3 腎機能障害患者及び肝機能障害患者 27
2.5.3.4 薬物動態への外因性要因 28
2.5.3.4.1 食事の影響 28

2.5.3.4.2 薬物相互作用 28
2.5.3.5 ヒトでの薬力学特性 29
2.5.3.5.1 ヒトでの薬力学特性と作用機序 29
2.5.3.5.2 母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析 29
2.5.3.5.3 QT への影響 30
2.5.3.5.4 第 3 相試験の用量選択 30
2.5.3.6 臨床薬理に関する結論 31
2.5.4 有効性の概括評価 31
2.5.4.1 有効性評価の概観 31
2.5.4.1.1 試験デザイン 34
2.5.4.1.2 試験対象被験者 36
2.5.4.1.3 用法・用量 36
2.5.4.1.4 有効性評価項目 38
2.5.4.1.5 統計解析手法 38
2.5.4.2 試験対象集団 39
2.5.4.2.1 被験者の内訳 39
2.5.4.2.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性 40
2.5.4.3 主要な試験及び補助的な試験の結果の比較 42
2.5.4.3.1 血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合 42
2.5.4.3.2 待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合 45
2.5.4.3.3 血小板数が 50×10^9/L 超に達し、かつベースラインから 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合 48
2.5.4.3.4 待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量 48
2.5.4.3.5 各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量 53
2.5.4.3.6 その他の有効性評価項目：主要な第 3 相試験の併合解析 55
2.5.4.3.7 部分集団及び特殊な集団での有効性 55
2.5.4.4 用量反応に関する情報 55
2.5.4.5 有効性の持続 57
2.5.4.6 有効性に関する結論 57
2.5.5 安全性の概括評価 58
2.5.5.1 安全性の評価方法 58
2.5.5.1.1 被験者数及びアバトロンボパグの曝露量 65
2.5.5.2 安全性データの解析 65
2.5.5.3 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 68
2.5.5.3.1 曝露状況及び被験者の内訳 68
2.5.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の基準値 69
2.5.5.3.3 待機的処置の出血リスク及び種類 72

2.5.5.3.4　併用薬 72
2.5.5.3.5　有害事象 72
2.5.5.3.6　臨床検査 90
2.5.5.3.7　特別な患者集団及び状況下での安全性 92
2.5.5.4　血小板減少症を伴うC型肝炎 92
2.5.5.4.1　曝露状況及び被験者の内訳 92
2.5.5.4.2　人口統計学的特性及びその他の特性 93
2.5.5.4.3　有害事象 93
2.5.5.4.4　臨床検査値及びその他の安全性評価項目 94
2.5.5.5　血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病 94
2.5.5.5.1　曝露状況及び被験者の内訳 95
2.5.5.5.2　人口統計学的特性及びその他の特性 95
2.5.5.5.3　有害事象 95
2.5.5.5.4　臨床検査値及びその他の安全性評価項目 97
2.5.5.6　健康被験者 97
2.5.5.6.1　曝露状況及び被験者の内訳 97
2.5.5.6.2　有害事象 97
2.5.5.7　安全性の結論 98
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 100
2.5.6.1　対象疾患 100
2.5.6.1.1　慢性肝疾患に伴う血小板減少症 100
2.5.6.1.2　治療法 101
2.5.6.2　ベネフィット 101
2.5.6.3　リスク 102
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 104
2.5.7　参考文献 105

表目次

表 2.5.1-1　アバトロンボパグの臨床試験一覧 15
表 2.5.4-1　待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対するアバトロンボパグの有効性を評価した臨床試験 32
表 2.5.4-2　第3相試験の比較：待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS） 46
表 2.5.4-3　第3相試験の比較：待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合－ベースラインの血小板数が高いコホート（FAS） 47
表 2.5.4-4　第3相試験の比較：待機的処置日の血小板数（$\times10^9$/L）のベースラインからの変化量－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS） 50

表 2.5.4-5　第 3 相試験の比較 : 待機的処置日の血小板数（×10^9/L）のベースラインからの変化量－ベースラインの血小板数が高いコホート（FAS） 51
表 2.5.5-1　統合解析グループ別の解析対象集団 62
表 2.5.5-2　全ての臨床試験でアバトロンボパグが投与された被験者数－安全性解析対象集団 65
表 2.5.5-3　注目すべき有害事象 67
表 2.5.5-4　Group A-1：ベースラインの血小板数コホート別及び投与群別の安全性解析対象集団（310 試験及び 311 試験） 68
表 2.5.5-5　Group A-2：対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） 69
表 2.5.5-6　Group A-1：有害事象の概要（310 試験及び 311 試験） 75
表 2.5.5-7　Group A-2：有害事象の概要（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） 77
表 2.5.5-8　Group A-1：いずれかの併合群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT 別）（310 試験及び 311 試験） 81
表 2.5.5-9　Group A-2 : 併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） 83
表 2.5.5-10　Group A-1：注目すべき有害事象（310 試験及び 311 試験） 85
表 2.5.5-11　Group A-2：注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） ..86

図目次

図 2.5.4-1　主要な有効性試験及び補助的な有効性試験の概観（最大の解析対象集団） 33
図 2.5.4-2　第 3 相試験の比較：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－310 試験及び 311 試験（FAS） 44
図 2.5.4-3　投与群別、Visit 別の平均血小板数－310 試験及び 311 試験の併合データ（FAS） 54
図 2.5.5-1　安全性の統合解析グループ 61

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
1G	1st generation	第 1 世代
2G	2nd generation	第 2 世代
3G	3rd generation	第 3 世代
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
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 plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUEC	area under the effect curve for platelet count	血小板に対する効果曲線下面積
BARC	Bleeding Academic Research Consortium	－
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer	－
BCRP	breast cancer resistance protein	－
BMI	body mass index	－
BSEP	bile salt export pump	－
CI	confidence interval	信頼区間
CL/F	apparent total clearance	見かけのクリアランス
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CTCAE	common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CTP	Child-Turcotte-Pugh	Child-Turcotte-Pugh
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
ELEVATE	Eltrombopag Evaluated for its Ability to Overcome Thrombocytopenia and Enable Procedures	－
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
ISE	Integrated Summary of Efficacy	統合有効性概要
ISS	Integrated Summary of Safety	統合安全性概要
Kin	zero-order production rate of platelet precursors	血小板前駆体の 0 次産生速度
Kout	1st-order maturation rate constant of platelet precursors	血小板前駆体の 1 次成熟速度定数
MATE	multidrug and toxin extrusion	－
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MELD	Model for End-Stage Liver Disease	－
MRP	multidrug resistance protein	－
ITT	intent-to-treat	－
OAT	organic anion transporter	－
OATP	organic anion transporting polypeptide	－
OCT	organic cation transporter	－

略語・略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
OLE	open-label extension	非盲検延長
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK/PD	pharmacokinetic(s)/pharmacodynamic(s)	薬物動態／薬力学
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
POC	proof of concept	－
PPAS	per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	preferred term	基本語
QTc	the QT interval corrected for heart rate	心拍数で補正した QT
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula	Fridericia 式により補正した QT
SAP	Statistical Analysis Plan	統計解析計画書
SD	standard deviation	標準偏差
SMQ	Standardized MedDRA Query	標準検索式
SOC	system organ class	器官別大分類
SPA	Special Protocol Assessment	－
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
UGT	UDP-glucuronosyltransferase	－
V/F	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ΔΔQTcF	placebo-corrected change from baseline QTcF	プラセボ補正した QTcF 間隔のベースラインからの変化量

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 アバトロンボパグ

アバトロンボパグマレイン酸塩（別名 E5501、AKR-501 モノマレイン酸塩、YM477 モノマレイン酸塩、及び YM-301477 モノマレイン酸塩）（以下、アバトロンボパグ）は、経口投与可能な低分子（非ペプチド）化合物のトロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl ともよばれる）作動薬であり in vitro 及び in vivo で TPO と同様の生物学的効果を発揮することで、血小板数の増加をもたらす。TPO は造血幹細胞、巨核球系細胞、及び血小板の表面に発現する c-Mpl に結合し、巨核球生成及び血小板産生に作用する。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく c-Mpl と結合することによりシグナル伝達を刺激し、血小板産生を促進する。

2.5.1.2 申請適応症

アバトロンボパグは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の出血リスク及びその他の安全性リスクを最小化し、臨床管理を改善するために、血小板輸血に代わる治療選択肢として開発された。アバトロンボパグの臨床開発プログラムで得られた安全性及び有効性データにより、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する優れたベネフィット・リスクプロファイルが示された。

実施した臨床試験では慢性肝疾患患者が診断・治療のために待機的に受ける侵襲的な処置を待機的処置としていたが、本剤の申請適応症としては先行して国内で承認されたルストロンボパグの効能・効果を適用し、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」とした。

2.5.1.3 慢性肝疾患に伴う血小板減少症

2.5.1.3.1 慢性肝疾患に伴う血小板減少症の疾患

血小板減少症は慢性肝疾患患者に多くみられる合併症であり、その発現機序は、門脈圧上昇に伴う脾腫（血小板貯留）、肝機能低下に伴う TPO 産生低下（血小板産生の低下）、肝炎ウイルスによる骨髄抑制など、複数の要因が関与している（Afdhal, 2008）。また、この血小板減少症は肝疾患の進行に伴って悪化し、肝硬変患者の最大 70%が血小板減少症を有すると推定される（Maan, 2015）。

血小板は正常に止血を維持するために機能する重要な血液成分であり、血液凝固因子とともに凝集及び凝血を誘導して出血を制御する。血小板は骨髄中の巨核球で産生され、平均寿命は、健康な人で 7～10 日間で、その後破壊されて新しく生成した血小板に入れ替わる。正常な血小板数の範囲は 150×10^9/L～450×10^9/L であり、150×10^9/L 未満は血小板減少症の状態となる。

血液中の循環血小板数は、血小板の産生と破壊の割合によって決まる。血小板減少症は、循環系での血小板の不足を特徴とし、出血のリスクを高める重大な血液疾患である。血小板減少

症は骨髄での血小板産生の減少、血液中での血小板破壊の増加（自己抗体による場合等）、脾臓での血小板の蓄積、及び複数回の輸血による血小板の希釈よって生じる。

血小板産生の主要な生理的調節因子である TPO は、主要な産生臓器である肝臓で恒常的に産生され、骨髄で複数の造血幹細胞の産生と分化や巨核球形成を刺激し、血小板数を増加させる。慢性肝疾患患者では肝臓障害のために TPO の産生が低下し、その結果として血小板の産生が減少し血小板減少症となる。

慢性肝疾患患者は、診断及び治療のために通常、年に 1～3 回の侵襲的処置を必要とする。このような処置には出血リスクを伴うため、血小板減少症の治療は慢性肝疾患患者を管理するうえで重要な課題となっている。侵襲的処置には、臨床的に必要な肝生検、胸腔穿刺、消化管内視鏡・大腸内視鏡、気管支鏡検査（生検の有無は問わない）、肝細胞癌の化学的及び高周波アブレーション、肝臓内シャント留置、血管カテーテル挿入、歯科処置などがある。血小板減少症を有効に治療できない場合、重篤な止血困難な出血が起こり、入院期間の延長などの合併症を引き起こす。

2.5.1.3.2　慢性肝疾患に伴う血小板減少症の治療法

慢性肝疾患患者での血小板減少症の現在の治療選択肢には、シャント術、脾臓摘出術、標準治療である血小板輸血、及び薬物治療がある。待機的処置に対する予防的な血小板輸血処置の選択は、血小板数及び臨床ガイドラインのほか、処置の出血リスクに基づいて医師が臨床的に判断する。血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者では、出血リスクを積極的に軽減するため、通常、診断又は治療処置の前に予防的に血小板輸血を行う。出血リスクの大きさは血小板減少症の程度、併存する他の凝固障害の程度、及び予定する処置の種類に関連する。

通常の外科的手術や侵襲的処置では、術前の血小板数が 50×10^9/L 以上を保つよう予防的に血小板輸血が行われる。また、血小板減少による重篤な出血を認める場合には血小板数を 50×10^9/L 以上に維持するように血小板輸血を行う必要がある（治療的投与）。日本の血小板製剤は成分（1、5、10、15、20 単位）採血由来のものがあり、10 単位製剤の輸血で血小板数が $30\sim50\times10^9$/L 増加することが期待される（厚生労働省, 2019）。

慢性肝疾患患者を対象とした血小板輸血のガイドラインは確立されていないが、日本での治療に関して、待機的処置を予定する血小板減少症患者に対する血小板製剤の予防的投与の指針は定められている。日本輸血・細胞治療学会がまとめた「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン : 2019 年改訂版」（高見, 2019）では、血小板製剤は血小板減少患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療に対する有効性は高いとされている。一方、血小板製剤は副反応や重大な合併症、免疫性血小板輸血不応のリスクから、必要に応じ適切に使用し最少にとどめる必要があるとされている。

厚生労働省が発行した「血液製剤の使用指針」の血小板濃厚液の適正使用によると、待機的手術患者では、術前又は施行前の血小板数が 50×10^9/L 以上あれば通常は血小板輸血を必要とすることはなく、周術期では血小板数 50×10^9/L 以上を維持するよう輸血することが推奨され

ている。一方、局所の止血が容易な手技では、通常、予防的に血小板を輸血する必要はなく、抜歯では血小板数 10×10^9/L 以上を目安に血小板輸血しても良いとしており、さらに、同指針では「TPO 受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する」とされている（厚生労働省, 2019）。

さらに、TPO 受容体作動薬については「肝硬変診療ガイドライン 2020」の Q&A として「待機的な観血的手技を予定している肝硬変患者における血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬の投薬を推奨する」と記載され、推奨レベルは強（合意率 100%）、エビデンスレベルは B とされている（Yoshiji, 2021）。日本では、TPO 受容体作動薬としてルストロンボパグ［商品名：ムルプレタ錠）（塩野義製薬）］が「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」の適応で承認されており、現時点では唯一の経口の薬剤治療薬となっている。

2.5.1.3.3　アンメットメディカルニーズ

慢性肝疾患患者の血小板減少症の標準治療は血小板輸血である。血小板輸血は一時的には有効であるが、患者の健康及び経済状態に影響を及ぼす重大なリスクが伴う。このリスクには、ときに致死的となる発熱・アレルギーなどの輸血反応や病原菌の感染があり（Kaufman, 2015）、特に、血小板製剤は血液製剤の中で最も敗血症のリスクが高く、これは、血小板製剤は室温保存する必要があるため細菌が増殖しやすいことに起因すると考えられている（Stramer, 2007、Canellini, 2010）。これらよる副反応や感染症の潜在的なリスクに加えて、抗血小板抗体の産生やその他の非免疫性反応により血小板輸血不応状態に陥る可能性もある。また、慢性肝疾患患者では輸血を繰り返すことによって、血小板増加の程度が減少したり持続時間が短くなることが報告されている（Slichter, 2007）。

慢性肝疾患患者では診断や治療のために待機的な侵襲的処置を必要とすることから、このような血小板輸血不応は、慢性肝疾患患者や治療に必要な処置を繰り返し受ける患者、また肝移植を予定する患者にとって重要な課題である。さらに、慢性肝疾患患者は凝固障害を有し、食道・胃静脈瘤を併発していることが多いことから、自然出血のリスクが高いことを認識して血小板減少症の治療を行うことが重要である。

血小板輸血を繰り返し血小板輸血不応状態となった慢性肝疾患患者では、入院期間の延長、出血リスクの増加、生存率の低下、及び医療コストの増加を伴い、重要な処置の延期又は中止が必要になることもある。また、他の血液製剤と同様に血小板は限りのある医療製品であり、保存期限が極めて短く、供給量も限られている。欧州では年間 220 万単位を超える血小板が輸血され（Ares, 2017）、米国では年間約 900 万単位が輸血されて約 40%は外科的な手術で使用されており（Schiffer, 2001、Kuter, 2006）、多くの慢性肝疾患患者が血小板輸血を受けていると考えられる（Poordad, 2012）。

TPO 受容体作動薬は、前述のとおり血小板減少症に対して血小板輸血に代わる治療法として推奨されている。現在、日本では 3 種類の TPO 受容体作動薬［ロミプロスチム（協和キリ

ン)、エルトロンボパグ（ノバルティス)、ルストロンボパグ（塩野義製薬)］が承認されており、そのうちルストロンボパグのみが「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を適応症として承認されている。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムでは、出血リスクのある待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、予測可能な血小板数の増加をもたらし、血小板輸血の必要性を減らす効果が再現性をもって示された。ランダム化、プラセボ対照第 3 相試験全体では、アバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボとほぼ同様であることが示され、有害事象の頻度増加や重症化はみられず、予期せぬ新規の安全性シグナルも認められなかった。アバトロンボパグ投与を受けた被験者では、肝毒性を示唆する安全性データは認められず、血栓・塞栓イベントや出血イベントの発現増加や、投与中止後の血小板減少症の再発も認められなかった。また、アバトロンボパグが体内の巨核球を刺激して血小板を産生させる経口剤であることから、輸血反応や感染症のリスクはなく、抗血小板抗体の生成や血小板不応状態の発現も回避できるようになる。上述のとおり、慢性肝疾患患者は静脈瘤や関連する凝固障害などの併存疾患による自然出血のリスクが高いため、緊急に血小板輸血が必要になった場合に備えて、血小板輸血を行う選択肢を温存できることが期待される。アバトロンボパグの安全性と有効性のデータは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルを示しており、本薬は対象患者の安全性リスクを低減して臨床管理の向上に寄与し、重要なアンメットメディカルニーズに応えることが期待できる薬剤である。

2.5.1.4　臨床開発の科学的背景

アバトロンボパグは、経口投与用の低分子 TPO 受容体作動薬であり、血小板産生の生理的調節因子である TPO と同様の生物学的作用を発揮することで、血小板数を増加させる。本剤は、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の臨床管理を改善し、安全性リスクを最小化するための、血小板輸血に代わる治療選択肢として開発された。アバトロンボパグは、慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病を有する患者、処置前により高い血小板数（100×10^9/L 以上）を必要とする侵襲性の高い外科的処置を受ける予定の血小板減少症の患者（原因を問わない)、及び化学療法による血小板減少症の患者の治療薬としても開発中である。

アバトロンボパグは、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対して、現在の標準治療である血小板輸血に代わる選択肢として 1 日 1 回 5 日間経口投与することで、血小板輸血の必要性を減らして輸血に伴う副反応を軽減することを目的に開発された。臨床開発プログラムから得られた安全性と有効性のデータは、対象とした慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグの安全性と有効性を強く支持するものであり、目標とする適応症に対する良好なベネフィット・リスクプロファイルを示すものであった。

2.5.1.5　臨床開発プログラム

本薬の臨床開発プログラムとして、海外では 20[redacted] 年から AkaRx 社が第 1 相試験を開始した。その後 2009 年にエーザイ株式会社が血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした第

2 相試験を米国で実施し、2013 年から国際共同第 3 相試験を開始した。国内ではエーザイ株式会社が 2010 年から第 1 相試験（006 試験）を開始し、本剤の開発計画について 20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日［受付番号：[redacted]］）を実施した。その結果を踏まえ、2014 年 [redacted] 月から血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした国内第 2 相試験（204 試験）を実施し、並行して国際共同第 3 相試験である 311 試験に日本も参加した。その後、Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)（Sobi）社の完全子会社である米国 Dova 社に本薬の開発が承継された。アバトロンボパグは、米国では「待機的処置を予定する成人慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療」を適応症として 2018 年 5 月に承認された。EU では侵襲的処置を予定する慢性肝疾患患者の重度の血小板減少症に対する治療を適応症として 2019 年 6 月に承認された。さらに、中国においても 2020 年 4 月に慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療を適応症として承認された。また、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者の血小板減少症に対する治療を適応症として米国では 2019 年 6 月、欧州では 2021 年 1 月に承認された。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムには、患者及び健康被験者を対象とする 24 の企業主導の試験が含まれ、1350 名を超える被験者がランダム割付けされ 1100 名にアバトロンボパグが投与された。この中には、単回及び反復投与の第 1 相用量漸増試験のほか、慢性肝疾患、C 型肝炎及び特発性血小板減少性紫斑病を含む種々の患者集団及び適応症を対象に、複数のアバトロンボパグ製剤、用法・用量を用いた第 2 相及び第 3 相試験が含まれる。

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの有効性データは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に実施された同一デザインの 2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）の主要有効性データ、及び 2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）の補助的有効性データを含む、4 つの試験のデータに基づき評価した。これらの 4 試験はいずれもランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。2 つの主要な第 3 相試験ではそれぞれ、主要評価項目及び副次評価項目でプラセボに対するアバトロンボパグの優越性が再現性をもって検証され、臨床的に意味のある、統計学的に有意な結果が検証された。第 2 相試験では、慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの製剤、用法・用量、薬物動態・薬力学、有効性及び忍容性の根拠となる臨床エビデンスが示された。

アバトロンボパグの安全性データは、企業主導で実施した 24 試験から得た安全性データを、対象集団及び開発フェーズに基づいて 4 つのカテゴリー（血小板減少症を伴う慢性肝疾患、血小板減少症を伴う C 型肝炎、及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者、並びに健康被験者）に分類して、全部で 5 つの解析グループに統合して評価した。主要な安全性データは、グループ A-1 の申請対象疾患（血小板減少症を伴う慢性肝疾患）を対象とした、同一デザインの 2 つの主要なランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 3 相試験から得た。補助的な安全性データは、4 つの安全性解析対象集団（Group A-2：血小板減少症を伴う慢性肝疾患の全ての試験、Group B：血小板減少症を伴う C 型肝炎を対象とした試験、Group C：血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした試験、Group D の健康被験者を対象とした第 1 相試

験）から得た。これらの安全性データから、アバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボと同様であり、良好な忍容性を示し、重大な毒性を示唆するような所見はみられず、未知で予期しない安全性上の懸念を示唆するような所見もみられなかった。

2.5.1.6　臨床開発計画に対する規制当局による助言と合意事項

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症の治療に対する TPO 受容体作動薬の臨床開発計画に関するガイダンスは確立されていない。そのため、[redacted]、米国食品医薬局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）、及び日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）より助言を得た。以下に、各規制当局との協議の概略を示した。

米国では、FDA との Type A Meeting で、[redacted]について FDA と合意した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付議事録）。本会議後の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、FDA により[redacted]について、[redacted]が発行された。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]の修正後にも[redacted]が発行された。[redacted]と判断されたことから、[redacted]した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付議事録）。[redacted]実施した。

また、[redacted]について、Type C Meeting で議論し、FDA と合意した（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付議事録）。

欧州では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に EMA より受領した Scientific Advice 及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領したフォローアップ助言で、[redacted]などの[redacted]について合意した。

日本では 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談を実施し、[redacted]など、[redacted]について PMDA と合意した。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談のフォローアップ相談で、[redacted]について合意した。また、[redacted]により[redacted]を追加した［1.13.2 項］。

2.5.1.7　臨床データパッケージ

慢性肝疾患患者の血小板減少症を申請適応症とするアバトロンボパグの臨床データパッケージは、健康被験者及び種々の疾患の患者を対象に、複数のアバトロンボパグ製剤、異なる用法用量を評価した第 1 相、第 2 相、第 3 相試験を含む 24 試験の臨床試験で構成される。本薬

の製造販売承認申請に含まれる、有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験一覧を表2.5.1-1 に示す。

表 2.5.1-1　アバトロンボパグの臨床試験一覧

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
1	901 試験	男性健康被験者を対象に AKR-501 20 mg を単回経口投与したときの［^{14}C］標識 AKR-501 の薬物動態を評価する非盲検試験	外国人	健康被験者	PK	6 名	懸濁液 ^{14}C 標識アバトロンボパグ 20 mg、単回投与	5.3.3.1-3 参考資料
1	902 試験	男性及び女性の健康被験者を対象に AKR-501 10 mg の経口懸濁液又は錠剤を食後及び空腹時単回経口投与したときの薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を評価する、非盲検・ランダム化・3way クロスオーバー試験	外国人	健康被験者	PK 安全性	18 名	懸濁液／1G 製剤 **投与 A（懸濁液）**： アバトロンボパグ 10 mg、空腹時、単回投与 **投与 B（1G）**： アバトロンボパグ 10 mg、空腹時、単回投与 **投与 C（1G）**： アバトロンボパグ 10 mg、食後、単回投与	5.3.1.2-1 参考資料
1	CL-001 試験	健康被験者を対象に、YM477 単回経口投与の安全性、薬物動態、及び薬力学的作用を評価する、二重盲検・用量漸増試験	外国人	健康被験者	安全性 PK PD	63 名	懸濁液 アバトロンボパグ 1、3、10、20、50、75、100 mg、プラセボ、単回投与	5.3.3.1-1 参考資料
1	CL-002 試験	健康被験者を対象に、YM477 反復経口投与の安全性、薬物動態、及び薬力学的作用を評価する、二重盲検・プラセボ対照・用量漸増試験	外国人	健康被験者	安全性 PK/PD	29 名	懸濁液 アバトロンボパグ 3、10、20 mg、プラセボ、1 日 1 回 14 日間反復投与	5.3.3.1-2 参考資料
1	001 試験	健康被験者を対象に、E5501 100 mg 単回経口投与の QTc 間隔への影響をモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 及びプラセボと比較する、単施設・ランダム化・二重盲検・3 投与クロスオーバー試験	外国人	健康被験者	QTc PK 安全性	47 名	1G 製剤 アバトロンボパグ 100 mg（5 × 20 mg 錠）、モキシフロキサシン塩酸塩 400 mg（1 × 400 mg 錠）、プラセボ、単回投与	5.3.4.1-1 参考資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
1	005 試験	健康被験者を対象に、E5501 旧錠剤の空腹時単回経口投与、並びに E5501 新錠剤の食後及び空腹時単回経口投与を評価する、単施設・非盲検・ランダム化・3 投与クロスオーバー・バイオアベイラビリティ試験	外国人	健康被験者	PK	16 名	1G／2G 製剤 **投与 A（2G）**： アバトロンボパグ 40 mg（1 × 40 mg 錠）、空腹時、単回投与 **投与 B（1G）**： アバトロンボパグ 40 mg（2 × 20 mg 錠）、空腹時、単回投与 **投与 C（2G）**： アバトロンボパグ 40 mg（1 × 40 mg 錠）、食後、単回投与	5.3.1.2-6 参考資料
1	006 試験	日本人、中国人、及び白人の健康被験者を対象に E5501 10 mg、40 mg、及び 80 mg の単回投与及び反復投与の薬物動態、薬力学的作用、安全性、及び忍容性を評価する、ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・3way クロスオーバー試験	日本人及び外国人	健康被験者	PK PD 安全性	単回投与 36 名、反復投与 36 名（日本人、中国人、白人、各 12 名）計 49 名（うち 13 名は反復投与パートから参加）	2G 製剤 **単回投与**： アバトロンボパグ 10 mg（1 × 10 mg 錠）、 40 mg（1 × 40 mg 錠）、 80 mg（2 × 40 mg 錠）、 プラセボ、単回投与 **反復投与**： アバトロンボパグ 10 mg（1 × 10 mg 錠）、 プラセボ、1 日 1 回 7 日間反復投与	5.3.3.3-1 参考資料
1	007 試験	健康被験者を対象に、2 ロットの E5501 40 mg 錠剤を 2 回単回経口投与し相対的バイオアベイラビリティ及び個体内変動を評価する、ランダム化・非盲検・4way クロスオーバー・繰り返しデザイン試験	外国人	健康被験者	PK	42 名	2G 製剤 **投与 A**： ロット [redacted] アバトロンボパグ 40 mg（1 × 40 mg 錠）単回投与 **投与 B**： ロット [redacted] アバトロンボパグ 40 mg（1 × 40 mg 錠）単回投与	5.3.1.2-2 参考資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
1	008 試験	健康被験者を対象に、E5501 と P-糖蛋白質阻害薬であるベラパミル及びシクロスポリンの薬物動態学的相互作用及び薬力学的相互作用を評価する、非盲検・シングルシークエンス・4 投与期試験	外国人	健康被験者	DDI	36 名	2G 製剤 投与期 1：アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）単回投与 投与期 2：アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）単回投与及びベラパミル 240 mg1 日 1 回 11 日間経口投与 投与期 3：アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）単回投与 投与期 4：アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）単回投与及びシクロスポリン 400 mg 単回投与	5.3.3.4-1 参考資料
1	010 試験	健康被験者を対象に、2 ロットの E5501 20 mg 錠剤を用いて 40 mg を食後及び空腹時に単回投与したときの個体内及び個体間変動を評価する、ランダム化・非盲検・4 群・2 期・繰り返しデザイン試験	外国人	健康被験者	PK PD 安全性	85 名	2G 製剤 アバトロンボパグ 40 mg（2 × 20 mg 錠）単回投与 **投与 A**：ロット [redacted] 空腹時投与 **投与 B**：ロット [redacted] 食後投与 **投与 C**：ロット [redacted] 空腹時投与 **投与 D**：ロット [redacted] 食後投与	5.3.1.2-4 参考資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
1	012 試験	健康被験者を対象に E5501 の第 3 世代製剤の試作品と第 2 世代錠剤のバイオアベイラビリティを比較する、単施設・ランダム化・非盲検・2 パート試験	外国人	健康被験者	PK	23 名	2G 製剤／3G（プロトタイプ）製剤 **投与 A、B、C、D**：アバトロンボパグ 10 mg 錠（1 × 10 mg 錠）、シクロデキストリン経口液 10 mg、[redacted]粉末経口懸濁液 10 mg、脂質ベースの経口懸濁液 10 mg、空腹時単回投与 **投与 E 群**：中間解析に基づき選択した剤型のより高用量、空腹時単回投与 **投与 F 群**：選択した剤型の 10 mg、食後単回投与	5.3.1.2-5 参考資料
1	015 試験	日本人健康成人男性を対象に E5501 の薬物動態及び薬力学的作用を評価する単回投与試験	日本人	健康被験者	PK PD 安全性	15 名	2G 製剤 **投与期 1～3**： アバトロンボパグ 5 mg（1 × 5 mg 錠）、 20 mg（4 × 5 mg 錠）、 40 mg（8 × 5 mg 錠）、 食後単回投与 **投与期 4**： アバトロンボパグ 5 mg（1 × 5 mg 錠）、 空腹時単回投与 **投与期 5**： アバトロンボパグ 60 mg（3 × 20 mg 錠）、 食後単回投与	5.3.3.1-4 参考資料
1	017 試験	健康被験者を対象に、アバトロンボパグ市販予定製剤 40 mg を低脂肪食摂取後に単回投与したときの個体間及び個体内変動を評価する、ランダム化・非盲検・3 期・部分的繰り返しデザイン試験	外国人	健康被験者	PK	36 名	2G 製剤 アバトロンボパグ 40 mg（2 × 20 mg 錠）、 単回投与	5.3.1.2-3 参考資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
1	018 試験	日本人及び白人の健康被験者を対象とした、アバトロンボパグ単回投与の薬物動態及び薬力学的作用を評価するランダム化・非盲検・5 投与期試験	日本人及び外国人	健康被験者	PK PD 安全性	48 名（日本人、外国人、各 24 名）	2G 製剤 アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）、 40 mg（2 × 20 mg 錠）、 60 mg（3 ×20 mg 錠）、 単回投与	5.3.3.3-2 評価資料
1	019 試験	アバトロンボパグをフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中程度の阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）、又はリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬、CYP2C9 の中程度の誘導薬）と併用したときの薬物動態への薬物相互作用を評価する、3 パート・非盲検試験	外国人	健康被験者	DDI	48 名	2G 製剤 **投与期 1**：アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）、空腹時単回経口投与 **投与期 2**：アバトロンボパグ 20 mg（1 × 20 mg 錠）を食後単回経口投与と、フルコナゾール 400 mg（200 mg 錠×2、Part A）、イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2、Part B）、又はリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2、Part C）を投与	5.3.3.4-2 参考資料
2	CL-003 試験	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした AKR-501 錠 1 日 1 回 28 日間経口投与の第 2 相・二重盲検・ランダム化・用量設定・プラセボ対照・並行群間比較試験	外国人	慢性特発性血小板減少性紫斑病	有効性 安全性 PK/PD	64 名	1G 製剤 アバトロンボパグ 2.5、5、10、20 mg、プラセボ	5.3.5.4-2 参考資料
2	CL-004 試験	CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした AKR-501 の第 2 相・並行群間比較・ロールオーバー試験	外国人	慢性特発性血小板減少性紫斑病	有効性 安全性 PK/PD	53 名	1G 製剤 CL-003 試験での用量を継続するか、非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg を開始して 40 mg まで増量を可とした	5.3.5.4-3 参考資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
2	202 試験	待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として最長 7 日間の E5501 錠 1 日 1 回経口投与の有効性、安全性、及び母集団薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	外国人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 PK/PD	130 名	1G／2G 製剤 **コホート A**（1G）： アバトロンボパグ 100 mg を投与後 20、40、80 mg を 1 日 1 回 6 日間投与、又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与 **コホート B**（2G）： アバトロンボパグ 80 mg を投与後 10 mg を 1 日 1 回 6 日間投与又は 20 mg を 1 日 1 回 3 日間投与後プラセボを 1 日 1 回 3 日間投与、又はプラセボを 1 日 1 回 7 日間投与	5.3.5.1-1 評価資料
2	203 試験	抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者を対象に、E5501 の有効性、安全性及び薬物動態を評価する、非盲検延長期間を設定した第 2 相・ランダム化・多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較試験	外国人	血小板減少症を伴う C 型肝炎	有効性 安全性 PK/PD	65 名	2G 製剤 アバトロンボパグ 10、20、30 mg、プラセボ、1 日 1 回投与 抗ウイルス治療として、リバビリン、ペグインターフェロン（PEG-IFN）又はテラプレビルを投与	5.3.5.4-1 参考資料
2	204 試験	血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回 5 日間投与の有効性、安全性、薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	日本人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 PK/PD	39 名	2G 製剤 **ベースラインの血小板数が低いコホート**： アバトロンボパグ 20、40、60 mg、プラセボ、1 日 1 回 5 日間投与 **ベースラインの血小板数が高いコホート**： アバトロンボパグ 20、40 mg、プラセボ、1 日 1 回 5 日間投与	5.3.5.1-2 評価資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
3	302 試験	慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せした E5501 経口投与の有効性及び安全性を評価する、非盲検延長期間を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験	外国人	慢性特発性血小板減少性紫斑病	有効性 安全性 PK/PD	49 名	2G 製剤 アバトロンボパグ 5 ～ 40 mg、又はプラセボ投与 （適宜用量調整）	5.3.5.4-4 参考資料
3	305 試験	慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象に、E5501 経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検延長期間を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・実薬対照・並行群間比較試験	外国人	慢性特発性血小板減少性紫斑病	有効性 安全性 PK/PD	23 名	2G 製剤 アバトロンボパグ 5 ～ 40 mg 投与 （適宜用量調整） エルトロンボパグ 25 ～ 75 mg 投与 （適宜用量調整）	5.3.5.4-5 参考資料
3	310 試験	待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	外国人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 PK/PD	231 名	2G 製剤 **ベースラインの血小板数が低いコホート**： アバトロンボパグ 60 mg（3 × 20 mg 錠）、プラセボ、1 日 1 回 5 日間投与 **ベースラインの血小板数が高いコホート**： アバトロンボパグ 40 mg（2 × 20 mg 錠）、プラセボ、1 日 1 回 5 日間投与	5.3.5.1-3 評価資料

相	試験 ID	試験の標題	日本人／外国人	対象	試験の目的	被験者数	アバトロンボパグ製剤投与	添付資料資料区分
3	311 試験	待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	日本人及び外国人	血小板減少症を伴う慢性肝疾患	有効性 安全性 PK/PD	204 名 （日本人 50 名）	2G 製剤 **ベースラインの血小板数が低いコホート**： アバトロンボパグ 60 mg（3 × 20 mg 錠）、プラセボ、1 日 1 回 5 日間投与 **ベースラインの血小板数が高いコホート**： アバトロンボパグ 40 mg（2 × 20 mg 錠）、プラセボ、1 日 1 回 5 日間投与	5.3.5.1-4 評価資料

アバトロンボパグマレイン酸塩（別名 E5501、AKR-501 モノマレイン酸塩、YM477 モノマレイン酸塩、及び YM-301477 モノマレイン酸塩）
1G = 第 1 世代、2G = 第 2 世代（市販予定製剤）、3G = 第 3 世代、DDI ＝ 薬物相互作用、PK = 薬物動態、PD = 薬力学、QTc =補正 QT 間隔

2.5.1.8　進行中又は計画中の臨床開発計画

海外で慢性特発性血小板減少性紫斑病の血小板減少症に対する 3 つの臨床試験、化学療法による血小板減少症に対する 1 つの臨床試験が進行中であるが、本申請時にはデータが得られていない。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

アバトロンボパグの生物薬剤学特性は、製剤間の相対的バイオアベイラビリティの評価、製剤ロット間の相対的バイオアベイラビリティの評価及び食事の影響評価を含む、主に 6 つの生物薬剤学試験及び 2 つの臨床薬理試験により評価した。6 つの試験は 4 つのバイオアベイラビリティ試験と 2 つの食事の影響試験であり、2.7.1.2 項に詳細を記載する。

2.5.2.1　製剤開発

開発過程でいくつかのアバトロンボパグ製剤を使用した。経口懸濁液は第 1 相試験にのみ用い、第 2 相試験及び第 3 相試験にはフィルムコーティング錠［第 1 世代（1G）製剤及び第 2 世代（2G）製剤］を用いた。第 3 世代（3G）製剤は 1 試験（012 試験）でのみ使用し、その後は用いなかった。市販予定製剤は、慢性肝疾患患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験に用いたアバトロンボパグ 2G 製剤である。製剤の詳細は 2.7.1.1.2 項に示す。

2.5.2.2　製剤間の相対的バイオアベイラビリティ

複数の製剤を早期臨床開発で使用した。これらの製剤の相対的バイオアベイラビリティは 2.7.1.2.1 項に示す。アバトロンボパグのバイオアベイラビリティは健康成人で実施した 4 つの第 1 相試験（902 試験、005 試験、007 試験及び 012 試験）により主に評価した。

902 試験では、1G 製剤のバイオアベイラビリティが懸濁液の約 66～69%であることが示された。005 試験では、2G 製剤での組成と製造工程の改善により、アバトロンボパグの曝露量が 1G 製剤と比較して平均値として約 2.5 倍増大することが示された。007 試験では、空腹時投与での 2G 製剤の 2 つのロットのバイオアベイラビリティが、通常の生物学的同等性の判定基準（80～125%）は満たさなかったものの同程度であることが示された。012 試験では、プロトタイプの 3G 製剤のバイオアベイラビリティを評価したが、その後の更なる開発は行わなかった。

2.5.2.3　食事の影響

010 試験及び 017 試験にて、薬物曝露量とそのばらつきに対する食事の影響を評価した。食事の影響は、最終的には日本人及び白人被験者が参加した 018 試験で評価した。これらの試験の詳細は 2.7.1.2.2 項で詳細に考察する。

018 試験では、日本人健康被験者にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を単回投与したときの最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線化面積（AUC）は食後投与と空腹時投与で同程度であり、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに与える食事の影響が小さいことが示唆された。一方で、個体間変動は日本人被験者でも白人被験者でも食後投与（高脂肪食）

で低減され、日本人健康被験者では、C_{max} 及び AUC に対する変動係数が空腹時投与で 46～53%だったのに対して食後投与では 24～31%であった。

2.5.2.4　生物薬剤学に関する結論

アバトロンボパグ 2G 製剤では、バイオアベイラビリティが複数のロットで良好に再現され、食事の影響試験では、高脂肪食及び低脂肪食ともに食後投与することでバイオアベイラビリティの個体間変動及び個体内変動が低減することを確認した。これらの結果は、アバトロンボパグ 2G 製剤の食後投与を支持し、また、生物薬剤学的特徴は推奨用法・用量を支持するものであった。アバトロンボパグは食後に 40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 5 日間反復投与する。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験は、吸収、分布、代謝及び消失を含むアバトロンボパグの薬物動態特性を明らかにし、臨床効果や安全性に関わる薬力学的作用を検討し、さらに、種々の製剤を評価することを目的に計画した。

15 の第 1 相試験、2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）及び 2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）を用いて、本申請に係る臨床薬理評価を行った。これらの試験は、健康成人被験者及び申請適応症である血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で実施した。上記試験の統合データを用いた母集団薬物動態解析により、薬物動態に対する内因性要因及び外因性要因の影響についての評価を行った［2.7.2.2.6.2 項］。202 試験、204 試験、310 試験及び 311 試験の統合データを用いた薬物動態／薬力学（PK/PD）解析では、アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係、及びアバトロンボパグ血漿中濃度と Fridericia 式により補正した QT（QTcF）間隔の関係を評価した［2.7.2.2.6.2 項］。これらの試験及び解析により、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対して、アバトロンボパグを臨床使用するために必要な臨床薬理情報を得た。

2.5.3.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

2.5.3.1.1　血漿タンパク結合

アバトロンボパグの in vitro での血漿蛋白結合率は 0.05～50 μg/mL の範囲で濃度に依存せず 96.3～96.6%であった［2.6.4.4.2.1 項］。母集団薬物動態解析で推定したアバトロンボパグの見かけの分布容積（V/F）は大きく、広く細胞内に分布すると考えられる。分布に関する詳細は 2.7.2.3.2 項に示す。

2.5.3.1.2　肝代謝と薬物相互作用

チトクローム P450（CYP）3A4 及び CYP2C9 が、CYP が介在するアバトロンボパグの代謝に関与する主な分子種であった。また、アバトロンボパグが主要なヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4）を阻害しないことが示された。アバトロンボパグは、CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導せず、CYP2B6 及び CYP3A4 に対して弱い誘導作用を示した。アバトロンボパグは UDP グルクロン酸転移酵素（UGT）1A1 及び UGT2B7 に対して弱い阻害作用を示した［2.6.4.9 項］。

アバトロンボパグは、P-糖蛋白質（P-gp）の基質であり、breast cancer resistance protein（BCRP）、bile salt export pump（BSEP）、multidrug resistance protein（MRP）2、organic anion transporting polypeptide（OATP）1A2、OATP1B1、OATP1B3、OATP2B1、organic anion transporter（OAT）1、OAT3 及び organic cation transporter（OCT）2 の基質ではなかった。アバトロンボパグは、BCRP、BSEP、MRP2、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT1 対して阻害作用を示し、P-gp、OATP1B1、OCT2、multidrug and toxin extrusion（MATE）1 及び MATE2-K に対して弱い阻害作用を示した［2.6.4.9 項］。

アバトロンボパグの低膜透過性及び低溶解性である特性並びに臨床試験でヒト血漿中濃度が低いことを考慮すると、アバトロンボパグが評価した CYP、UGT 及びトランスポーターに関連した臨床的に意味のある相互作用をもたらす可能性は低いと考えられる。

2.5.3.2　ヒト薬物動態

2.5.3.2.1　吸収

アバトロンボパグは単回投与したとき、懸濁液としては 75 mg まで（CL-001 試験）［2.7.2.2.1.1 項］、市販予定の 2G 製剤（第 2 相試験及び第 3 相試験で使用した製剤）では、018 試験［2.7.2.2.2.2 項］で 60 mg まで、006 試験［2.7.2.2.2.1 項］では 80 mg までの用量で線形薬物動態を示した。

経口投与後のアバトロンボパグの吸収は緩やかで、単回投与時及び反復投与時ともに約 6～8 時間で C_{max} に到達した。アバトロンボパグの半減期は用量に依存せず、錠剤として投与したとき半減期は約 19 時間であり、1 日 1 回投与を支持する。アバトロンボパグ 3、10、又は 20 mg を反復投与したとき、C_{max} 及び AUC は用量に比例して増大した。アバトロンボパグの血漿中薬物曝露は反復投与により蓄積し、AUC としての蓄積比は 1.8～2 倍であった［2.7.2.2.1.4 項］。反復投与時に認められた蓄積は半減期からの予測と一致した。血小板増加のリスクを避けるため、20 mg 1 日 1 回より高い用量での反復投与は健康被験者では実施しなかった。

018 試験では、日本人健康被験者にアバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC は食後投与と空腹時投与と同程度であり、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに与える食事の影響は小さいことが示唆された。一方で、個体間変動は、日本人被験者でも白人被験者でも食後投与（高脂肪食）で低減され、日本人健康被験者では C_{max} 及び AUC に対する変動係数が空腹時投与で 46～53%だったのに対して食後投与では 24～31%に低下した［2.7.2.2.2.2 項］。

2.5.3.2.2　分布

アバトロンボパグの in vitro でのヒト血漿蛋白結合率は 0.05～50 µg/mL の範囲で濃度に依存せず 96.3～96.6%であった［2.6.4.4.2.1 項］。母集団薬物動態解析で推定したアバトロンボパグの V/F は 180 L と大きく、広く細胞内に分布していると考えられる。詳細は 2.7.2.3.2 項に示す。

2.5.3.2.3　代謝及び排泄

CYP3A4 と CYP2C9 が、CYP が介在する代謝に関与する主な分子種であった［2.6.4.5.1 項］。評価した 2 つの CYP 分子種のうち、CYP2C9（相対的寄与率 76.2%）がアバトロンボパグのシス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する主要な CYP 分子種であった。CYP3A4（相対的寄与率 82.9%）はトランス-4-ヒドロキシ体の生成に関与する主要な分子種であった。これらの in vitro 試験から CYP2C9 と CYP3A4 は 4-ヒドロキシ体の生成に対しておおむね同程度に寄与することが示された。3-ヒドロキシ体はヒトではわずかであった。2.5.3.4.2.2 項に示すとおり、in vivo では CYP2C9 がアバトロンボパグの代謝クリアランスに関与する主要な酵素であり CYP3A4 の役割は小さいことが示唆されている。

ヒトマスバランス試験（901 試験）によりアバトロンボパグの代謝の程度と排泄経路を評価した。血漿中にはアバトロンボパグ未変化体のみが検出され、代謝物は検出されなかった。尿サンプルでは検出された放射能が低かったため、代謝物の同定を行うことはできなかった。投与量の約 95%が回収され、投与した放射能の約 88%が糞中に、約 6%が尿中に排泄され、糞中排泄が主要な排泄経路であった。未変化体及び計 3 つの代謝物が糞中に検出された。糞中に排泄された放射能の 77.3%を未変化体（33.5%）及び 4-ヒドロキシ体（43.8%）が占めていた［2.7.2.2.1.3 項］。

2.5.3.2.4　単回投与時の薬物動態（健康成人）

018 試験にて、日本人健康成人男性に、20、40、又は 60 mg（2G 製剤）を食後単回経口投与したとき、C_{max} 及び AUC はいずれも投与量に比例して増大し、消失半減期は投与量に依存しなかった。詳細は 2.7.2.3.4.1 項に示す。

2.5.3.2.5　反復投与時の薬物動態（血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者）

母集団薬物動態解析［2.7.2.2.6.2 項］に基づいて、310 試験及び 311 試験での慢性肝疾患被験者のアバトロンボパグの薬物動態を評価した。見かけのクリアランス（CL/F）及び V/F は用量 40 mg と 60 mg とで同程度で、それぞれ 5.5～16.1 L/h 及び 143～403 L であった。モデルに基づいて推定したアバトロンボパグの AUC 及び C_{max} は、用量 40 mg と 60 mg の間でほぼ用量に比例して増大した。詳細は 2.7.2.3.4.2 項に示す。

2.5.3.2.6　薬物動態パラメータの変動

アバトロンボパグ（2G 製剤）では、空腹時投与では C_{max} 及び AUC に対する個体間及び個体内変動は大きく、食後投与では個体間及び個体内変動ともに約 50%低下した（017 試験及び 010 試験）［2.7.2.2.3.4 項及び 2.7.2.2.3.5 項］。個体間変動及び個体内変動については、母集団薬物動態解析により更なる評価を行った［2.7.2.2.6.2 項］。食後投与で、個体内及び個体間変動が低減することから、食後投与を推奨する。

2.5.3.3　薬物動態への内因性要因

2.5.3.3.1　民族

018 試験では、40 mg 又は 60 mg を食後単回投与したとき、日本人と白人の間に差は認められなかった[2.7.2.2.2.2 項]。したがって、日本人に対する用量調節の必要はないと考えられる。006 試験では、10 mg 又は 40 mg を単回投与したとき、日本人、中国人及び白人の薬物動態は同様であった［2.7.2.2.2.1 項］。

民族の影響は、母集団薬物動態及び PK/PD 解析でも評価した。解析に使用したデータには 787 名の被験者が含まれ、内訳は白人 522 名、黒人／アフリカ系アメリカ人 59 名、中国人、日本人、及び韓国人を除くアジア人 13 名、日本人 74 名、中国人 34 名、韓国人 29 名、アメリカ先住民 1 名、及びその他の人種 21 名であった。解析結果は 018 試験の結果と一致し、人種／民族はアバトロンボパグの CL/F に対する統計的に有意な共変量ではないことが示された［2.7.2.2.6.2 項］。

2.5.3.3.2　年齢、体重及び性別

健康被験者及び血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を含む統合データを用いた母集団薬物動態解析の結果、アバトロンボパグの薬物動態は年齢、体重及び性別の影響を受けないことが示された。したがって、年齢、体重、又は性別に基づく用量調節は不要と考えられる。母集団薬物動態解析の詳細は 2.7.2.2.6.2 項に記載した。

2.5.3.3.2.1　高齢者

最終母集団薬物動態解析は、787 名の被験者（18 歳から 86 歳）のうち 84 名の高齢被験者（65～86 歳）を含むデータを用いて実施した。高齢被験者の薬物動態は非高齢者と比較して大きな違いはなく、高齢者に対する用量調節の必要はないと考えられる［2.7.2.2.6.2 項］。

2.5.3.3.2.2　小児

小児を対象とした臨床試験は実施していない。

2.5.3.3.3　腎機能障害患者及び肝機能障害患者

901 試験では、投与した放射能標識アバトロンボパグのわずか 6%が尿中に排泄され、腎機能障害がアバトロンボパグの薬物動態及び PK/PD に対して臨床的に意味のある影響を与える可能性が低いことが示唆された。このことは、母集団薬物動態解析で腎機能検査値がアバトロンボパグの CL/F に対する有意な共変量ではなかった結果とも一致している。本解析には、軽度又は中等度の腎機能障害患者のデータが含まれる。2.7.2.3.5.4 項の図 2.7.2-31 に、アバトロンボパグの CL/F とクレアチニンクリアランス、また CL/F と推定糸球体濾過量の関係を示した。アバトロンボパグの CL/F は、軽度又は中等度の腎機能障害の影響を受けないことが示され、尿中排泄率が低いことも考慮すると、腎機能障害患者に対して、アバトロンボパグの用量調節の必要はないと考えられる［2.7.2.3.5.4 項］。

第 2 相試験及び第 3 相試験を統合したデータセットを用いた母集団薬物動態解析の一環として、健康被験者と対象疾患患者である肝機能障害を有する慢性肝疾患患者での比較を行った。アバトロンボパグの血漿中薬物曝露量は慢性肝疾患患者と健康被験者とで同程度であり、また、肝機能検査値は母集団薬物動態解析で CL/F の有意な共変量として選択されなかった。したがって、肝機能障害に基づいた用量調節の必要はないと考えられる［2.7.2.3.5.3 項］。

2.5.3.4 薬物動態への外因性要因

2.5.3.4.1 食事の影響

2.5.2.3 項で示すように、高脂肪食又は低脂肪食のいずれも食事の摂取はアバトロンボパグの吸収量及び吸収速度に影響を与えなかった。しかし、食後投与時に C_{max} 及び AUC の個体間及び個体内変動が約 50%低減したことから、食後投与を推奨する。

2.5.3.4.2 薬物相互作用

2.5.3.4.2.1 アバトロンボパグが併用薬の薬物動態に与える影響

In vitro 試験で、アバトロンボパグは評価したいずれの CYP 及び UGT 分子種の基質である併用薬に対しても、臨床的に意味のある相互作用を引き起こさないことが示唆された。また、低膜透過性及び低溶解性、及び臨床試験でヒト血漿中濃度が低いことを考慮すると、アバトロンボパグがトランスポーターの基質に対して臨床的に意味のある薬物相互作用を引き起こす可能性は低い［2.7.2.3.6.1 項］。

2.5.3.4.2.2 併用薬がアバトロンボパグの薬物動態に与える影響

In vitro 試験の結果に基づいて、P-gp、CYP2C9 及び CYP3A4 に対する相互作用薬（perpetrator）がアバトロンボパグの薬物動態に与える影響を評価する臨床薬物相互作用試験を行った。

008 試験では、強い P-gp 阻害薬であるベラパミルと併用したときアバトロンボパグの薬物曝露量は増大した（AUC として約 61%）。また、同様に P-gp 阻害薬であるシクロスポリンと併用したとき AUC が約 18%低下した。薬力学パラメータとして設定した血小板数に対する効果曲線下面積（AUEC）及び最大血小板数は薬物動態パラメータと同様の傾向が認められたが、その差は薬物動態パラメータの差ほど大きくなかった。これらの結果より、アバトロンボパグは P-gp の基質ではあるが、ベラパミルやシクロスポリンのような強い阻害薬と併用した場合にもその薬力学的作用に与える影響は比較的小さいと考えられる。特に、シクロスポリンはアバトロンボパグと併用したとき、臨床的に意味のある影響は認められなかった［2.7.2.2.4.1 項］。

019 試験では、CYP2C9 及び CYP3A に対する相互作用薬（perpetrator）との併用がアバトロンボパグの薬物動態に与える影響を評価した。試験には CYP2C9 及び CYP3A に対する中等度の二重阻害薬であるフルコナゾール、CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾール、及び二重誘導薬であるリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬かつ CYP2C9 の中等度の誘導薬）を用いた。フルコナゾールとリファンピシンは、アバトロンボパグの AUC により大きな影響を与え、フルコナゾールは中程度（約 2.2 倍）の、リファンピシンは弱い若しくは中程度（約 0.5

倍）の薬物相互作用を示した。薬力学的作用にも同様の効果が認められたが、その影響は薬物曝露で観察された影響ほど大きくなかった。一方で、強い CYP3A 阻害薬で、CYP2C9 には影響を与えないイトラコナゾールは、フルコナゾール及びリファンピシンと比較して、薬物曝露量に与える影響は小さく、アバトロンボパグ単回投与時の薬力学的作用に影響を与えなかった［2.7.2.2.4.2 項］。

プロトンポンプ阻害薬、H2 受容体拮抗薬及び制酸薬との併用がアバトロンボパグの CL/F または AUC に与える影響について、母集団薬物動態解析での共変量探索により評価した結果、これらの薬物の併用はアバトロンボパグの薬物動態に影響を与えなかった。

2.5.3.5　ヒトでの薬力学特性

2.5.3.5.1　ヒトでの薬力学特性と作用機序

アバトロンボパグは、TPO とは別のサイトに結合することにより、ヒト TPO 受容体を活性化させる TPO 作動薬であり、相加的にシグナル伝達を促進し、TPO の効果を模倣することが可能で、血小板数を安定的に増加させる。

2.5.3.5.2　母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析

健康被験者及び患者を含む複数の臨床試験の統合データの解析のために、母集団薬物動態モデル及び母集団 PK/PD モデルを構築した。薬物動態及び PK/PD モデルに関する情報を本項にも記載する。

アバトロンボパグの開発過程で、二度の母集団薬物動態及び母集団 PK/PD 解析を実施した［2.7.2.2.6 項］。1 つ目の解析［2.7.2.2.6.1 項］は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたプラセボ対照第 2 相試験である 202 試験のデータを用いて実施し、解析結果は、第 3 相試験での用法・用量設定に利用した。2 つ目の母集団薬物動態及び母集団 PK/PD 解析［2.7.2.2.6.2 項］は、健康被験者での第 1 相の 10 試験、並びに血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者での第 2 相の 2 試験及び第 3 相の 2 試験の併合データを用いて実施した（最終モデル）。

最終母集団薬物動態モデルは、1 次と 0 次の吸収を持つ 1-コンパートメントモデルである。共変量として、性別、用量、体重、年齢、アスパラギン酸トランスアミナーゼ及びアルブミンが CL/F に及ぼす影響について検討したが、有意な共変量ではなかった。更に、性別、体重、年齢及びアルブミンについて V/F に対する影響を検討したが、体重だけが有意な共変量であった。CL/F と V/F は 60 mg 群（ベースラインの血小板数が低いコホート）と 40 mg 群（ベースラインの血小板数が高いコホート）とで同程度であった。

薬物効果に対して線形モデルを仮定し、2 つの薬物動態コンパートメントと 4 つの薬力学コンパートメントの 6 つのコンパートメントで構成する PK/PD life-span モデルを、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の血小板数データ（202 試験、204 試験、310 試験及び 311 試験）に対して適用した。この PK/PD モデルでは、線形の薬物効果を示す *SLOP*、血小板前駆体の 0 次産生速度（Kin）及び血小板前駆体の 1 次成熟速度定数（Kout）を推定した［2.7.2.2.6.2 項］。民族、TPO、アルブミン、体重、肝細胞癌の状態及び年齢の *slope* に対する影響、体重及び慢

性肝疾患の原因の Kout に対する影響、並びに TPO 及び体重の Kin に対する影響を検討した。アバトロンボパグに対する最終 PK/PD モデルでは、東アジア人（日本人、中国人及び韓国人であること）、TPO（濃度）及びアルブミン（濃度）が薬物の効果 *slope* に対する統計的に有意な共変量であった。アルブミン及び TPO の濃度を変化させた PK/PD シミュレーションでは、血小板数増加に対するこれらの共変量の影響が小さいことを示した［2.7.2.2.6.2 項］。更に、年齢、性別、Model for End-Stage Liver Disease（MELD）スコア、Child-Turcotte-Pugh（CTP）スコア、慢性肝疾患の原因、肝細胞癌の状態、脾腫、及びステロイド併用は、薬力学パラメータに対して統計的に有意な影響を及ぼさなかった。

2.5.3.5.3　QT への影響

Thorough QT 試験（001 試験）にて、アバトロンボパグ（1G 製剤）の 100 mg 単回投与が心拍数で補正した QT（QTc）間隔に影響を与えないことを確認した。202 試験、204 試験、310 試験及び 311 試験より得られた統合データを用いて、薬物曝露－QTcF 間隔解析も実施した［2.7.2.3.7.2 項］。アバトロンボパグを慢性肝疾患患者に投与したときの血漿中濃度（母集団薬物動態解析結果に基づいた予測血漿中濃度）と Fridericia 式により補正した QTc（ΔΔQTcF）の関係は線形モデルで最も適切に評価できた。下記の式で"*slope*"が推定パラメータである。

*ΔΔQTcF = アバトロンボパグ濃度 (ng/mL) * slope*

Slope の推定値の 95%信頼区間は 0 を含み、アバトロンボパグの濃度が上昇してもΔΔQTcF が有意に変化しないことを示した。

2.5.3.5.4　第 3 相試験の用量選択

アバトロンボパグ投与の目的は、血小板数をベースラインでの 50×10^9/L 未満から、待機的処置日までに目標値（50×10^9/L）以上に一時的に増加させることである。また、血栓リスクと関連すると考えられる血小板数 200×10^9/L 以上になる被験者の割合を最小化することも重要である。202 試験のデータを用いた母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析により、第 3 相試験の用量を選択した。202 試験は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に、アバトロンボパグの 1G 製剤及び 2G 製剤を用いて、4 日間投与と 7 日間投与（ローディングドーズを含む）を評価するために実施したプラセボ対照試験である。母集団薬物動態解析及び母集団 PK/PD 解析の詳細は 2.7.2.2.6.1 項に示す。解析には 2G 製剤の 236 件の濃度－時間記録を用いた。非線形混合効果モデルを用いて実施し、アバトロンボパグ血漿中濃度のモデル予測値と血小板数の関係を評価した［2.7.2.3.10 項］。ローディングドーズを設定する場合と設定しない場合の反復投与についてシミュレーションを実施し、また、ベースラインの血小板数に基づいた比較評価も行った。用法・用量を評価する際、目標血小板数として 50×10^9/L を有効性の境界値として用いた。また、対象疾患患者では血小板数が 200×10^9/L を超えると門脈血栓症のリスクが増えることが考えられたため、安全性の境界値としてこの値を用いた。被験者の約 90%で予定処置の許容期間中の血小板数が 50×10^9/L を超え、血小板数が 200×10^9/L を超える被験者数を最少にする用法・用量を特定することをシミュレーションの目標とした。

シミュレーションの結果、奏効率はベースラインの血小板数に関連しており、ローディングドーズを設定する必要はなく、ベースラインの血小板数が 40×10^9 /L 以上 50×10^9/L 未満の被験者には 40×10^9/L 未満の被験者とは別の用量を設定する方が良いことが示された。ベースラインの血小板数が低い（40×10^9/L 未満）場合は 60 mg の 1 日 1 回 5 日間反復投与により 89%が Day 12 で目標血小板数である 50×10^9/L に到達し、同様に、ベースラインの血小板数が高い（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）場合は 40 mg の 1 日 1 回 5 日間投与により 91%が目標血小板数に到達することが示された。

したがって、第 3 相試験ではベースラインの血小板数に基づいて 2 つに分けて以下に示す用量を 5 日間 1 日 1 回投与した。

- ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 未満：60 mg 1 日 1 回 5 日間投与
- ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満：40 mg 1 日 1 回 5 日間投与

第 3 相試験の安全性及び有効性データは、添付文書で推奨する上記のアバトロンボパグの用法・用量を支持するものであった。

2.5.3.6 臨床薬理に関する結論

第 1 相試験、第 2 相試験及び第 3 相試験を併せて包括的な臨床薬理評価を行い、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的特性を明らかにし、薬物動態及び PK/PD に影響を与える可能性のある要因を特定した。アバトロンボパグの臨床薬理学的特性は、第 3 相試験での有効性及び安全性成績と併せて、推奨用量である、ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 未満には 60 mg 1 日 1 回 5 日間投与、ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満には 40 mg 1 日 1 回 5 日間投与を支持する。

第 1 相の民族ブリッジング試験（018 試験）及び母集団 PK/PD 解析で日本人と外国人とで薬物動態及び薬力学的特性が類似していることが示されており、海外試験及び国際共同試験で得られた薬物動態、薬力学、有効性及び安全性データは、用法・用量設定も含めて日本人患者にも適用可能であることを示唆している。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概観

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの有効性は、申請適応症の患者を対象とした計 4 つのプラセボ対照試験に基づき評価した。その内訳は、2 つの国際共同第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）及び 2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）であり（表 2.5.4-1 及び図 2.5.4-1）、第 3 相試験の併合データも評価した。4 つの試験はいずれもランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であり、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に実施した。

アバトロンボパグの臨床効果を検証した主要な有効性データは、2 つの同一デザインの第 3 相試験（310 試験：n=231、311 試験：n=204）から得られた。これら 2 試験は日本を含む様々な地域で（日本では 311 試験に 50 名の被験者が参加）、アバトロンボパグの市販予定製剤であ

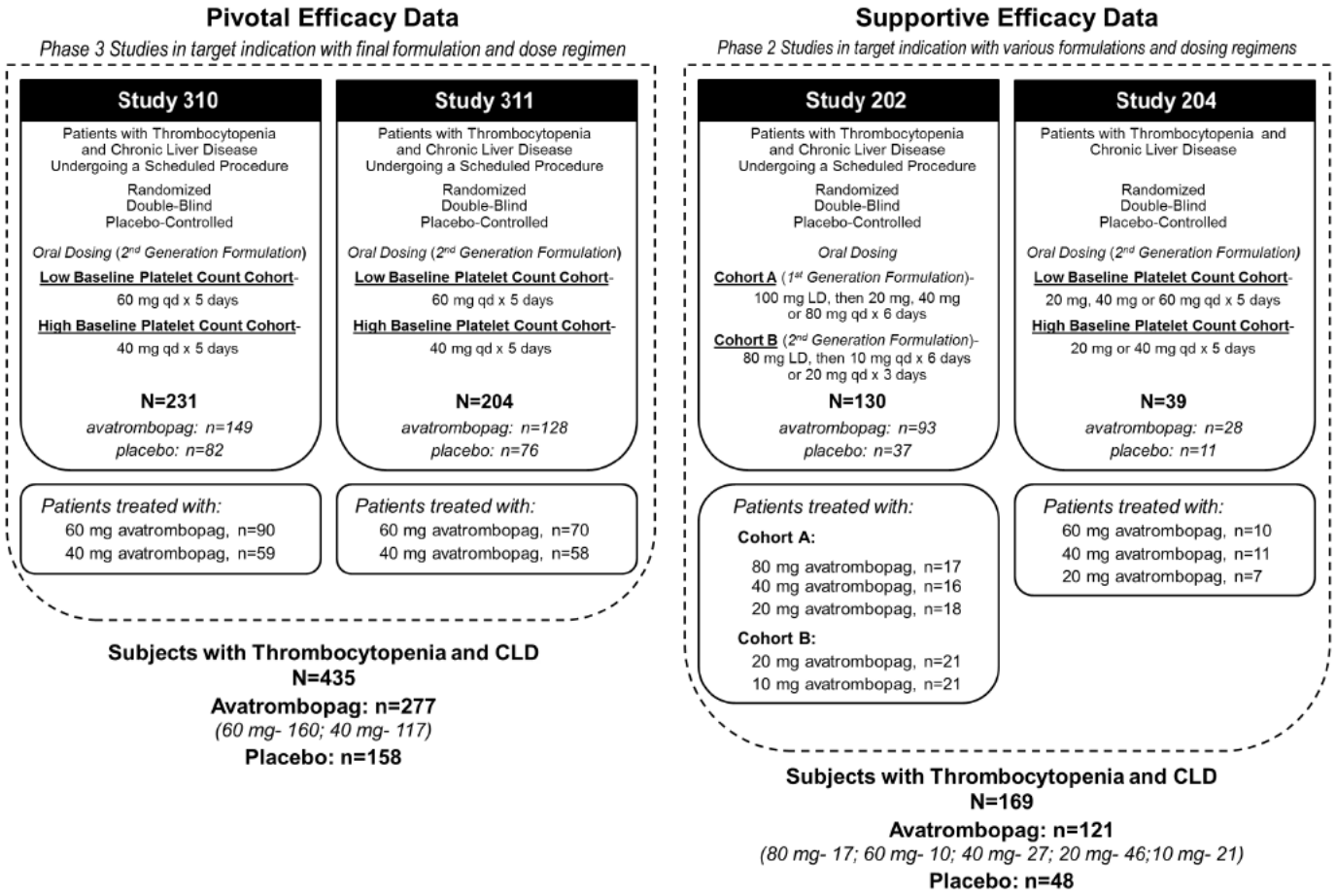
る 2G 製剤を用いて、申請用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回、5 日間）で実施した。両試験ともに、主要評価項目及び副次評価項目で再現性をもって有効性が検証された。これらの試験では、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率（回避した被験者の割合）が、アバトロンボパグ投与により統計学的に有意に高くなり、臨床的に意味のある改善が認められた。アバトロンボパグはプラセボに対して優越であり、予測可能な血小板数の増加を示したことから、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグの肯定的な治療効果が支持された。

第 2 相試験である 202 試験（米国で実施、n=130）及び 204 試験（日本で実施、n=39）の 2 試験から得られた補助的な有効性データは、アバトロンボパグの販売承認申請を更に支持するものであった。これらの試験では、慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの製剤、用法・用量、薬物動態、有効性及び忍容性の根拠となる臨床エビデンスが初めて示された。

表 2.5.4-1　待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対するアバトロンボパグの有効性を評価した臨床試験

試験の相	試験番号	試験略称（試験 ID）	試験の標題	評価／参照先
第 3 相	E5501-G000-310	310 試験	待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	評価 Module 5.3.5.1-3
第 3 相	E5501-G000-311	311 試験	待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	評価 Module 5.3.5.1-4
第 2 相	E5501-G000-202	202 試験	待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として最長 7 日間の E5501 錠 1 日 1 回経口投与の有効性、安全性、及び母集団薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験	評価 Module 5.3.5.1-1
第 2 相	E5501-J081-204	204 試験	血小板減少症を伴う日本人の慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回 5 日間投与の有効性、安全性、薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験	評価 Module 5.3.5.1-2

図 2.5.4-1　主要な有効性試験及び補助的な有効性試験の概観（最大の解析対象集団）



CLD = chronic liver disease, LD = loading dose, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, qd = once per day.
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR

2.5.4.1.1　試験デザイン

待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの効能・効果を裏づける有効性データは、申請適応症の患者で実施した 4 つの臨床試験（n=604）から得られた（表 2.5.4-1）。

(1)　主要な有効性データ：310 試験及び 311 試験

2 つの主要な第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）は、血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与した、同一デザインの国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。これら 2 試験は、各国の臨床診療のわずかな相違が試験間で均衡化するように、重複した地理的地域で実施した。

310 試験及び 311 試験は 3 つの期間で構成された。

- ランダム化前期間（Day −14～−1）
- ランダム化期間［ランダム割付け（Day 1）から治験薬の最終投与の 5～8 日後（Day 10～13）の待機的処置日まで］
- フォローアップ期間［待機的処置日の終了から治験薬の最終投与の 30 日後（Day 35）まで］

ランダム化前期間に、血小板数を 2 回測定し、2 回の測定の平均値を適格性判定（50×10^9/L 未満であること）に使用した。また、2 回の測定がいずれも 60×10^9/L 以下でなければならなかった。適格な被験者をベースラインの平均血小板数に基づいて、ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）又は高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）のいずれかに分けた。被験者は各コホート内で、更に待機的処置の出血リスク（低・中・高）及び肝細胞癌の状態（あり、又はなし）により層別した。ベースラインの血小板数別の各コホート（40×10^9/L 未満、又は 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）内で、アバトロンボパグ群又はプラセボ群に 2 : 1 の比でランダム割付けした。

ランダム化期間には、アバトロンボパグ又はプラセボを 1 日 1 回、5 日間食後投与した。ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）の被験者にはアバトロンボパグ 60 mg、ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）の被験者にはアバトロンボパグ 40 mg を投与し、治験薬の最終投与から 5～8 日後に、予定された待機的処置を実施した。フォローアップ期間には、治験薬の最終投与の 30 日後まで被験者の追跡調査を行った。

(2)　補助的な有効性データ

202 試験

202 試験は、待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として米国で実施した第 2 相、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であった。

202 試験は 3 つの期間で構成された。

- ランダム化前期間（Day −7～−1）
- ランダム化期間（Day 1～8）
- フォローアップ期間（治験薬の最終投与から 30 日間）

ランダム化前期間に、スクリーニングのため血小板数の測定を 2 回行った。血小板数が 10×10^9/L 以上 50×10^9/L 以下の適格な被験者を、コホート A では 3 用量のアバトロンボパグ 1G 製剤又はプラセボのいずれかを最長 7 日間投与する群に 1 : 1 : 1 : 1 の比でランダム割付けした。アバトロンボパグの 3 用量群では、初日ローディングドーズ（100 mg）、その後に 20 mg、40 mg、又は 80 mg を最長 6 日間投与した。コホート B では、適格な被験者を、2 用量のアバトロンボパグ 2G 製剤又はプラセボのいずれかを最長 7 日間投与する群に 1 : 1 : 1 の比でランダム割付けした。アバトロンボパグの 2 用量群では、初日ローディングドーズ（80 mg）、その後 Day 2～7 に 10 mg 投与、又は Day 2～4 に 20 mg 投与＋Day 5～7 にプラセボ投与した。

1G 製剤を用いるコホート A と新たに導入した 2G 製剤を用いるコホート B で予測される曝露量のブリッジングが可能となるよう、モデリング及びシミュレーション解析を用いた。

治験薬は食事と関係なく投与し、治験薬の最終投与後 1～4 日以内に待機的処置を実施することとした。なお、本試験ではアバトロンボパグ 2G 製剤のバイオアベイラビリティが 1G 製剤より 67%高く、経口投与での全身吸収が改善されたことが示された。

フォローアップ期間は、治験薬の最終投与の 30 日後までとした。

204 試験

204 試験は、血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者を対象としてアバトロンボパグの 1 日 1 回最長 5 日間の経口投与を評価した第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）でも用いた 2G 製剤を使用した。

204 試験は 2 つの期間で構成された。

- ランダム化前期間（Day −28～Day 1 の治験薬投与前）
- ランダム化期間：治験薬投与期（Day 1～5）及びフォローアップ期［Day 6～35（最長 Day 42 まで）］

ランダム化前期間に、スクリーニングのため血小板数を 2 回測定した。スクリーニング時及びベースラインの平均血小板数に応じて、血小板数が低いコホート（ベースラインの血小板数：40×10^9/L 未満）又は血小板数が高いコホート（ベースラインの血小板数：40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）のいずれかに被験者を分けた。血小板数が低いコホートではプラセボ又はアバトロンボパグ 20 mg、40 mg、若しくは 60 mg を投与する群に 1 : 1 : 1 : 3 の比で、血小板数が高いコホートではプラセボ又はアバトロンボパグ 20 mg 若しくは 40 mg を投与する群に 2 : 1 : 2 の比でランダム割付けした（指定された症例登録センターによる中央ランダム割付け）。ランダム化期間は治験薬投与期とフォローアップ期を含み、Day 1 から 1 日 1 回 5 日間治験薬を投与した。治験薬の最終投与の 30 日後まで、臨床観察及び評価を実施した。

2.5.4.1.2　試験対象被験者

全試験を通じて、スクリーニング時に 18 歳（又は 20 歳）以上の慢性肝疾患患者を対象とした。血小板減少症の基準は、ベースライン時の平均血小板数が 50×10^9/L 未満であることとした。慢性肝疾患の重症度の基準として、スクリーニング時に MELD スコアが 24 以下であることとした。2 つの第 3 相試験及び 204 試験では、肝細胞癌を有する患者のうち、Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）病期分類 C 又は D の（全身化学療法が必要な）患者は除外した。第 3 相試験で許容された待機的処置と付随する出血リスクの分類（低、中、高）を表 2.7.3-5 に示した。

2.5.4.1.3　用法・用量

アバトロンボパグの用法・用量は、待機的処置日までに血小板数をベースラインの 50×10^9/L 未満から目標値（50×10^9/L 以上）に予測可能で一時的な増加をさせることができるように慎重に設定した。また、エルトロンボパグの ELEVATE 試験（Afdhal, 2012）で、血小板数が 200×10^9/L を超えることで慢性肝疾患患者の血栓・塞栓イベントのリスクが高まることが確認されていたことから、アバトロンボパグの用法・用量の選択に際して、投与後の血小板数が 200×10^9/L を超える被験者数を最小化することにも重点をおいた。第 3 相試験での用法・用量を設定する根拠は、202 試験のデータを用いた母集団薬物動態及び PK/PD 解析（2.5.3.5 項）から得た。

（1） アバトロンボパグの投与開始 4 日目（Day 4）に血小板数が予測可能な増加を示し、Day 10～14 に最高値となった。その後、血小板数は減少し始め、試験中にベースライン値に戻った。

（2） 5 日間の投与レジメンの開始時にローディングドーズを行うことは、血小板数の反応を指標とした効果に関して利点はない。

（3） ベースラインの血小板数が低い患者には高用量、高い患者には低用量を投与することには利点があり、これにより待機的処置日に血小板数が目標とする 50×10^9/L 以上に達する被験者の割合がベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートで同程度となる（それぞれ、89%及び 91%）。

1） ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 未満の患者には 60 mg を 1 日 1 回、5 日間投与

2） ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満の患者には 40 mg を 1 日 1 回、5 日間投与

（4） 血小板数が 200×10^9/L 超に達する患者を最小限とすることが、血栓・塞栓イベントのリスクを低減する。

以上より、主要な第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）の用法・用量を以下のとおり設定した。

血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）

- Day 1～5 までアバトロンボパグ 60 mg 投与
- Day 1～5 までプラセボ投与

血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）

- Day 1～5 までアバトロンボパグ 40 mg 投与
- Day 1～5 までプラセボ投与

202 試験は、アバトロンボパグの複数の用量を用いて用量反応を検討した proof of concept（POC）試験であり、血小板数を急速に増加させることを期待してローディングドーズを含む用法・用量を設定した。バイオアベイラビリティが高い 2G 製剤が利用可能となったため、追加のコホート（コホート B）で 2G 製剤の錠剤を投与した。また、治験薬は食事と関係なく投与した。

コホート A（アバトロンボパグ 1G 製剤）

- Day 1 にアバトロンボパグ 100 mg を投与後、Day 2～7 に 20 mg を 1 日 1 回投与
- Day 1 にアバトロンボパグ 100 mg を投与後、Day 2～7 に 40 mg を 1 日 1 回投与
- Day 1 にアバトロンボパグ 100 mg を投与後、Day 2～7 に 80 mg を 1 日 1 回投与
- Day 1 にプラセボ（ローディングドーズ相当量）を投与後、Day 2～7 にプラセボを 1 日 1 回投与

コホート B（アバトロンボパグ 2G 製剤）

- Day 1 にアバトロンボパグ 80 mg を投与後、Day 2～7 に 10 mg を 1 日 1 回投与
- Day 1 にアバトロンボパグ 80 mg を投与後、Day 2～4 に 20 mg を 1 日 1 回投与、Day 5～7 にプラセボを 1 日 1 回投与
- Day 1 にプラセボ（ローディングドーズ相当量）を投与後、Day 2～7 にプラセボを 1 日 1 回投与

204 試験では、血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者での至適用量を決定するため、複数の用量について評価した。用量はベースラインの血小板数に応じて決めるべきとの知見が 202 試験で得られたため、ベースラインの血小板数に基づき被験者を 2 つのグループに分け、血小板数が低い被験者にはアバトロンボパグ 2G 製剤の 20 mg、40 mg 又は 60 mg、血小板数が高い被験者には 20 mg 又は 40 mg を投与した。アバトロンボパグ群及びプラセボ群の全ての被験者に、治験薬を 1 日 1 回 5 日間経口投与した。また、上述の 202 試験の PK/PD モデルのデータに基づき、治験薬の投与は食後とし、ローディングドーズは行わなかった。

血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）

- Day 1～5 までアバトロンボパグ 20 mg 投与
- Day 1～5 までアバトロンボパグ 40 mg 投与
- Day 1～5 までアバトロンボパグ 60 mg 投与
- Day 1～5 までプラセボ投与

血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）

- Day 1～5 までアバトロンボパグ 20 mg 投与
- Day 1～5 までアバトロンボパグ 40 mg 投与
- Day 1～5 までプラセボ投与

2.5.4.1.4　有効性評価項目

310 試験及び 311 試験の主要有効性評価項目は、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（略称 : 血小板輸血及び止血処置の回避率）とした。この評価項目は、待機的処置の実施中や実施後の出血性合併症に対して血小板輸血や止血処置が必要になる被験者の数を最小化するという臨床上の目標を踏まえて設定した。この目標を達成することは、血小板輸血に対する不応状態や、発熱性及びアナフィラキシー性の輸血反応、並びに感染症のリスクを低減することにもつながる。また、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血を回避した被験者の割合を、改変主要評価項目として評価した。

310 試験及び 311 試験では、待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合を 1 つ目の副次評価項目として評価した。本適応症でのアバトロンボパグによる治療の目的は、予測可能で一時的な血小板数の増加をもたらし、待機的処置日に 50×10^9/L 以上にすることにより、出血リスク低減のために血小板輸血を行うことなく待機的処置を実施できるようにすることである。待機的処置を受ける血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に輸血するかどうかは、血小板数が 50×10^9/L 未満であることに基づいて臨床的に判断することとなっており、最終的な判断は治験担当医師が行った。

第 2 相試験では、血小板数が 50×10^9/L 超（202 試験）又は 50×10^9/L 以上（204 試験）に達し、かつ血小板数がベースラインから 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合を主要評価項目とした。この評価項目は臨床検査データに基づく客観的な指標であるため、至適用量を探索的に検討する POC 試験に適切と考えられた。本評価項目は、医療従事者が血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を管理する上で、臨床的にも重要と考えられた。

その他の評価項目は、血小板数のベースラインから待機的処置日までの変化量、各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量、各 Visit で血小板数が 50×10^9/L 以上又は 75×10^9/L 以上に達した被験者の割合、並びに血小板機能などであった。

2.5.4.1.5　統計解析手法

(1)　解析対象集団

主要な試験の有効性解析は、ランダム割付けされた全ての被験者と定義される、最大の解析対象集団（FAS）を対象として、ランダム割付けに従って解析した。治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPAS）は、補助的な解析に用いたほか、主要な試験を併合した有効性の主解析結果の頑健性を評価する感度分析に用いた。PPAS は、治験実施計画書に規定された治験薬を投与され、有効性解析に影響するような重大な治験実施計画書違反がなかった全てのランダム割付けされた被験者と定義した。FAS は、310 試験及び 311 試験の併合解析にも用いた。

202 試験では、intent-to-treat（ITT）集団を有効性解析の主要な解析対象集団とした。ITT 集団には、ランダム割付けされ、治験薬が投与され、治験薬投与後の評価を 1 回以上行った全ての被験者を含めた。204 試験では、ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与された被験者を FAS と定義し、FAS を有効性解析に用いた。

(2) 欠測データの取扱い

試験の中止やその他の理由でデータが欠測となった被験者は、保守的にノンレスポンダーとみなした。この他に、待機的処置を行わなかった被験者や待機的処置を行ったが追跡不能となった被験者もノンレスポンダーとした。サブグループ解析では、待機的処置日の血小板数が欠測であった場合は last-observation-carried-forward（LOCF）法で補完した。

(3) 有効性解析

310 試験及び 311 試験、並びに 2 試験の併合解析では、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合について、アバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）と対応するプラセボ群間の差を、ベースラインの血小板数別のコホートごとに、待機的処置の出血リスク（低・中・高）を調整した一般化 Cochran–Mantel–Haenszel 検定を用いて、有意水準 α=0.05 で検定した。

待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合の解析では、アバトロンボパグの各群と対応するプラセボ群間の差を、ベースラインの血小板数別のコホートごとに上記と同じ方法を用いて検定した。

血小板数のベースラインからの変化量は、ベースラインの血小板数別のコホートごとに Wilcoxon Rank Sum 検定を用いて、それぞれ有意水準 α=0.05 で解析した。探索的評価項目については全般に、連続変数は共分散分析又は Wilcoxon Rank Sum 検定を用いて解析した。

2.5.4.2 試験対象集団

2.5.4.2.1 被験者の内訳

310 試験には 231 名の被験者をランダム割付けした（アバトロンボパグ群：149 名、プラセボ群：82 名）。138 名（59.7%）がベースラインの血小板数が低いコホート（アバトロンボパグ 60 mg 群：90 名、プラセボ群：48 名）、93 名（40.3%）が高いコホート（アバトロンボパグ 40 mg 群：59 名、プラセボ群：34 名）であった［表 2.7.3-7］。アバトロンボパグ群に割り付けられた 149 名のうち、治験薬が投与されたのは 98.7%（147 名）であり、そのうち試験を完了したのは 95.2%（140 名）であった。プラセボ群に割り付けられた 82 名のうち、治験薬が投与されたのは 97.6%（80 名）であり、そのうち試験を完了したのは 97.5%（78 名）であった。ランダム割付けされた 231 名全員（100%）が FAS に含められた［併合アバトロンボパグ群：149 名（100%）、併合プラセボ群：82 名（100%）］。

311 試験には 204 名の被験者をランダム割付けした（アバトロンボパグ群：128 名、プラセボ群：76 名）。113 名（55.4%）がベースラインの血小板数が低いコホート（アバトロンボパグ 60 mg 群：70 名、プラセボ群：43 名）、91 名（44.6%）が高いコホート（アバトロンボパグ 40 mg 群：58 名、プラセボ群：33 名）であった［表 2.7.3-8］。アバトロンボパグ群に割り付けられ

た 128 名のうち、治験薬が投与されたのは 100%であり、そのうち試験を完了したのは 96.1%（123 名）であった。プラセボ群に割り付けられた 76 名のうち、治験薬が投与されたのは 100%であり、そのうち試験を完了したのは 89.5%（68 名）であった。ランダム割付けされた 204 名全員（100%）が FAS に含められた［併合アバトロンボパグ群：128 名（100%）、併合プラセボ群：76 名（100%）］。

311 試験には日本人被験者 50 名が含まれ、31 名（62.0%）はベースラインの血小板数が低いコホート（アバトロンボパグ 60 mg 群：21 名、プラセボ群：10 名）、19 名（38.0%）は血小板数が高いコホート（アバトロンボパグ 40 mg 群：12 名、プラセボ群：7 名）であった。ランダム割付けされた 50 名全員が試験を完了し、FAS に含められた（アバトロンボパグ群：33 名、プラセボ群：17 名）。

310 試験及び 311 試験を併合した FAS には、アバトロンボパグ群に割り付けられた 277 名及びプラセボ群に割り付けられた 158 名の計 435 名が含まれた［図 2.7.3-3］。アバトロンボパグ群にランダム割付けされた 277 名のうち、99.3%（275 名）に治験薬が投与され、そのうち 95.6%（263 名）が試験を完了した。プラセボ群にランダム割付けされた 158 名のうち、98.7%（156 名）に治験薬が投与され、そのうち 93.6%（146 名）が試験を完了した。アバトロンボパグ群の 12 名（4.4%）及びプラセボ群の 10 名（6.4%）が試験を中止した。

202 試験には 130 名の被験者をランダム割付けし、93 名（71.5%）にアバトロンボパグ（コホート A：51 名、コホート B：42 名）が投与され、37 名（28.5%）にプラセボ（コホート A：16 名、コホート B：21 名）が投与された。コホート A のアバトロンボパグ群の 51 名のうち、92.2%（47 名）が試験を完了し、7.8%（4 名）が試験を中止した。コホート A のプラセボ群では、16 名のうち 12.5%（2 名）が試験を中止した。コホート B では、アバトロンボパグ群の 42 名のうち 95.2%（40 名）が試験を完了し、4.8%（2 名）が試験を中止した。コホート B のプラセボ群では、21 名のうち試験を中止した者はいなかった。治験薬が投与された全ての被験者が ITT 集団に含められた。

204 試験には 39 名の被験者をランダム割付けした。このうち、48.7%（19 名）は血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）に分類され、アバトロンボパグ群（20 mg：3 名、40 mg：3 名、60 mg：10 名）又はプラセボ群（3 名）に割り付けられた。また、51.3%（20 名）は血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）に分類され、アバトロンボパグ群（20 mg：4 名、40 mg：8 名）又はプラセボ群（8 名）に割り付けられた。ランダム割付けされた 39 名全員が、治験薬を 1 回以上投与され、試験を完了し、FAS に含められた。

2.5.4.2.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

主要な試験

第 3 相のいずれの試験でも、年齢、性別、民族性、人種、体重、body mass index（BMI）、及び地理的地域は、投与群間でおおむね均衡がとれており、少人数のサブグループに認められた

ばらつきは解析全体に影響するものではなかった［表 2.7.3-9（310 試験）、表 2.7.3-10（311 試験）］。

全体として、平均年齢［標準偏差（SD）］は 310 試験で 56.3（10.1）歳、311 試験で 58.2（12.2）歳であり、いずれも男性の割合が高かった（それぞれ 68.4%、62.3%）。人種は白人が最も多く（310 試験：56.9%、311 試験：64.5%）、次いでアジア人であった。311 試験には 50 名の日本人被験者が含まれた。両試験のいずれのコホートでも、ベースラインの血小板数はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、アバトロンボパグ群とプラセボ群でそれぞれ 310 試験では 31.1×10^9/L、30.7×10^9/L、311 試験では 32.7×10^9/L、32.5×10^9/L であった。また、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ群とプラセボ群でそれぞれ 310 試験では 44.3×10^9/L、44.9×10^9/L、311 試験では 44.3×10^9/L、44.5×10^9/L であった。病因で最も多かったのは慢性ウイルス性肝炎（310 試験：62.7%、311 試験：52.5%）であり、次いで他の慢性肝疾患（310 試験：16.7%、311 試験：20.1%）、アルコール性肝疾患（310 試験：14.5%、311 試験：14.7%）であった。慢性ウイルス性肝炎を有する被験者の大半は慢性 C 型肝炎であった（310 試験：42.1%、311 試験：43.6%）。肝細胞癌は、全体で大半の被験者が「なし」であった（310 試験：75.5%、311 試験：70.1%）。肝細胞癌「あり」の被験者のほとんどは BCLC 病期分類の A 又は B であった。

311 試験の日本人部分集団では、アバトロンボパグ群とプラセボ群で特記すべき違いはみられなかった［表 2.7.3-11］。日本人部分集団の人口統計学的特性は、おおむね全体集団と類似していたが、平均年齢（SD）は 67.7（7.08）歳と、全体集団の平均年齢よりも約 10 歳高かった。性別は、女性［44.0%（22 名）］よりも男性［56.0%（28 名）］の方がやや多く、全体集団と同様であった。慢性肝疾患の病因の内訳は、日本人部分集団で全体集団と同様であり、慢性ウイルス性肝炎［76.0%（38 名）］が最も多く、次いでアルコール性肝疾患［18.0%（9 名）］、非アルコール性脂肪性肝炎［4.0%（2 名）］、他の慢性肝疾患［2.0%（1 名）］の順で、慢性ウイルス性肝炎を有する被験者の大半は慢性 C 型肝炎であった［70.0%（35 名）］。一方、日本人部分集団では大半の被験者［72.0%（36 名）］が肝細胞癌「あり」であり、全体集団では大半が肝細胞癌「なし」であったことと対照的であった。肝細胞癌「あり」の被験者のほとんどは BCLC 病期分類のグレード A 又は B であった［それぞれ 30.0%（15 名）及び 32.0%（16 名）］。

補助的な試験

202 試験及び 204 試験でも、人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で特記すべき違いはなかった。

202 試験の平均年齢（SD）は併合アバトロンボパグ群及び併合プラセボ群でそれぞれ 54.8（6.56）歳、55.0（6.61）歳であり、両投与群の男女比も同程度であった［表 2.7.3-13］。両投与群ともに、最も多い人種は白人であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人、アジア人の順であった。ベースラインの血小板数の平均値も両投与群で同程度であり、併合アバトロンボパグ群で 40.2×10^9/L、併合プラセボ群で 38.6×10^9/L であった。MELD スコアの平均値は併合アバ

トロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であった（それぞれ 12.7 及び 12.6、以下同順）。慢性肝疾患の病因の内訳は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同様であり、最も多かった病因は慢性ウイルス性肝炎［78.5%（73 名）、81.1%（30 名）］であり、次いで非アルコール性脂肪性肝炎［17.2%（16 名）、13.5%（5 名）］、アルコール性肝疾患［4.3%（4 名）、5.4%（2 名）］の順であった。両投与群で、被験者の大半は肝細胞癌「なし」であった［79.6%（74 名）、91.9%（34 名）］。

204 試験の平均年齢（SD）は、併合アバトロンボパグ群で 63.7（8.32）歳、プラセボ群で 71.1（8.49）歳であった［表 2.7.3-14］。男性の割合は、併合アバトロンボパグ群で 67.9%（19/28 名）、プラセボ群で 63.6%（7/11 名）であった。MELD スコアの平均値は併合アバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度（両群で 10.4）であった。慢性肝疾患の病因の内訳は併合アバトロンボパグ群とプラセボ群で同様であり、慢性ウイルス性肝炎［71.4%（20 名）及び 90.9%（10 名）］が最も多く、その他に、非アルコール性脂肪性肝炎［10.7%（3 名）及び 0%（0 名）］、アルコール性肝疾患［10.7%（3 名）及び 0%（0 名）］及び他の慢性肝疾患［7.1%（2 名）及び 9.1%（1 名）］がみられた。

2.5.4.3　主要な試験及び補助的な試験の結果の比較

2.5.4.3.1　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合

310 試験及び 311 試験では、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合を主要評価項目とした。これら 2 試験及びその併合データから得られた有効性データは、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの有効性を強く支持するものであった。これら 2 試験では主要評価項目でプラセボに対する優越性が再現性をもって検証され、アバトロンボパグにより、レスポンダー（すなわちランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血及び止血処置を回避した被験者）の割合が統計学的に有意に高くなり、臨床的に意味のある改善が示された（図 2.5.4-2）［表 2.7.3-15、表 2.7.3-17］。

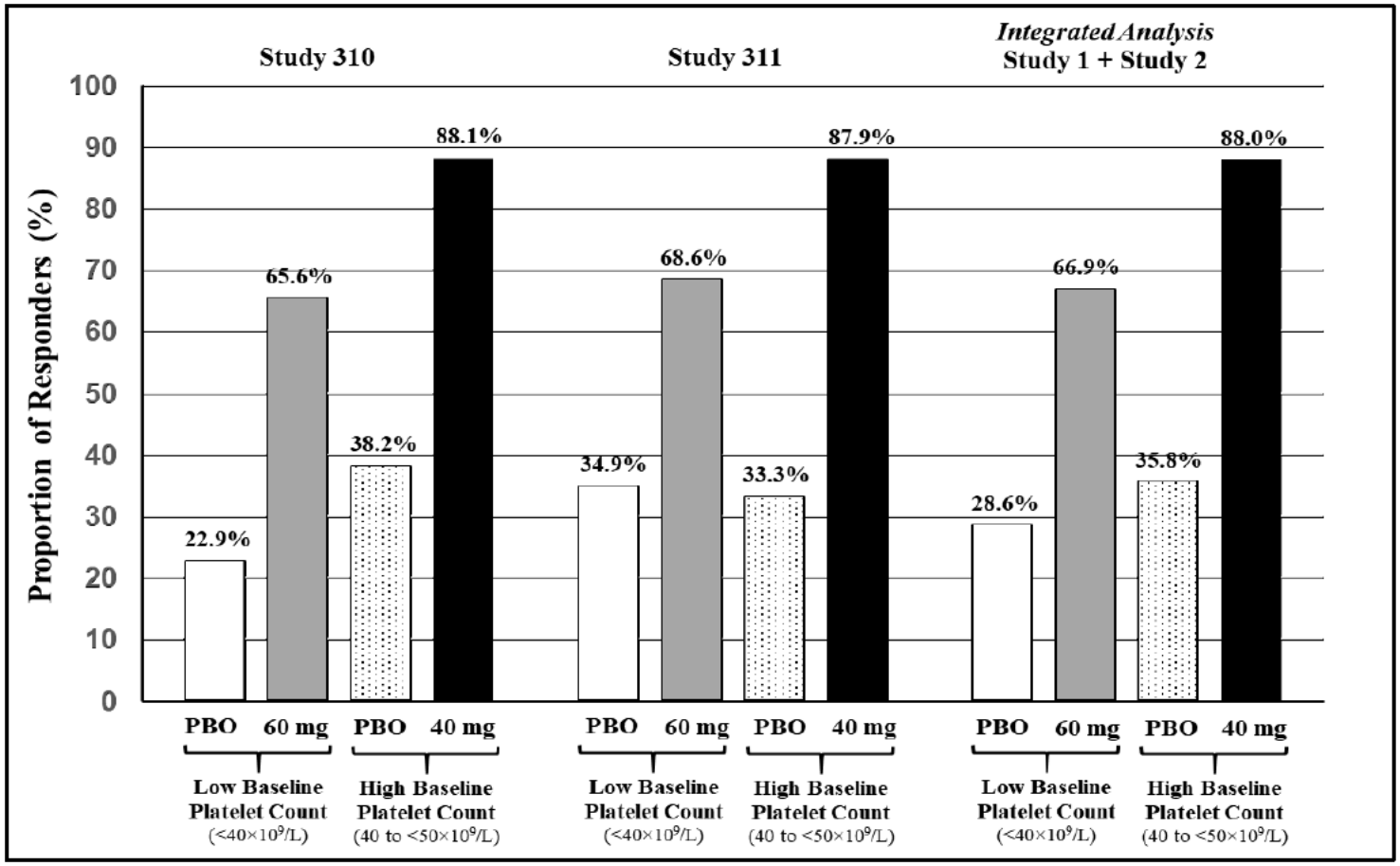
ベースラインの血小板数別のいずれのコホートでも、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ群で有意に高かった。ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）でのレスポンダーの割合は、310 試験で 65.6%及び 22.9%（アバトロンボパグ 60 mg 群及びプラセボ群、以下同順）、311 試験で 68.6%及び 34.9%であり、群間差（310 試験：42.6%、311 試験：33.7 %）は顕著に有意であった（P<0.0001 及び P=0.0006、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）では、310 試験で 88.1%及び 38.2%（アバトロンボパグ 40 mg 群及びプラセボ群、以下同順）、311 試験で 87.9 % 及び 33.3%であり、群間差（310 試験：49.9%、311 試験：54.6%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。両試験で、プラセボに対するアバトロンボパグの優越性が検証された。

2 つの第 3 相試験の主要評価項目の結果の一貫性は、310 試験と 311 試験の併合解析の結果から更に裏づけられた。ベースラインの血小板数が低いコホートでのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群（66.9%）でプラセボ群（28.6%）より高く、群間差（38.3%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ 40 mg 群（88.0%）でプラセボ群（35.8%）より高く、群間差（52.2%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

さらに、第 3 相試験の各試験で主解析に対する感度分析として、Per Protocol 解析［表 2.7.3-52、表 2.7.3-54］、observed case を用いた解析［表 2.7.3-53、表 2.7.3-55］、並びに改変主要評価項目として「ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血を回避した被験者の割合」の解析［表 2.7.3-16、表 2.7.3-18］を行った結果はいずれも主解析結果と一貫しており、FAS（すなわち、ランダム割付けされた全ての患者）を対象とした主解析結果の頑健性が裏づけられた。

311 試験の日本人部分集団の結果［表 2.7.3-19］は全体集団と一貫していた。ベースラインの血小板数が低いコホートでのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群（71.4%）でプラセボ群（10.0%）より高く、群間差（61.4%）は顕著に有意であった（P=0.0022、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ 40 mg 群（100%）でプラセボ群（28.6%）より高く、群間差（71.4%）は顕著に有意であった（P=0.0020、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

図 2.5.4-2　第3相試験の比較：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－310 試験及び 311 試験（FAS）



Responders were defined as the subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure.

PBO = placebo, Study 1 = Study 310, Study 2 = Study 311.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.2.1.1, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.2.1.1, Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 2.1.1.

2.5.4.3.2　待機的処置日に血小板数が 50 × 10^9/L 以上に達した被験者の割合

待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合は、2 つの第 3 相試験及びその併合解析で、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートでいずれも、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に高かった（表 2.5.4-2、表 2.5.4-3）。

ベースラインの血小板数が低いコホートで待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者（レスポンダー）の割合は、310 試験で 68.9% 及び 4.2%（アバトロンボパグ 60 mg 群及びプラセボ群、以下同順）、311 試験で 67.1%及び 7.0%であり、群間差（310 試験：64.7%、311 試験：60.2 %）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、310 試験で 88.1% 及び 20.6%（アバトロンボパグ 40 mg 群及びプラセボ群、以下同順）、311 試験で 93.1 % 及び 39.4%であり、群間差（310 試験：67.5%、311 試験：53.7%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

310 試験と 311 試験の併合解析の結果では、ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群（68.1%）でプラセボ群（5.5%）より高く、群間差（62.6%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）（表 2.5.4-2）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ 40 mg 群（90.6%）でプラセボ群（29.9%）より高く、群間差（60.7%）は顕著に有意であった（P<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）（表 2.5.4-3）。

311 試験の日本人部分集団の結果は、全体集団と一貫しており、ベースラインの血小板数別の 2 つコホートでいずれも、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に高かった［表 2.7.3-25］。ベースラインの血小板数が低いコホートでのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 71.4%（15/21 名）であり、プラセボ群ではレスポンダーがいなかった。群間差は 71.4%であり、臨床的に意味のある、顕著に有意な差が認められた（P=0.0002、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ 40 mg 群で 100%（12/12 名）であり、プラセボ群の 42.9%（3/7 名）に比べて高かった。群間差は 57.1%であり、有意な差が認められた（P=0.0134、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

表 2.5.4-2　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）

Category	Low Baseline Platelet Count Cohort (<40×10^9/L)					
	Study 310		Study 311		Integrated Analysis Study 310 and Study 311	
	Placebo (N=48)	Avatrombopag 60 mg (N=90)	Placebo (N=43)	Avatrombopag 60 mg (N=70)	Placebo (N=91)	Avatrombopag 60 mg (N=160)
Responder[a], n (%)						
Yes	2 (4.2)	62 (68.9)	3 (7.0)	47 (67.1)	5 (5.5)	109 (68.1)
No	40 (83.3)	18 (20.0)	37 (86.0)	20 (28.6)	77 (84.6)	38 (23.8)
Missing[b]	6 (12.5)	10 (11.1)	3 (7.0)	3 (4.3)	9 (9.9)	13 (8.1)
95% CI for proportion of Responders[c]	(0.0, 9.8)	(59.3, 78.5)	(0.0, 14.6)	(56.1, 78.1)	(0.8, 10.2)	(60.9, 75.3)
Difference of proportion versus placebo (95% CI[d])		64.7 (53.6, 75.8)		60.2 (46.8, 73.5)		62.6 (54.0, 71.2)
P value by CMH test adjusted by bleeding risk[e]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

CI = confidence interval, CMH = Cochran–Mantel–Haenszel, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.

a) Responders were defined as the subjects who achieved platelet count greater than or equal to 50×10^9/L on the Procedure Day.

b) Subjects with missing platelet count on the Procedure Day were considered as not achieving platelet count 50×10^9/L in the analysis.

c) Two-sided 95% CI based on normal approximation.

d) Difference of proportion versus placebo = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% CI is calculated on normal approximation.

e) P value is based on CMH test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 50

表 2.5.4-3　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合－ベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）

Category	High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50×10^9/L)					
	Study 310		Study 311		Integrated Analysis Study 310 and Study 311	
	Placebo (N=34)	Avatrombopag 40 mg (N=59)	Placebo (N=33)	Avatrombopag 40 mg (N=58)	Placebo (N=67)	Avatrombopag 40 mg (N=117)
Responder[a], n (%)						
Yes	7 (20.6)	52 (88.1)	13 (39.4)	54 (93.1)	20 (29.9)	106 (90.6)
No	24 (70.6)	4 (6.8)	17 (51.5)	2 (3.4)	41 (61.2)	6 (5.1)
Missing[b]	3 (8.8)	3 (5.1)	3 (9.1)	2 (3.4)	6 (9.0)	5 (4.3)
95% CI for proportion of Responders[c]	(7.0, 34.2)	(79.9, 96.4)	(22.7, 56.1)	(86.6, 99.6)	(18.9, 40.8)	(85.3, 95.9)
Difference of proportion versus placebo (95% CI[d])		67.5 (51.6, 83.4)		53.7 (35.8, 71.6)		60.7 (48.6, 72.9)
P value by CMH test adjusted by bleeding risk[e]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

CI = confidence interval, CMH = Cochran–Mantel–Haenszel, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.

a) Responders were defined as the subjects who achieved platelet count greater than or equal to 50×10^9/L on the Procedure Day.

b) Subjects with missing platelet count on the Procedure Day were considered as not achieving platelet count 50×10^9/L in the analysis.

c) Two-sided 95% CI based on normal approximation.

d) Difference of proportion versus placebo = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% CI is calculated on normal approximation.

e) P value is based on CMH test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 51

2.5.4.3.3　血小板数が 50×10^9/L 超に達し、かつベースラインから 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合

202 試験

202 試験の主要評価項目は、Day 4～8 に少なくとも 1 回、血小板数が 50×10^9/L 超に達し、かつベースラインから 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合であった。主要評価項目の解析では、コホート A とコホート B でアバトロンボパグを投与された被験者を併合し、2 つのコホートでプラセボを投与された被験者を併合した群と比較した。レスポンダーの割合は、併合アバトロンボパグ群（48.4%）で併合プラセボ群（8.1%）より高く、群間差（40.3%）は顕著に有意であった（P<0.0001、Fisher の正確確率検定）［表 2.7.3-29］。さらに、コホート B 内での個別の群間比較の結果、アバトロンボパグ 20 mg 群（52.4%）のレスポンダーの割合はプラセボ群（9.5%）より高く、群間差は有意であった（P=0.0063、Fisher の正確確率検定）。また、アバトロンボパグ 10 mg 群（42.9%）のレスポンダーの割合もプラセボ群より高かった（P=0.0325、Fisher の正確確率検定）［表 2.7.3-31］。

204 試験

204 試験の主要評価項目は、待機的処置日［Day 10（+3）］の血小板数が 50×10^9/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が 20×10^9/L 以上となった被験者の割合であった。主要評価項目についてコホート別の解析と併合解析を行い、併合解析では、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの被験者を用量別に併合し、4 群とした。

併合解析の結果、待機的処置日のレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ群（20 mg : 28.6%、40 mg : 63.6%、60 mg : 40.0%）でプラセボ群（9.1%）より高く、プラセボ群との群間差は 40 mg 群及び 60 mg 群で有意であった（40 mg 群：P=0.004、60 mg 群：P=0.024、Shirley-Williams 検定）［表 2.7.3-32］。コホート別の解析でも同様に、血小板数が低いコホートでは、アバトロンボパグ群（20 mg： 66.7%、40 mg : 33.3%、60 mg : 40.0%）で、プラセボ群（0%）より高かった。血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ 20 mg 群でレスポンダーはいなかったが、アバトロンボパグ 40 mg 群（75.0%）でプラセボ群（12.5%）より高かった［図 2.7.3-10］。

2.5.4.3.4　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量

第 3 相試験の結果、血小板数のベースラインから待機的処置日（Day 10～13）までの変化量は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より統計学的に有意に大きかった。

ベースラインの血小板数が低いコホートでの、待機的処置日の血小板数のベースラインからの平均変化量は、310 試験及び 311 試験、並びに併合解析のいずれでも、アバトロンボパグ 60 mg 群の方がプラセボ群より大きかった（表 2.5.4-4）。310 試験での平均変化量はアバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 32.0×10^9/L、0.8×10^9/L であり、群間差（27.5×10^9/L）は顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。311 試験での平均変化量はアバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 31.3×10^9/L、3.0×10^9/L であり、群間差（25.4×10^9/L）

は顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。併合解析での平均変化量はアバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 31.7×10^9/L、1.8×10^9/L であり、群間差（26.5×10^9/L）は顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホートでの、待機的処置日の血小板数のベースラインからの平均変化量は、310 試験及び 311 試験、並びに併合解析のいずれでも、アバトロンボパグ 40 mg 群の方がプラセボ群より大きかった（表 2.5.4-5）。310 試験での平均変化量はアバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 37.1×10^9/L、1.0×10^9/L であり、群間差（33.0×10^9/L）は顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。311 試験での平均変化量はアバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 44.9×10^9/L、5.9×10^9/L であり、群間差（36.3×10^9/L）は顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。併合解析での平均変化量はアバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 41.0×10^9/L、3.5×10^9/L であり、群間差（34.5×10^9/L）は顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

311 試験の日本人部分集団では、待機的処置日の血小板数のベースラインからの平均変化量は、ベースラインの血小板数別のいずれのコホートでも、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より大きかった［表 2.7.3-35］。ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）では、平均変化量はアバトロンボパグ 60 mg 群で 31.3×10^9/L、プラセボ群で 0.1×10^9/L であり、群間差（31.5×10^9/L）は顕著に有意であった（P=0.0003、Wilcoxon Rank Sum 検定）。ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）では、アバトロンボパグ 40 mg 群で 39.5×10^9/L、プラセボ群で-1.3×10^9/L であり、群間差（43.5×10^9/L）は顕著に有意であった（P=0.0005、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

表 2.5.4-4　第 3 相試験の比較：待機的処置日の血小板数（×10^9/L）のベースラインからの変化量－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）

Category	Low Baseline Platelet Count Cohort (<40×10^9/L)					
	Study 310		Study 311		Integrated Analysis Study 310 and Study 311	
	Placebo (N=48)	Avatrombopag 60 mg (N=90)	Placebo (N=43)	Avatrombopag 60 mg (N=70)	Placebo (N=91)	Avatrombopag 60 mg (N=160)
Baseline Platelet count						
n	48	89	43	70	91	159
Mean (SD)	30.7 (7.12)	31.1 (7.30)	32.5 (6.22)	32.7 (5.24)	31.6 (6.73)	31.8 (6.51)
Median	32.3	33.0	33.5	33.5	33.0	33.5
Min, Max	12, 45	10, 40	12, 40	18, 40	12, 45	10, 40
Platelet count on Procedure Day[a]						
n	48	88	43	69	91	157
Mean (SD)	31.5 (10.23)	63.2 (27.53)	35.5 (12.36)	64.1 (24.56)	33.4 (11.40)	63.6 (26.19)
Median	33.0	60.0	35.0	63.0	34.0	61.0
Min, Max	9, 55	11, 175	12, 87	21, 153	9, 87	11, 175
Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]						
n	48	88	43	69	91	157
Mean (SD)	0.8 (6.36)	32.0 (25.53)	3.0 (10.01)	31.3 (24.09)	1.8 (8.31)	31.7 (24.83)
Median	0.5	28.3	0.5	28.0	0.5	28.0
Min, Max	–13, 17	–8, 139	–10, 52	–12, 118	–13, 52	–12, 139
Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b])		27.5 (22.5, 32.5)		25.4 (19.5, 32.0)		26.5 (23.0, 30.5)
P value by Wilcoxon Rank Sum Test[c]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

CI = confidence interval, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = Standard deviation.

a) Last-observation-carried-forward was used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.

b) Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag versus placebo within each Baseline platelet count cohort was based on Hodges Lehmann estimation; 95% CI was the asymptotic (Moses) CI.

c) P value was based on Wilcoxon Rank Sum Test for each avatrombopag treatment group versus placebo within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.2.2.2, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.2.2.2, Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 2.2.2.1

表 2.5.4-5　第 3 相試験の比較：待機的処置日の血小板数（×10^9/L）のベースラインからの変化量－ベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）

Category	High Baseline Platelet Count Cohort (≥40 to <50×10^9/L)					
	Study 310		Study 311		Integrated Analysis Study 310 and Study 311	
	Placebo (N=34)	Avatrombopag 40 mg (N=59)	Placebo (N=33)	Avatrombopag 40 mg (N=58)	Placebo (N=67)	Avatrombopag 40 mg (N=117)
Baseline Platelet count						
n	34	58	33	58	67	116
Mean (SD)	44.9 (3.11)	44.3 (2.76)	44.5 (3.10)	44.3 (3.58)	44.7 (3.09)	44.3 (3.18)
Median	44.3	44.0	45.0	44.3	44.8	44.0
Min, Max	41, 51	40, 50	36, 49	37, 50	36, 51	37, 50
Platelet count on Procedure Day[a]						
n	32	58	33	58	65	116
Mean (SD)	45.7 (10.15)	81.4 (27.50)	50.4 (15.88)	89.2 (33.24)	48.1 (13.48)	85.3 (30.62)
Median	45.0	77.5	47.0	86.5	45.0	81.5
Min, Max	31, 82	39, 180	27, 100	41, 219	27, 100	39, 219
Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]						
n	32	58	33	58	65	116
Mean (SD)	1.0 (9.30)	37.1 (27.41)	5.9 (14.89)	44.9 (32.96)	3.5 (12.60)	41.0 (30.43)
Median	0.0	33.0	3.3	41.3	0.5	37.8
Min, Max	–17, 33	–8, 131	–12, 53	0, 173	–17, 53	–8, 173
Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b])		33.0 (25.5, 41.5)		36.3 (25.5, 45.5)		34.5 (27.5, 41.0)
P value by Wilcoxon Rank Sum Test[c]		<0.0001		<0.0001		<0.0001

CI = confidence interval, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = Standard deviation.

a) Last-observation-carried-forward was used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.

b) Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag versus placebo within each Baseline platelet count cohort was based on Hodges Lehmann estimation; 95% CI was the asymptotic (Moses) CI.

c) P value was based on Wilcoxon Rank Sum Test for each avatrombopag treatment group versus placebo within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.2.2.2, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.2.2.2, Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 2.2.2.1

2.5.4.3.5　各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量

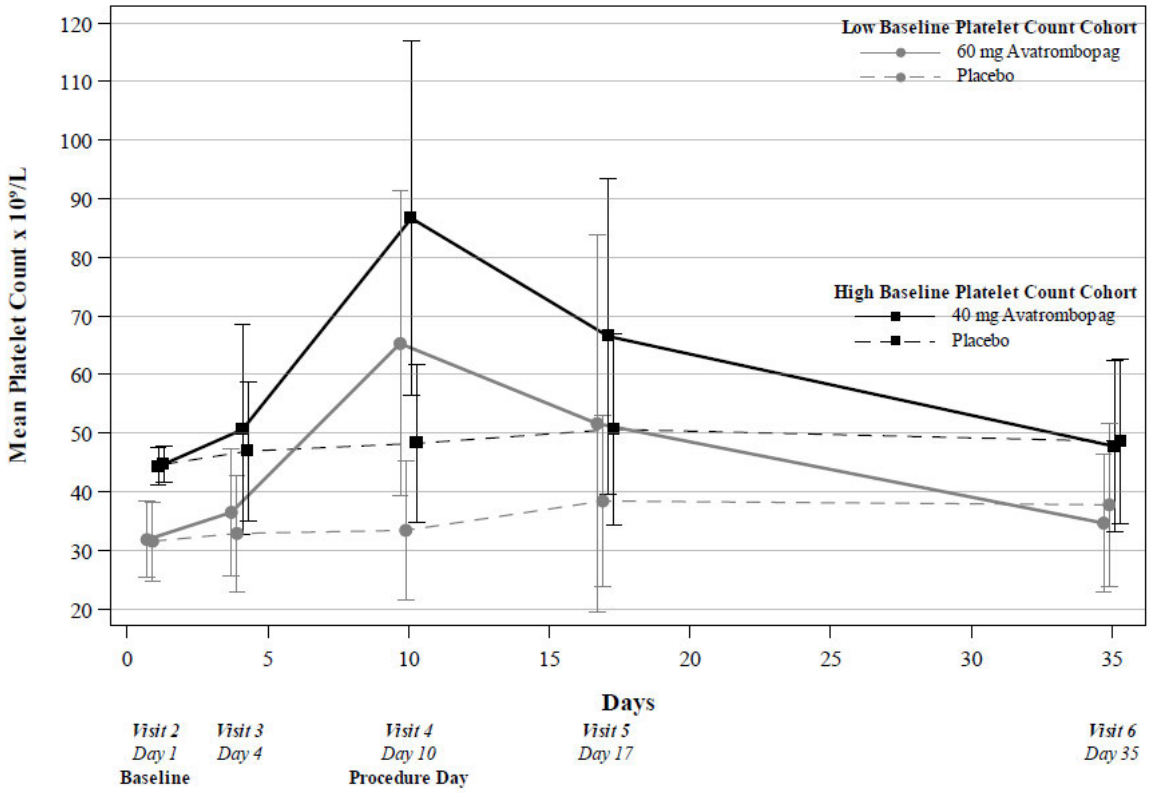
主要な有効性データ

第 3 相試験の試験ごとの解析及び併合解析の結果、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートのいずれでも、アバトロンボパグ群の平均血小板数は Day 4 に増加し始め、待機的処置日（Day 10～13、最終投与の 5～8 日後）にピークに達し、待機的処置の 7 日後までに減少し始め、その後、Day 35 までにベースライン値に戻った（図 2.5.4-3）。アバトロンボパグ投与後のこのような予測可能な血小板数の増加は、第 2 相試験でも、再現性をもって認められた。

第 3 相試験の併合データで、待機的処置日の平均血小板数のピーク値は、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群で 65.3×10^9/L、高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群で 86.7×10^9/L と、いずれもベースライン値の約 2 倍であったのに対し、プラセボ群ではベースラインからほとんど変化しなかった［表 2.7.3-42］。ベースラインから待機的処置日までの変化量は、ベースラインの血小板数が低いコホートで 33.4×10^9/L、高いコホートで 42.4×10^9/L であり、プラセボ群との群間差は両コホートともに統計学的に有意であった（いずれも P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

2 つの第 3 相試験の試験期間中、いずれかの Visit で血小板数が 200×10^9/L 以上となったアバトロンボパグ群の被験者は 2 つのコホートの合計で 3 名（1.1%）のみであった［表 2.7.3-49］。アバトロンボパグ 40 mg 群の 2 名のうち 1 名は Day 4 に、1 名は待機的処置日に 200×10^9/L 以上となり、アバトロンボパグ 60 mg 群の 1 名は待機的処置日の 7 日後に 200×10^9/L 以上となった。いずれの被験者も次の来院時には低下し、無症状であった。

図 2.5.4-3　投与群別、Visit 別の平均血小板数－310 試験及び 311 試験の併合データ（FAS）



Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 18

311 試験の日本人部分集団の結果は、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートでいずれも全体集団と同様であった［図 2.7.3-16］。日本人部分集団では、試験期間中のいずれの Visit でも血小板数が 200×10^9/L 以上となったアバトロンボパグ群の被験者はいなかった。

補助的な有効性データ

202 試験では、コホート A 及びコホート B の全てのアバトロンボパグ群で、平均血小板数は予測どおり Day 4 から増加し始めて Day 10～14 の待機的処置日にピークに達した。アバトロンボパグ最終投与から 10 日後（Day 17）までに、平均血小板数は全てのアバトロンボパグ群で減少し始め、Day 37（最終投与から 30 日後）までにベースライン値に戻った［図 2.7.3-18］。試験期間のいずれかの Visit で血小板数が 200×10^9/L 以上となった被験者は、コホート A ではアバトロンボパグ 80 mg 群の 2 名（11.8%）のみで、コホート B ではいなかった。

204 試験でも 202 試験及び第 3 相試験と同様に、全てのアバトロンボパグ群で血小板数が予測どおり増加した。アバトロンボパグ群で平均血小板数は Day 4 から増加し始めて待機的処置日（Day 10）にピークに達し、各群ともベースライン値の約 1.3～1.9 倍となった。その後、待機的処置の 7 日後までに減少し始め、Day 35 までにベースライン値に戻った［図 2.7.3-19、図

2.7.3-20］。試験期間中のいずれの Visit でも、血小板数が 200×10^9/L 以上となったアバトロンボパグ群の被験者はいなかった。

2.5.4.3.6　その他の有効性評価項目：主要な第 3 相試験の併合解析

2.5.4.3.6.1　各 Visit で血小板数が 50、75、200×10^9/L 以上に達した被験者の割合

アバトロンボパグ群のほぼ全ての被験者で、本剤投与後に予測可能な血小板数の増加がみられ、Day 35 までにベースライン値に戻った［表 2.7.3-42］。特筆すべき点として、2 つの第 3 相試験で、アバトロンボパグ投与後に試験期間中のいずれかの Visit で血小板数が 200×10^9/L 以上となった被験者は 3 名（1.1%）のみであった。アバトロンボパグ 40 mg 群の 2 名のうち 1 名は Day 4 に、1 名は待機的処置日に血小板数が 200×10^9/L 以上となり、アバトロンボパグ 60 mg 群の 1 名は待機的処置日の 7 日後に 200×10^9/L 以上となった。いずれの被験者も、次の来院時には低下し、無症状であった。

2.5.4.3.6.2　血小板機能

30 名の被験者（アバトロンボパグ群 20 名、プラセボ群 10 名）から血小板機能を検討するためのデータを収集した。これらのデータから、慢性肝疾患患者では、アバトロンボパグ投与により血小板数は増加したが、in vivo での血小板活性化や in vitro での血小板反応性は亢進しないことが示された［2.7.3.3.2.7 項］。

2.5.4.3.7　部分集団及び特殊な集団での有効性

第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）を併合した FAS を用いて、予め規定した部分集団カテゴリー（年齢、性別、人種、地理的地域、予定された待機的処置の出血リスク、MELD スコア、CTP グレード、慢性肝疾患の病因）別のサブグループ解析を、主要評価項目（血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合）、及び 2 つの副次評価項目（待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合、及び待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量）について実施した。

評価した全ての部分集団で、主要評価項目［図 2.7.3-21、図 2.7.3-22、図 2.7.3-23］及び 2 つの副次評価項目［図 2.7.3-24、図 2.7.3-25 及び図 2.7.3-26、図 2.7.3-27］についてアバトロンボパグの有効性が示された。

2.5.4.4　用量反応に関する情報

アバトロンボパグは、市販予定製剤である 2G 製剤を用いて検討した最高用量の 80 mg まで、線形の薬物動態を示した［2.7.2.2.2.1 項］。2G 製剤を経口投与したときの血漿中濃度推移は、投与後すぐに（0.5～0.75 時間）検出可能な値となり、投与後 6～8 時間でピークに達した。アバトロンボパグの半減期は用量及び時間に関係なく平均約 19 時間であり、TPO 受容体シグナル伝達経路を活性化させて血小板を生成する本剤の作用機序を考えると、1 日 1 回投与が推奨される。アバトロンボパグはヒト血漿蛋白質に高度に結合し（96%超）［2.7.2.1.2 項］、母集団薬物動態解析で推定した分布容積は大きく（約 180 L）、細胞内に分布すると考えられる。第

2 相及び第 3 相試験（202 試験、204 試験、310 試験及び 311 試験）の母集団薬物動態及び PK/PD 解析の結果は 2.7.2.2.6.2 項に示す。アバトロンボパグは広範には代謝されず、主な排泄経路は糞便で投与量の約 88%を占めた。

第 1 相試験では投与開始後 3～5 日以内に血小板数の増加がみられた。薬力学的作用は、10 mg の低用量アバトロンボパグを経口懸濁液として健康被験者に単回投与した場合でも明らかであった。慢性肝疾患患者を対象とした 202 試験では、Day 1 のローディングドーズを含めて 7 日間投与したとき、血小板数のベースラインからの平均変化量はコホート A（1G 製剤）とコホート B（2G 製剤）でいずれも Day 10～14 に最大となり、平均血小板数は Day 25～30 にベースライン値に戻った［図 2.7.3-18］。204 試験では Day 10（+3）に最大となり、Day 35 までにベースライン値に戻った［図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20］。

第 3 相試験の各試験データで示したとおり、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群のいずれでも、血小板数は投与 4 日目の Day 4 に増加し始め、Day 10～13（待機的処置日）に 50×10^9/L を超える最高値となった［図 2.7.3-12 及び図 2.7.3-14］。第 3 相試験の併合データでも同様に、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群のいずれでも、5 日間投与の 5～8 日後に当たる Day 10～13 に血小板数は最高となり、その後は減少して Day 35（+3）までにほぼベースライン値に戻った（図 2.5.4-3）。

血小板数をベースラインの 50×10^9/L 未満から予測可能で一時的な増加をさせ、待機的処置日までに目標値（50×10^9/L 以上）に達するようにするためには、PK/PD モデルから 5 日間投与が適切と考えられた。また、待機的処置日に目標の血小板数に達する患者を最大にするとともに、血栓・塞栓イベントのリスクが高まる 200×10^9/L 以上（Afdhal, 2012）となる患者を最小限に抑えるために、ベースラインの血小板数によって異なる用量とすること［血小板数が低い患者（40×10^9/L 未満）には 60 mg、血小板数が高い患者（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）には 40 mg］が適切と考えられた。

202 試験で得られた知見に基づき、204 試験でアバトロンボパグ 20 mg、40 mg、及び 60 mg を 1 日 1 回 5 日間投与したときの血小板数に対する効果を検討した結果、全ての用量群でプラセボに比べて有意な血小板数の増加が示された。待機的処置日の血小板数が 50×10^9/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が 20×10^9/L 以上となった被験者の割合（主要評価項目）は、プラセボ群（9.1%）に比べてアバトロンボパグ 40 mg 群（63.6%）及び 60 mg 群（40.0%）で有意に高かった（P<0.025、Shirley-Williams 検定）［表 2.7.3-32］。また、待機的処置日の血小板数のベースラインからの平均変化量は、プラセボ群で 3.32×10^9/L、アバトロンボパグ 20 mg 群で 12.71×10^9/L、40 mg 群で 38.14×10^9/L、60 mg 群で 27.05×10^9/L であり、上記の被験者の割合と同様に、40 mg 群及び 60 mg 群でプラセボ群より有意に大きかった（P=0.001、Wilcoxon Rank Sum 検定）［表 2.7.3-48］。これらの結果に基づき、アバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg の 1 日 1 回投与は血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対する有効な治療法となり得ることが示唆された。

日本人部分集団

アバトロンボパグの薬物動態が日本人と日本人以外で同様である[2.7.2.3.5.1 項]ことから、国際共同試験に基づいて本剤の用法・用量を設定することは妥当であると考えられる。

311 試験の日本人部分集団では、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（主要有効性評価項目）は、ベースラインの血小板数が低いコホート及び高いコホートのいずれでも、アバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）の方がプラセボ群より有意に高かった［表 2.7.3-19］。待機的処置日に血小板数が目標の 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合（副次評価項目）も、2 つのコホートのいずれでもアバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）の方がプラセボ群より有意に高かった［表 2.7.3-25］。さらに、待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量（副次評価項目）は、2 つのコホートのいずれでもアバトロンボパグ群（40 mg 又は 60 mg）の方がプラセボ群より大きかった［表 2.7.3-35］。以上の結果は全体集団の結果と一貫しており、日本人患者でも、アバトロンボパグ 40 mg 及び 60 mg の 1 日 1 回投与は慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する有効な治療法となり得ることが示された。

2.5.4.5　有効性の持続

第 3 相試験の試験ごとの解析及び併合解析の結果から、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回 5 日間投与することにより、平均血小板数は Day 4 から増加し始めて待機的処置日（Day 10～13）に目標値以上のピークに達し、その後次第に減少して Day 35 までにベースライン値に戻ることが示された（2.5.4.3.5 項）。

2.5.4.6　有効性に関する結論

アバトロンボパグの臨床開発プログラムでは、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬として、アバトロンボパグ（40 mg 又は 60 mg を 5 日間経口投与）のプラセボに対する優越性が再現性をもって検証された。主要な有効性データである 2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）では、主要評価項目及び副次評価項目で再現性をもってアバトロンボパグの有効性が検証された。アバトロンボパグは、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率を統計学的に有意に増加させ、臨床的に意味のある改善を示した。

アバトロンボパグを推奨用法・用量で用いたとき、血小板数は予測可能な増加を示し、最終投与の 5～8 日後に最高値となった。また、本用法・用量で試験期間中に血小板数が 200×10^9/L 以上となった被験者は 3 名（1.1%）のみであり、血栓・塞栓イベントのリスク増大を抑制することができた。推奨用法・用量でのアバトロンボパグの効果は一過性であり、血小板数は待機的処置後 7 日以内に減少し始め、最終投与から 30 日以内にベースライン値に戻った。アバトロンボパグ群の被験者の大多数で、待機的処置日までに血小板数が目標である 50×10^9/L 以上に達し、これにより臨床的な判断が可能となり、出血リスク低減のための血小板輸血を行う必

要性が低下した。アバトロンボパグは、出血リスクが低いものから高いものまで様々な待機的処置を予定する、血小板数が 50×10^9/L 未満の両コホートの被験者の大多数で有効であった。アバトロンボパグの肯定的な治療効果は、評価した全ての主な部分集団で一貫して示された。血小板機能に対するアバトロンボパグの影響は認められず、血小板活性化の促進や血小板反応性の亢進を示唆するエビデンスは認められなかった。薬物動態及び PK/PD 関係は明確で、包括的なモデルを構築できた。

なお、第 3 相試験はアバトロンボパグ群とプラセボ群の出血率の差を示すためにデザインした試験ではないことに留意する必要がある。いずれの群の被験者も、待機的処置により出血リスクが増大することがないようにするため、血小板輸血を治験担当医師の判断で行えるようにする必要があった。しかしながら、血小板輸血及び止血処置の回避率でアバトロンボパグの優越性が再現性をもって検証されたことは重要であり、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした 2 つの第 3 相試験で、いずれも主要評価項目の結果は頑健であった。2 つの第 3 相試験には計 435 名がランダム割付けされたが、サブグループ解析では、被験者数の少ない部分集団もいくつかみられた。これはサブグループ解析でよくみられる問題であり、被験者の少ない部分集団では信頼区間が広かったものの、アバトロンボパグの肯定的な治療効果の傾向は全ての部分集団で示された。

アバトロンボパグの有効性は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした 2 つの第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験から得られた補助的な有効性データでも裏づけられ、第 2 相試験の結果は第 3 相試験の結果と一貫していた。

311 試験の日本人部分集団の結果は、2 つの第 3 相試験で得られた全体集団の結果と一貫しており、アバトロンボパグが、日本人慢性肝疾患患者の血小板減少症に対しても有効であることが示された。

以上、第 2 相及び第 3 相の計 4 つのランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験のデータは、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてアバトロンボパグがプラセボよりも優れていることを示しており、申請適応症での本剤の販売承認申請のための肯定的なベネフィット・リスク評価を裏づけるものであった。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価方法

臨床的安全性の概要には、アバトロンボパグを評価した企業主導の 24 試験の安全性データを包括的に要約した。これら 24 試験は血小板減少症を伴う慢性肝疾患、血小板減少症を伴う C 型肝炎、血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病などの種々の疾患を対象として世界各国で実施した 4 つの第 3 相試験及び 5 つの第 2 相試験、並びに健康被験者を対象とした 15 の第 1 相試験から成る。

アバトロンボパグの 24 試験から得た安全性データを、対象集団及び開発フェーズに基づいて 4 つのカテゴリー（血小板減少症を伴う慢性肝疾患、血小板減少症を伴う C 型肝炎、及び

慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者、並びに健康被験者）に分類し、5 つの統合解析グループにまとめた（図 2.5.5-1）。表 2.5.5-1 にこれらの試験の試験番号及び試験 ID を開発フェーズ別に示す。なお、表 2.5.5-1 に示すように、複数の統合解析グループに含まれる試験がある。

アバトロンボパグの安全性データは、対象集団に基づき以下の 4 つのカテゴリーで示す。

（1） 申請対象疾患（血小板減少症を伴う慢性肝疾患）の試験から得た安全性データ

血小板減少症を伴う慢性肝疾患を対象に、2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）及び 2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）を実施した。血小板減少症を伴う慢性肝疾患を対象とした安全性データを以下に示す。

1） 各試験（310 試験、311 試験、202 試験、及び 204 試験）から得た安全性データ

2） 併合解析から得た安全性データ

a） Group A-1（主要な安全性データ）

Group A-1 は、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした主要な試験である国際共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）から得た統合安全性データ（n=430 名）である。これら 2 試験は同一デザインで、申請する適応症（待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患）の患者を対象とし、申請用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 5 日間、1 日 1 回経口投与）で市販予定製剤（2G 製剤）を用いており、本統合データを添付文書の主な設定根拠とした。
Group A-1 には 311 試験の日本人 50 名が含まれる。

b） Group A-2

Group A-2 は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患の全ての試験［第 2 相及び第 3 相試験（310 試験、311 試験、202 試験、及び 204 試験）］から得た統合安全性データ（n=599 名）である。Group A-2 には日本人 89 名（311 試験 50 名、204 試験 39 名）が含まれる。

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした試験のデザインを表 2.7.4-5 に示す。

（2） Group B：血小板減少症を伴う C 型肝炎を対象とした試験（203 試験）から得た安全性データ（n=65 名）

203 試験のデザインを表 2.7.4-114 に示す。

（3） Group C：血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした試験から得た安全性データ

第 2 相及び第 3 相試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験、及び CL-004 試験）から得た統合安全性データ（n=161 名）である。Group C の試験のデザインを表 2.7.4-130 に示す。

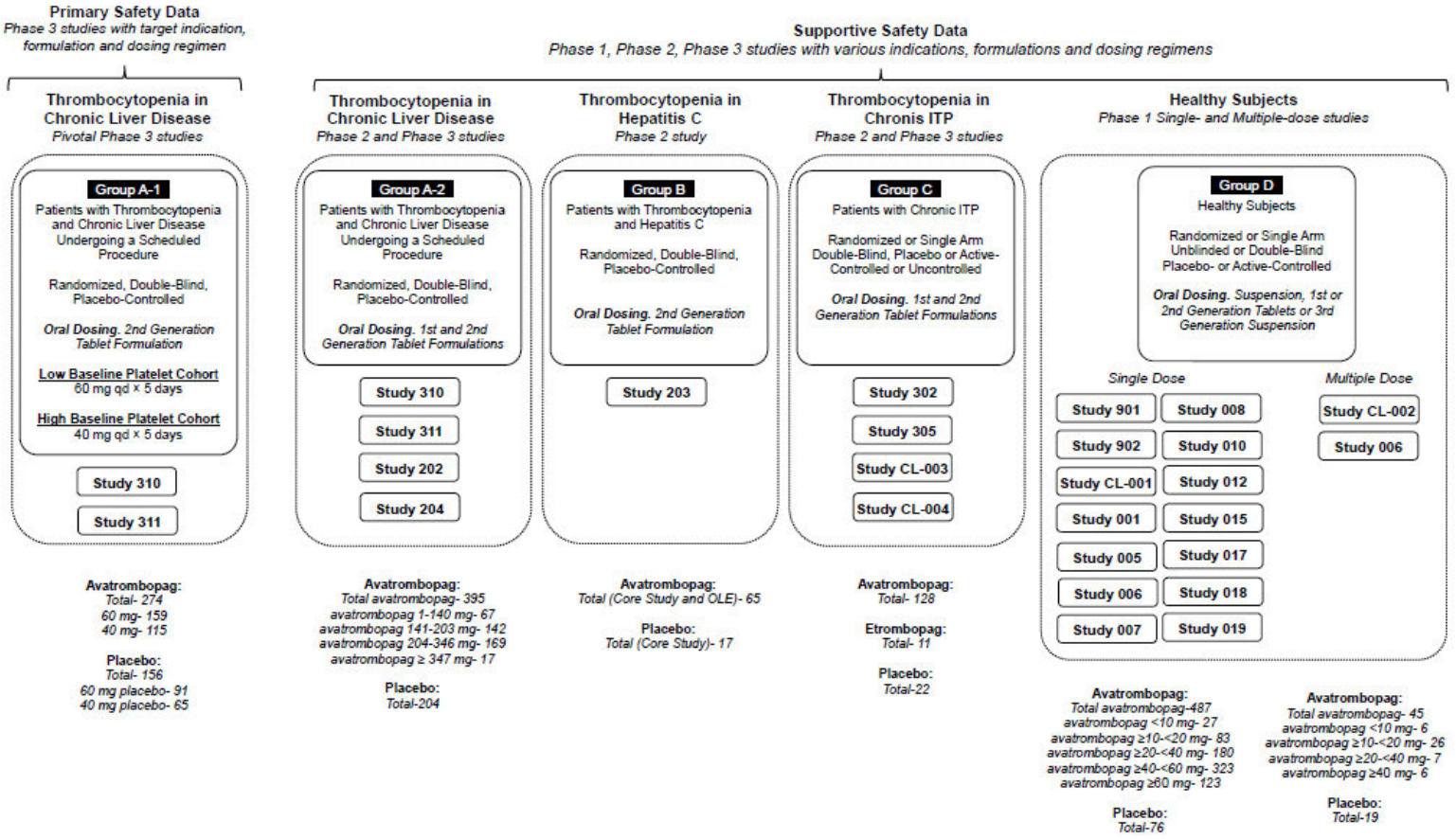
（4） Group D：健康被験者を対象とした試験から得た安全性データ

バイオアベイラビリティ試験、薬物相互作用試験、tQT 試験などの単回・反復投与

による臨床薬理試験から得た統合安全性データ（単回投与 517 名、反復投与 64 名）である。臨床薬理試験の内訳は、単回投与が 901 試験、902 試験、CL-001 試験、001 試験、005 試験、006 試験（単回投与パート）、007 試験、008 試験、010 試験、012 試験、015 試験、017 試験、018 試験、及び 019 試験であり、反復投与が CL-002 試験及び 006 試験（反復投与パート）であった。Group D には日本人 63 名（単回投与 51 名、反復投与 12 名）が含まれる。Group D の試験のデザインを表 2.7.4-145 に示す。

Group A-1 のデータを主要な安全性データ、Group A-1 以外のデータを補助的な安全性データとした。

図 2.5.5-1　安全性の統合解析グループ



The number of subjects in each group represents the safety analysis set defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 postdose safety assessment.　Some studies have been included in more than one of the pooled analysis groups.

ITP = immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura, OLE = open label extension

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Figure 1

表 2.5.5-1　統合解析グループ別の解析対象集団

試験 ID	グループ	試験番号及び試験の標題
主要な安全性データ		
Group A-1 – 血小板減少症を伴う慢性肝疾患の主要な試験		
310 試験	**Group A-1**	**E5501-G000-310 試験**：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
311 試験		**E5501-G000-311 試験**：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
補助的な安全性データ		
Group A-2 – 血小板減少症を伴う慢性肝疾患の全ての試験		
310 試験	**Group A-2**	**E5501-G000-310 試験**：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
311 試験		**E5501-G000-311 試験**：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価する国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
202 試験		**E5501-G000-202 試験**：待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として最長 7 日間の E5501 錠 1 日 1 回経口投与の有効性、安全性、及び母集団薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験
204 試験		**E5501-J081-204 試験**：血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回 5 日間投与の有効性、安全性、薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験
Group B – 血小板減少症を伴う C 型肝炎の試験		
203 試験	**Group B**	**E5501-G000-203 試験**：抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者を対象に、E5501 の有効性、安全性及び薬物動態を評価する、非盲検延長期間を設定した第 2 相・ランダム化・多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較試験

試験 ID	グループ	試験番号及び試験の標題
Group C – 血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病の全ての試験		
302 試験	**Group C**	**E5501-G000-302 試験**：慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せした E5501 経口投与の有効性及び安全性を評価する、非盲検延長期間を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験
305 試験		**E5501-G000-305 試験**：慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象に、E5501 経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検延長期間を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・実薬対照・並行群間比較試験
CL-003 試験		**501-CL-003 試験**：慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした AKR-501 錠 1 日 1 回 28 日間経口投与の第 2 相・二重盲検・ランダム化・用量設定・プラセボ対照・並行群間比較試験
CL-004 試験		**501-CL-004 試験**：CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした AKR-501 錠の第 2 相・並行群間比較・ロールオーバー試験
Group D – 健康被験者を対象とした試験		
901 試験	**Group D**	**501-PK-901 試験**：男性健康被験者を対象に AKR-501 20 mg の単回経口投与したときの［14C］標識 AKR-501 の薬物動態を評価する非盲検試験
902 試験		**501-PK-902 試験**：男性及び女性の健康被験者を対象に AKR-501 10 mg の経口懸濁液又は錠剤を食後及び空腹時単回経口投与したときの薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を評価する、非盲検・ランダム化・3way クロスオーバー試験
CL-001 試験		**477-CL-001 試験**：健康被験者を対象に、YM477 単回経口投与の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する、二重盲検・用量漸増試験
CL-002 試験		**477-CL-002 試験**：健康被験者を対象に、YM477 反復経口投与の安全性、薬物動態及び薬力学的作用を評価する、二重盲検・プラセボ対照・用量漸増試験
001 試験		**E5501-A001-001 試験**：健康被験者を対象に、E5501 100 mg 単回経口投与の QTc 間隔への影響をモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 及びプラセボと比較する、単一施設・ランダム化・二重盲検・3 投与クロスオーバー試験
005 試験		**E5501-A001-005 試験**：健康被験者を対象に、E5501 旧錠剤の空腹時単回経口投与、並びに E5501 新規錠剤の食後及び空腹時単回経口投与を評価する、単一施設・非盲検・ランダム化・3 投与クロスオーバー・バイオアベイラビリティ試験
006 試験		**E5501-A001-006 試験**：日本人、中国人、及び白人の健康被験者を対象に E5501 10 mg、40 mg 及び 80 mg の単回投与及び反復投与の薬物動態、薬力学的作用、安全性、及び忍容性を評価する、ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・3way クロスオーバー試験
007 試験		**E5501-A001-007 試験**：健康被験者を対象に、2 ロットの E5501 40 mg 錠剤を 2 回単回経口投与し相対的バイオアベイラビリティ及び個体内変動を評価する、ランダム化・非盲検・4way クロスオーバー・繰り返しデザイン試験
008 試験		**E5501-G000-008 試験**：健康被験者を対象に、E5501 と P-糖蛋白質阻害薬であるベラパミル及びシクロスポリンの薬物動態学的相互作用及び薬力学的相互作用を評価する、非盲検・シングルシークエンス・4 投与期試験
010 試験		**E5501-G000-010 試験**：健康被験者を対象に、2 ロットの E5501 20 mg 錠剤を用いて 40 mg を食後及び空腹時に単回投与したときの個体内及び個体間変動を評価する、ランダム化・非盲検・4 群・2 期・繰り返しデザイン試験

試験 ID	グループ	試験番号及び試験の標題
012 試験	**Group D**（つづき）	**E5501-G000-012 試験：**健康被験者を対象に E5501 の第 3 世代製剤の試作品と第 2 世代錠剤のバイオアベイラビリティを比較する、単一施設・ランダム化・非盲検・2 パート試験
015 試験		**E5501-J081-015 試験：**日本人健康成人男性を対象に E5501 の薬物動態及び薬力学的作用を評価する単回投与試験
017 試験		**E5501-A001-017 試験：**健康被験者を対象に、アバトロンボパグ市販予定製剤 40 mg を低脂肪食摂取後に単回投与したときの個体間及び個体内変動を評価する、ランダム化・非盲検・3 期・部分的繰り返しデザイン試験
018 試験		**E5501-A001-018 試験：**日本人及び白人の健康被験者を対象とした、アバトロンボパグ単回投与の薬物動態及び薬力学的作用を評価するランダム化・非盲検・5 投与期試験
019 試験		**E5501-A001-019 試験**：アバトロンボパグをフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中程度の阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）、又はリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬、CYP2C9 の中程度の誘導薬）と併用したときの薬物動態への薬物相互作用を評価する、3 パート・非盲検試験

複数のグループに含まれる試験は該当する全てのグループに記載した。
E5501、AKR-501 モノマレイン酸塩、YM477 モノマレイン酸塩、YM-301477 モノマレイン酸塩はいずれもアバトロンボパグマレイン酸塩である。
CYP = チトクローム P450、QTc = 心拍数で補正した QT

2.5.5.1.1　被験者数及びアバトロンボパグの曝露量

アバトロンボパグの臨床開発プログラムでは、完了した 24 試験に計 1367 名が組み入れられた。内訳は健康被験者 561 名（日本人 51 名を含む）、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 604 名（日本人 89 名を含む）、抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者 65 名、及び慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 137 名であった。このうちアバトロンボパグの安全性を評価したのは、1 回以上投与されて投与後の安全性データがある計 1107 名（日本人 112 名を含む）であった（表 2.5.5-2）。

表 2.5.5-2　全ての臨床試験でアバトロンボパグが投与された被験者数－安全性解析対象集団

対象	アバトロンボパグを投与された被験者（日本人）
健康被験者	520 (51)[a]
待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者	395 (61)
抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者	64
慢性特発性血小板減少性紫斑病患者	128
投与被験者総数	**1107 (112)**

a) 単回投与及び反復投与の両方を受けた被験者は 1 回のみ算入した。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 2; Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR; Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR

2.5.5.2　安全性データの解析

上述したように、アバトロンボパグの安全性データは対象疾患、試験の開発フェーズ、主要な試験か否か、及び投与レジメンによって 4 つのカテゴリー、5 つの統合解析グループにまとめた。データをまとめるにあたっては、AUC 比率を基に 2G 製剤（市販予定製剤）の用量に換算した。

統合解析グループを以下に示す。

（1） 主要な安全性データ：申請する適応症（待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患）の患者を対象とし、申請用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 5 日間、1 日 1 回経口投与）で市販予定製剤（2G 製剤）を用いた試験である、主要な第 3 相試験から成る。

- Group A-1：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に、アバトロンボパグ 60 mg（ベースラインの血小板数が低いコホート）又は 40 mg（ベースラインの血小板数が高いコホート）の 1 日 1 回 5 日間投与とプラセボを比較した主要な 2 つの第 3 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照試験（310 試験、311 試験）から成る。本統合データを添付文書の主な設定根拠とした。

（2） 補助的な安全性データ：複数の対象集団及び適応症（待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者、抗ウイルス療法を受ける可能性がある C 型肝炎患者、特発性血小板減少性紫斑病患者、及び健康被験者）を対象に、様々な製剤（懸

濁液、1G 錠剤、2G 錠剤）を用いて、複数の用量（1～100 mg）を種々の用法（単回投与、反復投与、ローディングドーズを投与、投与期間：1 日～2.5 年間）で投与した、第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験から成る。

- Group A-2：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグの主要な 2 つの第 3 相試験（Group A-1）及び 2 つの第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験の計 4 試験（310 試験、311 試験、202 試験、204 試験）から成る。Group A-2 の安全性データは、プラセボ群（全 4 試験）、アバトロンボパグ累積用量 1～140 mg 群（202 試験と 204 試験のみ）、アバトロンボパグ累積用量 141～203 mg 群（全 4 試験）、アバトロンボパグ累積用量 204～346 mg 群（全 4 試験）、アバトロンボパグ累積用量 347 mg 以上群（202 試験のみ）、アバトロンボパグを投与した全ての被験者から成る併合アバトロンボパグ群の 6 群にまとめた。
- Group B：血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者を対象とした第 2 相・ランダム化・プラセボ対照試験（203 試験）
- Group C：血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした 2 つの第 3 相ランダム化・二重盲検・プラセボ又は実薬対照試験並びに 2 つの第 2 相試験（1 つはランダム化・二重盲検・プラセボ対照・用量設定・並行群間比較試験、もう 1 つは並行群間比較・ロールオーバー・延長試験）の計 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）から成る。Group C の安全性データは、プラセボ群、エルトロンボパグ群、アバトロンボパグ群の 3 群にまとめた。
- Group D：健康被験者を対象とした 15 の第 1 相・単回／反復投与試験から成る。単回投与した試験（901 試験、902 試験、CL-001 試験、001 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、010 試験、012 試験、015 試験、017 試験、018 試験、及び 019 試験）から得た安全性データは、プラセボ群、アバトロンボパグ 10 mg 未満群、アバトロンボパグ 10 mg 以上 20 mg 未満群、アバトロンボパグ 20 mg 以上 40 mg 未満群、アバトロンボパグ 40 mg 以上 60 mg 未満群、アバトロンボパグ 60 mg 以上群、併合アバトロンボパグ群の 7 群にまとめた。また、反復投与した試験（CL-002 試験及び 006 試験）から得た安全性データは、プラセボ群、アバトロンボパグ 10 mg 未満群、アバトロンボパグ 10 mg 以上 20 mg 未満群、アバトロンボパグ 20 mg 以上 40 mg 未満群、アバトロンボパグ 40 mg 以上群、併合アバトロンボパグ群の 6 群にまとめた。

全ての臨床試験で、器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の全ての treatment-emergent adverse event（以下、有害事象と記載）、治験薬との因果関係を否定できない有害事象、有害事象共通用語規準（CTCAE）による重症度別、重篤な有害事象、死亡、投与・試験中止に至った有害事象を収集し、投与群別に要約した。有害事象は、投与期間中又は治験薬最終投与後 30 日以内に発現した有害事象と定義した。さらに、死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者の一覧表を作成した。

主要な第 3 相試験では、非臨床試験の所見、市販の TPO 受容体作動薬による既知の副作用、及び慢性肝疾患に伴う合併症から、注目すべき有害事象として 1）血小板減少症の再発（最終投与後 30 日以内に血小板数が 10×10^9/L 未満となり、かつベースラインより 10×10^9/L 以上低いと定義）、2）血栓・塞栓イベント、3）出血イベント（WHO Grade 2～4）の 3 つを評価した。

「血小板減少症の再発」は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のレベル 2 の標準検索式（SMQ）「造血障害による血小板減少症」に属する PT、血栓・塞栓イベントは SMQ「塞栓および血栓」に属する PT、新生物イベントは SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する PT とした。出血イベントは、レベル 2 の SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に属する PT で、中等度又は重度の有害事象（902 試験と 015 試験では CTCAE Grade が 2 以上）のものとした［表 2.7.4-4］。

出血イベント、注目すべき有害事象、治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象を発現した被験者数を投与群別に算出した。安全性の統合解析グループそれぞれで評価した注目すべき有害事象を表 2.5.5-3 に、それぞれの注目すべき有害事象に含めた事象を表 2.7.4-159 に示す。

表 2.5.5-3　注目すべき有害事象

統合解析グループ（試験 ID）	注目すべき有害事象
血小板減少症を伴う慢性肝疾患の全ての試験 – Group A-1 及び Group A-2-（310、311、202 及び 204 試験）	血小板減少症の再発 血栓・塞栓イベント 出血イベント（WHO Grade 2～4）（202 試験を除く）
特発性血小板減少性紫斑病の全ての試験 – Group C（CL-003、CL-004、302 及び 305 試験）	血小板減少症の再発 血栓・塞栓イベント 出血イベント（302 及び 305 試験：WHO Grade 3～4、CL-003 及び CL-004 試験：CTCAE Grade 2 以上） 胃萎縮イベント 新生物イベント 骨髄病理イベント（新生物を除く） 臨床的に重要な肝機能検査異常
健康被験者の全ての試験 – Group D	血栓・塞栓イベント 新生物イベント 出血イベント 臨床的に重要な肝機能検査異常 胃萎縮イベント 骨髄病理イベント

WHO＝世界保健機関
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Appendix 2

有害事象の概要、SOC 及び PT 別の有害事象・重篤な有害事象について、内因性要因（年齢、性別、人種、地域）及びベースラインの疾患特性（血小板数、待機的処置の出血リスク、肝細胞癌の有無、MELD スコア、CTP グレード、慢性肝疾患の病因）別にサブグループ解析を行った。

2.5.5.3　血小板減少症を伴う慢性肝疾患

2.5.5.3.1　曝露状況及び被験者の内訳

(1)　Group A-1

Group A-1 では、310 試験又は 311 試験にランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与されて投与後の安全性データがある 430 名を統合した。ベースラインの血小板数に基づき、血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）又は高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）のいずれかに分け、アバトロンボパグ群（ベースラインの血小板数が低いコホートでは 60 mg、高いコホートでは 40 mg）又はプラセボ群に 2：1 の比でランダム割付けした。

2 つのコホートを合計し、併合アバトロンボパグ群 274 名及び併合プラセボ群 156 名を安全性解析対象とした。ベースラインの血小板数が低いコホートは 250 名、高いコホートは 180 名であった（表 2.5.5-4）。

表 2.5.5-4　Group A-1：ベースラインの血小板数コホート別及び投与群別の安全性解析対象集団（310 試験及び 311 試験）

Study Population	Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10^9/L		High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10^9/L		Combined Treatment Group Totals		Overall Total
	Placebo	Avatrombopag 60 mg	Placebo	Avatrombopag 40 mg	Placebo	Avatrombopag	
ランダム割付け、n	91	160	67	117	158	277	435
安全性解析対照集団[a]、n	91	159	65	115	156	274	430

ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満のコホートの 1 名がアバトロンボパグ 60 mg を投与されたため、全ての安全性解析で 40×10^9/L 未満のコホートに組み入れた。
実際に投与された治験薬のコホートとして全ての安全性解析を行った。
n＝被験者数
a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬の投与及び投与後の安全性評価をそれぞれ少なくとも 1 回受けた全ての者と定義する。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 19

安全性解析対象集団では、アバトロンボパグ群 274 名のうちベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群は 159 名、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群は 115 名で、プラセボ群 156 名ではそれぞれ 91 名及び 65 名であった。

被験者の内訳及び試験中止の主な理由を図 2.7.4-3 に示す。試験を完了した割合は高く、併合アバトロンボパグ群（95.6%）と併合プラセボ群（93.6%）で同程度であり、試験を中止したのはそれぞれ 4.4%と 6.4%でごくわずかであった。併合アバトロンボパグ群の主な中止理由は、同意の撤回（1.5%）、被験者都合（1.1%）、及び他の理由（1.1%）で、併合アバトロンボパグ群の 1 名（0.4%）及び併合プラセボ群の 1 名（0.6%）のみが有害事象により試験を中止した。

治験薬の投与期間は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した（それぞれ 98.2%及び 98.7%）[表 2.7.4-26]。2 つのアバトロ

ンボパグ群でも同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した（ベースラインの血小板数が低いコホートの 60 mg 群で 98.1%、高いコホートの 40 mg 群で 98.3%）。

日本人は 50 名が 311 試験に組み入れられ、31 名がベースラインの血小板数が低いコホート及び 19 名が高いコホートに分類された。2 つのコホートでアバトロンボパグ群は 33 名（ベースラインの血小板数が低いコホート 21 名及び高いコホート 12 名）、プラセボ群は 17 名（10 名及び 7 名）であった［表 2.7.4-8］。50 名全員にアバトロンボパグ又はプラセボが投与され、全員が試験を完了した。

(2) Group A-2

Group A-2 は、ランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与されて投与後の安全性データがある 599 名（併合アバトロンボパグ群 395 名及び併合プラセボ群 204 名）を統合した。アバトロンボパグの用量別では、67 名が 1～140 mg、142 名は 141～203 mg、169 名は 204～346 mg、及び 17 名は 347 mg 以上であった（表 2.5.5-5）。治験薬の投与期間は、併合アバトロンボパグ群、併合プラセボ群のいずれもほとんどの被験者（いずれも 99%）が 5 日間の投与を完了し、いずれも平均投与期間は 5.4 日であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 50］。

日本人 89 名（併合アバトロンボパグ群 61 名及び併合プラセボ群 28 名）［表 2.7.4-18］及び外国人 515 名（併合アバトロンボパグ群 337 名及び併合プラセボ群 178 名）［表 2.7.4-19］がランダム割付けされ、このうち日本人 89 名と外国 510 名が安全性解析対象となった。日本人はランダム割付けされた全員が試験を完了した。

表 2.5.5-5 Group A-2：対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

Study Population	Combined Placebo	Avatrombopag Dose Groups				
		1-140 mg Total Dose	141-203 mg Total Dose	204-346 mg Total Dose	≥347 mg Total Dose	Combined Treatment Group Total All Doses
ランダム割付け、n	206	67	144	170	17	398
安全性解析対象集団[a]、n	204	67	142	169	17	395

n＝被験者数
a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬を投与されて投与後の安全性データのある全ての者と定義する。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 48

2.5.5.3.2 人口統計学的特性及びその他の基準値

(1) Group A-1

全体的に、年齢、性別、民族、人種、体重、BMI、及び地域の分布は全ての群でおおむね同様であった。被験者の少ない区分ではある程度のばらつきが認められたものの、臨床的に意味のある差はなかった。試験に組み入れられた集団は臨床現場で治療を受ける患者集団をおおむ

ね反映していた。全体の平均年齢（SD）は 57.2（11.16）歳で、男性［65.3%（281/430 名）］の方が女性［34.7%（149/430 名）］よりも割合が高かった［表 2.7.4-33］。過半数は白人［59.8%（257/430 名）］で、次いでアジア人［33.0%（142/430 名）］が多かった。人口統計学的特性はベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートでも同様であった。

その他の基準値は全ての群でおおむね同様で、よく均衡がとれていた。被験者の少ない項目ではある程度のばらつきが認められたものの解析全体に影響を及ぼすものではなかった。ベースラインの平均血小板数は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり（それぞれ 37.1×10^9/L 及び 37.0×10^9/L）、範囲は $10.0\sim50.0\times10^9$/L 及び $11.5\sim49.5\times10^9$/L であった［表 2.7.4-34］。平均血小板数はベースラインの血小板数が低いコホートでもアバトロンボパグ 60 mg 群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ 32.0×10^9/L 及び 31.6×10^9/L）、その範囲は $10.0\sim49.5\times10^9$/L 及び $11.5\sim44.5\times10^9$/L であった。ベースラインの血小板数が高いコホートでもアバトロンボパグ 40 mg 群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ 44.2×10^9/L 及び 44.6×10^9/L）、その範囲は $36.5\sim50.0\times10^9$/L 及び $36.0\sim49.5\times10^9$/L であった。

慢性肝疾患の病因では過半数が慢性ウイルス性肝炎［58.0%（249/429 名）］で、続いて「その他の」慢性肝疾患［18.2%（78/430 名）］及びアルコール性肝疾患［14.7%（63/429 名）］であり、慢性ウイルス性肝炎で多かったのは慢性 C 型肝炎［43.1%（185/429 名）］であった。慢性肝疾患の病因の分布は 2 つのコホートいずれでも 2 つの投与群でおおむね同様であり、被験者の少ない項目ではある程度のばらつきが認められたが、解析全体に影響を及ぼすものではなかった。

肝細胞癌は多く［73.0%（314/430 名）］が「なし」で、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でも同様であった。肝細胞癌「あり」の被験者は全て BCLC のステージ 0［2.8%（12/430 名）］、A［13.0%（56/430 名）］又は B［11.2%（48/430 名）］であり、2 つのコホート及び併合アバトロンボパグ群・併合プラセボ群での違いはごくわずかであった。BCLC ステージ A の割合は、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群［15.7%（25/159 名）］の方がプラセボ群［12.1%（11/91 名）］より高く、高いコホートでも同様でアバトロンボパグ 40 mg 群 13.0%（15/115 名）、プラセボ群 7.7%（5/65 名）であった。BCLC ステージ B は、低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群［7.5%（12/159 名）］でプラセボ群［15.4%（14/91 名）］よりも低く、高いコホートでも同様にアバトロンボパグ 40 mg 群 9.6%（11/115 名）、プラセボ群 16.9%（11/65 名）であった。

地域別及び国別の分布を表 2.7.4-168 に示す。地域は北米 24.2%（104/430 名）、欧州 33.5%（144/430 名）、東アジア 31.9%（137/430 名）、その他の地域 10.5%（45/430 名）であった。国別ではある程度のばらつきが認められたものの、地域は北米［24.1%（66/274 名）及び 24.4%（38/156 名）］、欧州［32.8%（90/274 名）及び 34.6%（54/156 名）］、東アジア［32.5%（89/274 名）及び 30.8%（48/156 名）］、その他の地域［10.6%（29/274 名）及び 10.3%（16/156 名）］と、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同様であり、2 つのコホートでもおおむね類似していた。

(2) Group A-2

年齢、性別、民族、体重、BMI、及び地域の分布は全ての群でおおむね類似しており、被験者の少ない項目である程度のばらつきが認められたものの安全性解析全体に影響を及ぼすものではなかった。人種は、アバトロンボパグ群では白人の割合が 1～140 mg 群［76.1%（51/67 名）］及び 347 mg 以上群［88.2%（15/17 名）］でその他の群（53.3%及び 58.5%）より高く、アジア人は 141～203 mg 群［34.5%（49/142 名）］及び 204～346 mg 群［39.6%（67/169 名）］でその他の群（0%及び 11.9%）より高かった［表 2.7.4-37］。これは、204 試験では日本人のみを対象としたためである。

平均年齢（SD）は全体では 57.3（10.47）歳で、男性［65.9%（395/599 名）］の方が女性［34.1%（204/599 名）］よりも割合が高かった。アジア人の割合が低い用量群があったものの、併合アバトロンボパグ群の人口統計学的特性はおおむね類似しており［平均年齢（SD）：57.2 歳（10.27）、男性 67.1%、白人 60.5%、アジア人 31.4%］、併合プラセボ群［57.4 歳（10.87）、63.7%、64.2%、30.4%］とも類似していた。また、アバトロンボパグ 141～203 mg 群及び 204～346 mg 群の人口統計学的特性は併合アバトロンボパグ群と同様であった。

ベースラインの平均血小板数は全体では 37.7×10^9/L で、併合アバトロンボパグ群（37.8×10^9/L）と併合プラセボ群（37.5×10^9/L）で同程度であり、その範囲は $10.0\sim107.0\times10^9$/L 及び $11.5\sim55.0\times10^9$/L であった［表 2.7.4-38］。ベースラインの血小板数は予想通り、主に 310 試験及び 311 試験のベースラインの血小板数が高いコホート（40 mg を 5 日間）を含むアバトロンボパグ 141～203 mg 群で高く（43.5×10^9/L）、主に 310 試験及び 311 試験の血小板数が低いコホート（60 mg を 5 日間）を含むアバトロンボパグ 204～346 mg 群で低かった（31.8×10^9/L）。

慢性肝疾患の病因は、Group A-2 全体では過半数が慢性ウイルス性肝炎［63.9%（382/598 名）］であり、続いて「その他の」慢性肝疾患［13.5%（81/598 名）］、アルコール性肝疾患［12.0%（72/598 名）］、非アルコール性脂肪性肝炎［10.5%（63/598 名）］であった。慢性ウイルス性肝炎で多かったのは慢性 C 型肝炎［34.9%（209/599 名）］であった。慢性肝疾患の病因の分布は全ての群でおおむね類似していたが、アバトロンボパグ 1～140 mg 群及び 347 mg 以上群では慢性ウイルス性肝炎及び非アルコール性脂肪性肝炎の割合がその他の群より高かった。肝細胞癌の有無は群間で類似しており、全体的には大多数［74.0%（443/599 名）］が「なし」であった。

地域別及び国別の分布では、特定の地域及び国にある程度のばらつきが認められた。これは統合した試験の地域分布を反映しており、202 試験は米国（36 の医療機関）のみ、204 試験は日本（21 の医療機関）のみで実施したために、これらの試験が含まれる群の地域分布に影響を与えたと考えられる。全体では、北米 39.1%（234/599 名）、東アジア 29.4%（176/599 名）、欧州 24.0%（144/599 名）、その他の地域 7.5%（45/599 名）であり、全体的な傾向は各群で類似していた［表 2.7.4-177］。

2.5.5.3.3　待機的処置の出血リスク及び種類

(1)　Group A-1

Group A-1 の被験者は、ベースラインの血小板数で分けた 2 つのコホート、並びにアバトロンボパグ群及びプラセボ群の全体を通して、出血リスクが低から高まで広範な種類の待機的処置を受けた。待機的処置の出血リスクは、全体では過半数［60.8%（248/408 名）］が低リスク、17.2%（70/408 名）が中リスク、22.1%（90/408 名）が高リスクであった［表 2.7.4-46］。出血リスクのカテゴリーごとの被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群、ベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートでおおむね類似しており、被験者の少ないものではある程度のばらつきが認められたが、解析全体に影響を及ぼすものではなかった。

(2)　Group A-2

全体的に待機的処置の出血リスクは低から高まで広範囲にわたり、割合は群間で類似していた［表 2.7.4-46（310 試験及び 311 試験）、表 2.7.4-44（202 試験）、表 2.7.4-45（204 試験）］。

2.5.5.3.4　併用薬

(1)　Group A-1

Group A-1 で試験期間中に何らかの薬剤を併用した被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［98.5%（270/274 名）］と併合プラセボ群［100%（156/156 名）］で同程度であった［表 2.7.4-169］。併用薬の大半は解剖治療化学分類の薬理学サブグループで「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」及び「カリウム保持剤」で、CYP 誘導剤を併用した被験者はおらず、薬剤相互作用はみられなかった。

(2)　Group A-2

全体的に、Group A-2 の併用薬は Group A-1 と類似していた［表 2.7.4-169（310 試験及び 311 試験）、表 2.7.4-49（202 試験）、表 2.7.4-50（204 試験）］。

2.5.5.3.5　有害事象

2.5.5.3.5.1　有害事象の概要

(1)　Group A-1

Group A-1 での有害事象の発現割合は、全体的に併合アバトロンボパグ群［54.0%（148/274 名）］と併合プラセボ群［55.1%（86/156 名）］で同程度であった（表 2.5.5-6）。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［56.0%（89/159 名）］とプラセボ群［58.2%（53/91 名）］で同程度であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群［11.3%（18/159 名）］の方がプラセボ群［17.6%（16/91 名）］より低かった。ベースラインの血小板数が高いコホートでは、有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群［51.3%（59/115 名）］とプラセボ群［50.8%（33/65 名）］で同程度であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合もアバトロンボパグ 40 mg 群［7.0%（8/115 名）］とプラセボ群［6.2%（4/65 名）］で同程度であった。

発現割合が低いカテゴリーではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

ベースラインの血小板数が低いコホートでは、発現した有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［8.2%（13/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低かった。血小板数が高いコホートでも発現した有害事象の多くは軽度から中等度であったが、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群［14.8%（17/115 名）］の方がプラセボ群［6.2%（4/65 名）］より高かった。

重篤な有害事象の発現割合は 2 つのコホートで傾向が異なっていた。ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群［6.9%（11/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低かったが、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群［7.8%（9/115 名）］の方がプラセボ群［3.1%（2/65 名）］より高かった。重篤な有害事象の多くは 1 名のみに発現したもので、安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

死亡は、血小板数が低いコホートではみられず、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群の 2 名及びプラセボ群の 1 名にみられた。いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の変更（減量、中断、投与中止など）に至った有害事象は、血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群の 1.3%（2/159 名）で発現したが、それ以外の変更はなかった。また、血小板数が高いコホートでは投与中止も含めて治験薬の変更に至った有害事象は発現しなかった。

2 つのアバトロンボパグ群を比較すると、有害事象の発現割合はベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートで同程度であり［それぞれ 56.0%（89/159 名）及び 51.3%（59/115 名）］、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［11.3%（18/159 名）］の方が 40 mg 群［7.0%（8/115 名）］より高かった。発現した有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は 60 mg 群［8.2%（13/159 名）］の方が 40 mg 群［14.8%（17/115 名）］より低かった。Grade 3 以上の有害事象の多くは 1 人に発現したものであった。重篤な有害事象の発現割合は 60 mg 群［6.9%（11/159 名）］と 40 mg 群［7.8%（9/115 名）］で同程度であった。死亡は 40 mg 群の 2 名で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。60 mg 群で死亡は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 60 mg 群では 2 名（貧血及び筋肉痛、発熱）で発現したものの 40 mg 群では発現せず、治験薬の中断や減量に至った有害事象は両群ともになかった。

全体的に、全てのカテゴリーの有害事象の発現割合は、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。アバトロンボパグの有害事象プロファイルはプラセボと同様であり、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で意味のある違いは認められなかった。

日本人被験者と外国人被験者で比較すると、有害事象の発現割合は、全体的にアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれも日本人被験者［表 2.7.4-53］の方が外国人被験者［表 2.7.4-57］より高かった。しかし、日本人被験者では併合アバトロンボパグ群［75.8%（25/33 名）］と併合プラセボ群［70.6%（12/17 名）］で同程度であり、アバトロンボパグ 60 mg 群［76.2%（16/21 名）］と 40 mg 群［75.0%（9/12 名）］でも同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合も、60 mg 群［9.5%（2/21 名）］と 40 mg 群［8.3%（1/12 名）］で同程度であった。重篤な有害事象はベースラインの血小板数が低いコホートのプラセボ群の 1 名のみで報告され、死亡は報告されなかった。

表 2.5.5-6　Group A-1：有害事象の概要（310 試験及び 311 試験）

Category	Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10^9/L		High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10^9/L		Combined Treatment Group Totals	
	Placebo (N=91) n (%)	Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%)	Placebo (N=156) n (%)	Avatrombopag (N=274) n (%)
Subjects with Any TEAE	**53 (58.2)**	**89 (56.0)**	**33 (50.8)**	**59 (51.3)**	**86 (55.1)**	**148 (54.0)**
Treatment-Related TEAEs[a]	**16 (17.6)**	**18 (11.3)**	**4 (6.2)**	**8 (7.0)**	**20 (12.8)**	**26 (9.5)**
TEAEs with CTCAE Grade 3 or More	**12 (13.2)**	**13 (8.2)**	**4 (6.2)**	**17 (14.8)**	**16 (10.3)**	**30 (10.9)**
Serious TEAEs	**12 (13.2)**	**11 (6.9)**	**2 (3.1)**	**9 (7.8)**	**14 (9.0)**	**20 (7.3)**
Deaths[b]	0	0	1 (1.5)	2 (1.7)	1 (0.6)	2 (0.7)
Other SAEs[c]	12 (13.2)	11 (6.9)	1 (1.5)	7 (6.1)	13 (8.3)	18 (6.6)
Life Threatening	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
Requires Inpatient Hospitalization or Prolongation of Existing Hospitalization	10 (11.0)	11 (6.9)	1 (1.5)	7 (6.1)	11 (7.1)	18 (6.6)
Important Medical Events	3 (3.3)	0	0	0	3 (1.9)	0
TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.7)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal	0	2 (1.3)	0	0	0	2 (0.7)

In all safety analyses, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on the actual study drug received.

One subject in the ≥40 to <50×10^9/L **High Baseline Platelet Count Cohort** received 60 mg avatrombopag and hence was included in the <40×10^9/L **Low Baseline Platelet Count Cohort** in all safety analyses.

A TEAE is defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.

For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.

AE = adverse event, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.

a) Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

c) Includes subjects with nonfatal SAEs only.　If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject was counted in the previous row and was not counted in this row.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.1.1

(2)　Group A-2

全体での有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、両群の過半数に有害事象が発現した［61.0%（241/395 名）及び 59.8%（122/204 名）］（表 2.5.5-7）。発現割合が低いカテゴリーではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。アバトロンボパグの用量別では、141～203 mg 群、204～346 mg 群は併合プラセボ群と同程度であった［56.3%（80/142 名）、54.4%（92/169 名）、59.8%（122/204 名）］が、1～140 mg 群［83.6%（56/67 名）］と 347 mg 以上群［76.5%（13/17 名）］で高かった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であった［14.4%（57/395 名）及び 15.2%（31/204 名）］。141～203 mg 群［9.9%（14/142 名）］と 204～346 mg 群［10.7%（18/169 名）］では併合プラセボ群［15.2%（31/204 名）］より低く、1～140 mg 群［29.9%（20/67 名）］と 347 mg 以上群［29.4%（5/17 名）］で高かった。

死亡は 4 名で報告され、3 名（0.8%）が併合アバトロンボパグ群、1 名（0.5%）が併合プラセボ群であった。

重篤な有害事象の発現割合は、141～203 mg 群［7.7%（11/142 名］と 204～346 mg 群［6.5%（11/169 名）］では併合プラセボ群［8.8%（18/204 名）］と同程度かより低かった。発現割合が低いカテゴリーではある程度のばらつきが認められたものの、安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 1～140 mg 群［16.4%（11/67 名）］と 347 mg 以上群［17.6%（3/17 名）］では高かった。

日本人被験者では、有害事象は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群のいずれも過半数に発現し、発現割合は両群で同程度であった［65.6%（40/61 名）及び 71.4%（20/28 名）］［表 2.7.4-59］。また、外国人被験者での発現割合（60.2%及び 58.0%）［表 2.7.4-60］と大きな違いはなかった。日本人の併合アバトロンボパグ群で発現した有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は 9.8%（6/61 名）で併合プラセボ群［17.9%（5/28 名）］より低かった。日本人被験者に死亡は報告されず、重篤な有害事象はプラセボ群 1 名に発現した。治験薬の変更及び投与中止に至った有害事象はいずれの併合群でも発現しなかった。

表 2.5.5-7　Group A-2：有害事象の概要（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

Category	Combined Placebo (N=204) n (%)	Avatrombopag Dose Groups				
		1-140 mg Total Dose (N=67) n (%)	141-203 mg Total Dose (N=142) n (%)	204-346 mg Total Dose (N=169) n (%)	≥347 mg Total Dose (N=17) n (%)	Combined Treatment Group Total (N=395) n (%)
Subjects with Any TEAE	**122 (59.8)**	**56 (83.6)**	**80 (56.3)**	**92 (54.4)**	**13 (76.5)**	**241 (61.0)**
Treatment-Related TEAEs[a]	**31 (15.2)**	**20 (29.9)**	**14 (9.9)**	**18 (10.7)**	**5 (29.4)**	**57 (14.4)**
TEAEs with CTCAE Grade 3 or More	**21 (10.3)**	**11 (16.4)**	**20 (14.1)**	**13 (7.7)**	**3 (17.6)**	**47 (11.9)**
Serious TEAEs	**18 (8.8)**	**11 (16.4)**	**11 (7.7)**	**11 (6.5)**	**3 (17.6)**	**36 (9.1)**
Deaths[b]	1 (0.5)	1 (1.5)	2 (1.4)	0	0	3 (0.8)
Other SAEs[c]	17 (8.3)	10 (4.9)	9 (6.3)	11 (6.5)	3 (17.6)	33 (8.4)
Life Threatening	0	0	0	1 (0.6)	1 (5.9)	2 (0.5)
Requires Inpatient Hospitalization or Prolongation of Existing Hospitalization	15 (7.4)	9 (13.4)	9 (6.3)	11 (6.5)	2 (11.8)	31 (7.8)
Persistent or Significant Disability or Incapacity	0	0	0	0	1 (5.9)	1 (0.3)
Important Medical Events	3 (1.5)	1 (1.5)	0	0	1 (5.9)	2 (0.5)
TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment	0	0	0	2 (1.2)	1 (5.9)	3 (0.8)
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal	0	0	0	2 (1.2)	1 (5.9)	3 (0.8)

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.

For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.

AE = adverse event, CTCAE = common terminology criteria for adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.

a) Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

c) Includes subjects with nonfatal SAEs only.　If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject was counted in the previous row and was not counted in this row.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.1.2.

2.5.5.3.5.2　よくみられる有害事象

(1)　Group A-1

多かった有害事象（いずれかの併合群で 5%超）は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で類似しており、発熱［9.9%（27/274 名）及び 9.0%（14/156 名）］、腹痛［6.6%（18/274 名）及び 6.4%（10/156 名）］、悪心［6.6%（18/274 名）及び 7.1%（11/156 名）］、頭痛［5.5%（15/274 名）及び 6.4%（10/156 名）］、上腹部痛［2.9%（8/274 名）及び 5.1%（8/156 名）］であった［表 2.7.4-66］。その他の有害事象の発現割合は全て両群とも 5%未満であった［表 2.7.4-171］。ベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートでの発現割合は併合した群と同程度であり、それぞれのコホートの 2 群でもおおむね同程度であった。アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で用量に相関した毒性を示唆するような所見はみられなかった。全体的に、アバトロンボパグの忍容性は 60 mg 群と 40 mg 群のいずれでも良好で、有害事象プロファイルはプラセボ群と同様であり、発現割合が低い有害事象ではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

(2)　Group A-2

Group A-1 と同様に、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で多かった有害事象（いずれかの併合群で 5%超）は悪心［7.8%（31/395 名）、7.8%（16/204 名）］、発熱［7.6%（30/395 名）、9.3%（19/204 名）］、頭痛［6.3%（25/395 名）、7.4%（15/204 名）］、及び腹痛［5.6%（22/395 名）、6.9%（14/204 名）］で［表 2.7.4-68］、これら以外はいずれの併合群でも発現割合は 5%未満であった［表 2.7.4-178］。

アバトロンボパグ 141～203 mg 群と 204～346 mg 群で多く発現した有害事象（5%超）は併合アバトロンボパグ群と同様であり、発現割合は併合プラセボ群と同程度で、悪心［7.0%（10/142 名）、6.5%（11/169 名）、7.8%（16/204 名）］、発熱［6.3%（9/142 名）、10.7%（18/169 名）、9.3%（19/204 名）］、頭痛［7.0%（10/142 名）、4.7%（8/169 名）、7.4%（15/204 名）］、及び腹痛［6.3%（9/142 名）、5.9%（10/169 名）、6.9%（14/204 名）］であった。

2.5.5.3.5.3　Grade 3 又は 4 の有害事象

(1)　Group A-1

Group A-1 のいずれのコホートでも、またアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれでも有害事象の多くは軽度から中等度であった［表 2.7.4-71］。

CTCAE の Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群［10.2%（28/274 名）］と併合プラセボ群［9.6%（15/156 名）］のいずれでも低く、多くは 1 名のみに発現した。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現したのは、好中球数減少［1.5%（4/274 名）］、上腹部痛［0.7%（2/274 名）］、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加［0.7%（2/274 名）］、低ナトリウム血症［0.7%（2/274 名）］、肝性脳症［0.7%（2/274 名）］、及びうつ病［0.7%（2/274 名）］であった。

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 2 つのコホートで群間の傾向が異なっており、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群［8.2%（13/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低く、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群［13.0%（15/115 名）］の方がプラセボ群［4.6%（3/65 名）］より高かった。ただし、これらの有害事象の多くは 1 名のみで発現し、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

全体的に、Group A-1 での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は全ての群で低く、いずれのアバトロンボパグ群でも安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

(2) Group A-2

アバトロンボパグ群とプラセボ群で発現した有害事象の多くは軽度から中等度で、CTCAE の Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群 11.4%（45/395 名）、併合プラセボ群で 9.8%（20/204 名）であった［表 2.7.4-73］。アバトロンボパグ 141～203 mg 群、204～346 mg、併合プラセボ群では発現した有害事象の多くは軽度から中等度で、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 204～346 mg 群［7.7%（13/169 名）］ではプラセボ群［9.8%（20/204 名）］より低く、141～203 mg 群［12.7%（18/142 名）］ではプラセボ群より高かった。また、アバトロンボパグ 1～140 mg 群［16.4%（11/67 名）］及び 347 mg 以上群［17.6%（3/17 名）］でも高かった。

2.5.5.3.5.4 死亡

(1) Group A-1

第 3 相試験の期間中 3 名が死亡し、内訳は併合アバトロンボパグ群 2 名（0.7%）、併合プラセボ群 1 名（0.6%）であった。いずれもベースラインの血小板数が高いコホートで治験薬の最終投与の 4 週間以上経過後の死亡であった［表 2.7.4-75］。死亡に至った有害事象はアバトロンボパグ群では多臓器機能不全症候群と肝性昏睡（各 1 名）、プラセボ群では急性心筋梗塞と多臓器機能不全症候群で、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。

日本人被験者に死亡はなかった。

(2) Group A-2

Group A-2 では 4 名が死亡し、内訳は併合アバトロンボパグ群 3 名（0.8%）、併合プラセボ群 1 名（0.5%）であった。併合アバトロンボパグ群 3 名のうち 1～140 mg 群の 1 名ではアバトロンボパグと関連するかもしれないと判断され、141～203 mg 群の 2 名では関連なしと判断された［表 2.7.4-76］。併合プラセボ群の 1 名では治験薬と関連なしと判断された。

日本人被験者に死亡はなかった。

2.5.5.3.5.5 重篤な有害事象

(1) Group A-1

重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［7.3%（20/274 名）］と併合プラセボ群［9.0%（14/156 名）］は同程度であった（表 2.5.5-8）。発現割合が低い事象では群間に

ある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。併合アバトロンボパグ群で併合プラセボ群より 2 名以上多く発現した重篤な有害事象は 2 種類のみで、胃腸出血［併合アバトロンボパグ群 0.7%（2/274 名）、併合プラセボ群 0%（0/156 名）］及び低ナトリウム血症［0.7%（2/274 名）、0%（0/156 名）］であった。

重篤な有害事象の発現割合は 2 つのコホートで群間の傾向が異なっており、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群［6.9%（11/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低く、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群［7.8%（9/115 名）］の方がプラセボ群［3.1%（2/65 名）］より高かった。ただし、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で発現した全ての重篤な有害事象はそれぞれ 1 名（0.6%及び 0.9%）にのみ発現したものであった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群は 0.4%（1/274 名）、併合プラセボ群は 1.3%（2/156 名）であった［表 2.7.4-81］。ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群の貧血［1 名（0.6%）］と筋肉痛［1 名（0.6%）］のみで同一被験者に発現し、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群では発現しなかった。

重篤な有害事象の発現割合は低く、2 つのコホートの併合やコホートそれぞれで、アバトロンボパグ群とプラセボ群に臨床的に意味のある差異は認められず、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で安全性上の懸念となるようなものはなかった。

日本人被験者では、ベースラインの血小板数が低いコホートのプラセボ群の 1 名のみに重篤な有害事象（肝性脳症）が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5-8　Group A-1：いずれかの併合群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT 別）（310 試験及び 311 試験）

MedDRA Preferred Term	Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10^9/L		High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10^9/L		Combined Treatment Group Totals	
	Placebo (N=91) n (%)	Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%)	Placebo (N=156) n (%)	Avatrombopag (N=274) n (%)
重篤な有害事象を発現した被験者	**12 (13.2)**	**11 (6.9)**	**2 (3.1)**	**9 (7.8)**	**14 (9.0)**	**20 (7.3)**
胃腸出血	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
低ナトリウム血症	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
肝性脳症	2 (2.2)	1 (0.6)	0	0	2 (1.3)	1 (0.4)
発熱	1 (1.1)	0	1 (1.5)	0	2 (1.3)	0
輸血反応	3 (3.3)	0	0	0	3 (1.9)	0

In all safety analyses, subjects were reported in the Baseline platelet count cohort based on the actual study drug received.

One subject in the ≥40 to <50×10^9/L **High Baseline Platelet Count Cohort** received 60 mg avatrombopag and hence was included in the <40×10^9/L **Low Baseline Platelet Count Cohort** in all safety analyses.

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.

Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.

MedDRA Version 19.1.

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.1.1

(2) Group A-2

重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群 9.1%［(36/395 名)］と併合プラセボ群［8.8%（18/204 名)］で同程度であった（表 2.5.5-9)。アバトロンボパグ 141～203 mg 群［7.7%（11/142 名)］と 204～346 mg 群［6.5%（11/169 名)］での発現割合は、併合アバトロンボパグ群［9.1%（36/395 名)］及び併合プラセボ群［8.8%（18/204 名)］と同程度であり、発現割合が低い事象では群間にある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。1～140 mg 群［16.4%（11/67 名)］と 347 mg 以上群［17.6%（3/17 名)］では併合アバトロンボパグ群、アバトロンボパグの他の用量群及び併合プラセボ群より高かった。

併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、腹痛、急性腎障害、急性呼吸不全、貧血、蜂巣炎、胃腸出血、低ナトリウム血症、肝障害、及び肺炎で、いずれの発現割合も 0.5%（2/395 名）であった（表 2.5.5-9)。併合プラセボ群で 2 名以上に発現したのは、肝性脳症［1.5%（3/204 名)］、輸血反応［1.5%（3/204 名)］、及び発熱［1.0%（2/204 名)］であった［表 2.7.4-82］。また、発現割合に、アバトロンボパグの用量に相関した明らかな増加は認められなかった。

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象は併合アバトロンボパグ群では 4 名（1.0%）に発現したが、発現割合は併合プラセボ群［1.5%（3/204 名)］と同程度であった［表 2.7.4-83］。2 名以上に発現した事象はなく、SOC 別の重篤な有害事象の発現割合に一定の傾向はみられなかった。

日本人被験者では、併合プラセボ群の 1 名に 1 件（肝性脳症）発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.5.5-9　Group A-2：併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象（PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

MedDRA Preferred Term	Combined Placebo (N=204) n (%)	Avatrombopag Dose Groups				
		1-140 mg Total Dose (N=67) n (%)	141-203 mg Total Dose (N=142) n (%)	204-346 mg Total Dose (N=169) n (%)	≥347 mg Total Dose (N=17) n (%)	Combined Treatment Group Total All Doses (N=395) n (%)
重篤な有害事象を発現した被験者	18 (8.8)	11 (16.4)	11 (7.7)	11 (6.5)	3 (17.6)	36 (9.1)
腹痛	0	1 (1.5)	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)
急性腎障害	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0	2 (0.5)
急性呼吸不全	0	1 (1.5)	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)
貧血	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0	2 (0.5)
蜂巣炎	1 (0.5)	1 (1.5)	1 (0.7)	0	0	2 (0.5)
胃腸出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	2 (0.5)
低ナトリウム血症	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	2 (0.5)
肝障害	0	1 (1.5)	0	0	1 (5.9)	2 (0.5)
肺炎	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0	2 (0.5)

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.
MedDRA Version 19.1
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.1.2.

2.5.5.3.5.6　注目すべき有害事象

(1)　Group A-1

非臨床試験の所見、市販の TPO 受容体作動薬による既知の副作用、及び慢性肝疾患に伴う合併症から注目すべき有害事象として、1）血小板減少症の再発（最終投与後 30 日以内に血小板数が 10×10^9/L 未満となり、かつベースラインより 10×10^9/L 以上低いと定義）、2）血栓・塞栓イベント、3）出血イベント（WHO Grade 2～4）の 3 つを評価した。

注目すべき有害事象の発現割合は低く［4.4%（19/430 名）］、アバトロンボパグ群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いはなかった［3.6%（10/274 名）及び 5.8%（9/156 名）］（表 2.5.5-10）。注目すべき有害事象の 3 つのカテゴリーのうち、併合群で発現割合が最も高かったのは出血イベント（WHO Grade 2～4）で、発現割合は併合アバトロンボパグ群［3.3%（9/274 名）］と併合プラセボ群［3.8%（6/156 名）］で同程度であった。出血イベントのうちアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より 2 名以上多かったのは胃腸出血［0.7%（2 名）及び 0%）のみであった。血栓・塞栓イベントは併合アバトロンボパグ群の 1 名（0.4%）及び併合プラセボ群の 2 名（1.3%）に発現し、認められた事象はいずれも 1 名のみの発現であった。血小板減少症の再発は併合アバトロンボパグ群では発現せず、プラセボ群の 1 名（0.6%）にのみ発現した。

ベースラインの血小板数が低いコホートでは、出血イベントの発現割合はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり［3.8%（6/159 名）及び 3.3%（3/91 名）］、認められた事象はいずれも 1 名のみの発現であった。血小板減少症の再発はプラセボ群 1 名（1.1%）のみに発現し、アバトロンボパグ 60 mg 群では発現しなかった。血栓・塞栓イベントはいずれの群でも発現しなかった。なお、有害事象の評価期間外にアバトロンボパグ 60 mg 群で門脈血栓症が発現した。

ベースラインの血小板数が高いコホートでは、出血イベントの発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群の方がプラセボ群より低く［2.6%（3/115 名）及び 4.6%（3/65 名）］、認められた事象はいずれも 1 名のみの発現であった。血栓・塞栓イベントの発現割合もアバトロンボパグ 40 mg 群の方がプラセボ群より低く［0.9%（1/115 名）及び 3.1%（2/65 名）］、認められた事象はいずれも 1 名のみの発現であった。門脈血栓症は 311 試験のベースラインの血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群 1 名に発現した。

アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群では注目すべき有害事象の 3 つのカテゴリーの発現割合に臨床的に意味のある違いはなかった。

注目すべき有害事象で治験薬との因果関係が否定できなかったのは、ベースラインの血小板数が低いコホートでは血小板数減少（プラセボ群）及び直腸出血（アバトロンボパグ 60 mg 群）、血小板数が高いコホートでは門脈血栓症（アバトロンボパグ 40 mg 群）で、いずれも 1 名のみに発現した［2.7.4.2.4.4.3.1.3 項 (1)］。

全体的に、アバトロンボパグ群で血栓・塞栓イベントや出血イベントの発現割合が上昇したり、投与終了による血小板減少症の再発を示唆するデータは得られなかった。

日本人被験者ではプラセボ群の 2 名に 4 件発現し、1 名は血栓・塞栓イベント（播種性血管内凝固と肺塞栓症）及び別の 1 名は WHO Grade 2～4 の出血イベント（鼻出血と穿刺部位出血）であった［表 2.7.4-86］。

表 2.5.5-10　Group A-1：注目すべき有害事象（310 試験及び 311 試験）

AE of Special Interest Preferred Term	Low Baseline Platelet Count Cohort <40×109/L		High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×109/L		Combined Treatment Group Totals	
	Placebo (N=91) n (%)	Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%)	Placebo (N=65) n (%)	Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%)	Placebo (N=156) n (%)	Avatrombopag (N=274) n (%)
血小板減少症の再発	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0
血小板数減少	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0
血栓・塞栓イベント	0	0	2 (3.1)	1 (0.9)	2 (1.3)	1 (0.4)
急性心筋梗塞	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0
播種性血管内凝固	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0
門脈血栓症	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
肺塞栓症	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0
出血イベント（WHO Grade 2～4）	3 (3.3)	6 (3.8)	3 (4.6)	3 (2.6)	6 (3.8)	9 (3.3)
鼻出血	1 (1.1)	1 (0.6)	1 (1.5)	0	2 (1.3)	1 (0.4)
胃出血	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.6)	0
胃腸出血	0	1 (0.6)	0	1 (0.9)	0	2 (0.7)
歯肉出血	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
吐血	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
食道出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	1 (0.9)	0	1 (0.4)
処置後出血	1 (1.1)	0	1 (1.5)	0	2 (1.3)	0
穿刺部位出血	0	0	1 (1.5)	0	1 (0.6)	0
直腸出血	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
歯槽出血	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)
静脈瘤破裂	0	1 (0.6)	0	0	0	1 (0.4)

In all safety analyses, subjects were reported in the Baseline platelet count cohort based on the actual study drug received.

One subject in the ≥40 to <50×10^9/L **High Baseline Platelet Count Cohort** received 60 mg avatrombopag and hence was included in the <40×10^9/L **Low Baseline Platelet Count Cohort** in all safety analyses.

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.

Subjects with 2 or more AEs in the same category of AE of Special interest (or with the same PT) were counted only once for that category of AE of special interest (or PT).

MedDRA Version 19.1.

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event, WHO = Word Health Organization.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.12.1.

(2) Group A-2

注目すべき有害事象の発現割合は全体的に低く、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同程度であった。注目すべき有害事象の 3 つのカテゴリーのうち、出血イベントの発現割合が最も高く、併合アバトロンボパグ群 3.5%（14/395 名）及び併合プラセボ群 5.4%（11/204 名）であった（表 2.5.5-11）。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した出血イベントは胃腸出血のみで、2 名（0.5%）に発現した。出血イベントの発現割合は被験者数の多い 141～203 mg 群と 204～346 mg 群の 2 つのアバトロンボパグ群でおおむね同程度であった。

表 2.5.5-11 Group A-2：注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

AE of Special Interest Preferred Term	Combined Placebo (N=204) n (%)	Avatrombopag Dose Groups				
		1-140 mg Total Dose (N=67) n (%)	141-203 mg Total Dose (N=142) n (%)	204-346 mg Total Dose (N=169) n (%)	≥347 mg Total Dose (N=17) n (%)	Combined Treatment Group Total (N=395) n (%)
血小板減少症の再発	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血小板数減少	1 (0.5)	0	0	0	0	0
血栓・塞栓イベント	2 (1.0)	0	1 (0.7)	0	1 (5.9)	2 (0.5)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0	0	0	0	0
播種性血管内凝固	1 (0.5)	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	1 (0.7)	0	1 (5.9)	2 (0.5)
肺塞栓症	1 (0.5)	0	0	0	0	0
出血イベント	11 (5.4)	4 (6.0)	3 (2.1)	6 (3.6)	1 (5.9)	14 (3.5)
挫傷	1 (0.5)	0	0	0	0	0
鼻出血	4 (2.0)	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
胃出血	1 (0.5)	0	0	0	1 (5.9)	1 (0.3)
胃腸出血	0	0	1 (0.7)	1 (0.6)	0	2 (0.5)
歯肉出血	1 (0.5)	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
吐血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
喀血	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)
痔出血	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)
食道出血	1 (0.5)	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (0.7)	0	0	1 (0.3)
点状出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
処置後出血	2 (1.0)	0	0	0	0	0
穿刺部位出血	1 (0.5)	0	0	0	0	0
直腸出血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
歯槽出血	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)
上部消化管出血	0	1 (1.5)	0	0	0	1 (0.3)
静脈瘤破裂	0	0	0	1 (0.6)	0	1 (0.3)

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.

Subjects with 2 or more AEs in the same category of AE of special interest (or with the same PT) were counted only once for that category of AE of special interest (or PT).

MedDRA Version 19.1.

AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.12.2.

2.5.5.3.5.6.1　出血イベント

出血イベントの発現割合は、Group A-1 では併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、WHO Grade 1～4 が 10.6%（29/274 名）及び 11.5%（18/156 名）、Bleeding Academic Research Consortium（BARC）出血基準 1～5 が 10.9%（30/274 名）及び 12.8%（20/156 名）であった［表 2.7.4-92］。出血イベントで重症度が最も高かったのは WHO Grade 3 及び BARC 出血基準 Type 3a であり、いずれも併合アバトロンボパグ群で 0.7%（2/274 名）に発現し、併合プラセボ群では発現しなかった。

310 試験と 311 試験でランダム割付けから待機的処置実施の 7 日後までに出血イベント（WHO Grade 2～4）を発現した被験者を、原因や血小板輸血の有無にかかわらず［表 2.7.4-175］に示す。待機的処置実施後 7 日以内に出血イベント（WHO Grade 2～4）を発現した被験者で、アバトロンボパグが待機的処置に伴う出血イベントに及ぼす影響を評価した。このうち 2 件は外傷によって発現したもので、治験薬投与による出血傾向の違いに影響しない。また、3 名の出血イベントは待機的処置前に発現したものであった。ランダム割付けから待機的処置実施後 7 日以内に WHO Grade 2～4 の出血イベントを発現したのは、アバトロンボパグ群では 2.6%（7/274 名）で 7 名中 4 名は血小板輸血も受けており、プラセボ群ではアバトロンボパグ群より高く 3.8%（6/156 名）に発現し、6 名中 5 名は血小板輸血も受けていた。

Group A-1 ではアバトロンボパグ群で出血イベントの発現割合及び重症度に臨床的に意味のある違いは認められなかった。

Group A-2 で発現した出血イベントで治験薬との因果関係が否定できなかったのは、喀血（1～140 mg 群）及び直腸出血（204～346 mg 群）であった［表 2.7.4-184］。

2.5.5.3.5.6.2　血栓・塞栓イベント

血栓・塞栓イベントである門脈血栓症は慢性肝疾患患者によくみられる合併症で（Tsochatzis, 2010、Ogren, 2006、Kinjo, 2014、Harding, 2015）、これは公表文献でも示されている。例えば、エルトロンボパグの慢性肝疾患患者を対象とした ELEVATE 試験では、プラセボ群の 0.7%（1/145 名）に発現している（Afdhal, 2012）。また、310 試験と 311 試験でもスクリーニングで 3 名が門脈血栓症を発症しており、試験に組み入れられなかった。慢性肝疾患患者での門脈血栓症の合併を反映していると考えられる。

Group A-1 である主要な第 3 相試験ではアバトロンボパグでは 40 mg 群の 1 名［0.9%（1/115 名）］に門脈血栓症が Day 18 に発現して治験薬と関連するかもしれないと判断された。Group A-2 で門脈血栓症を発現したのは併合アバトロンボパグ群の 2 名［0.5%（2/395 名）］で、311 試験の 141～203 mg 群の 1 名（0.7%）及び 202 試験の 347 mg 以上群の 1 名（5.9%）に発現し、これら 2 件は因果関係が否定されなかった。なお、第 3 相試験のアバトロンボパグ 60 mg 群の 1 名に、有害事象の評価期間外である Day 36 にも門脈血栓症が発現したが、因果関係は否定された。

主要な 2 つの第 3 相試験のデータからはアバトロンボパグによって門脈血栓症の発現割合が高くなるような徴候はみられなかった。しかし、門脈血栓症リスクの上昇は慢性肝疾患の合併症として特定されており、さらに別の TPO 受容体作動薬では投与中に血小板数が高値（200×10^9/L 以上）となった慢性肝疾患患者で高頻度に発現したことが報告されている（Afdhal, 2012）ことから、門脈血栓症をアバトロンボパグの重要な潜在的リスクとし、添付文書に適切な警告を記載する。

2.5.4.1.3 項に記載したとおり、第 3 相試験のアバトロンボパグの用量設定にあたっては、血栓・塞栓イベントのリスクを最小限に抑えたうえで、予測可能な血小板数の増加をもたらして血小板輸血の必要性を減らすこと（有効性の主要評価項目）で適切なベネフィット・リスクプロファイルを維持することを重要視した。ELEVATE 第 3 相試験では、慢性肝疾患患者での門脈血栓症の発現割合がエルトロンボパグ群ではプラセボ群の 6 倍と高く（4.2%及び 0.7%）（Afdhal, 2012）、門脈血栓症を発現した 6 名中 5 名（83.3%）の血小板数が 200×10^9/L 以上となったことと関連していた。したがって、第 3 相試験では待機的処置日に目標の血小板数（50×10^9/L 以上）とするために、血小板数を大きく増加させる必要のあるベースラインの血小板数が低い（40×10^9/L 未満）場合は 60 mg、必要のない程度（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）の場合は 40 mg とした。本用量は PK/PD モデリングに基づいて設定し、それぞれのコホートで予測どおり血小板が増加し、ほとんどの被験者で待機的処置日に血小板数が目標の 50×10^9/L 以上に達することが可能であった。また、ベースラインの血小板数で分けたいずれのコホートでも投与後の血小板数が 200×10^9/L 超になるアバトロンボパグ群の被験者を最小限に抑えることも目標としており、2 つの第 3 相試験全体で 200×10^9/L 以上となったのは両コホートでアバトロンボパグ群の 3 名（1.1%）のみであり、いずれも無症状であった。

門脈血栓症を発現した被験者

第 3 相試験のアバトロンボパグ群で門脈血栓症が発現したのはベースラインの血小板数が高いコホートの 40 mg 群の 7[redacted] 歳男性（外国人被験者）で、アバトロンボパグ最終投与の 13 日後の Day 18 に発現した。無症状であったが、規定したドップラー超音波検査で部分的な門脈血栓症が診断された。血小板数はスクリーニング時（Day −5）が 46×10^9/L、ベースライン（Day 1）が 45×10^9/L、Day 3 が 45×10^9/L で、待機的処置実施日（Day 11）に 77×10^9/L と最大となり、上部消化管の内視鏡的静脈瘤結紮術が施行された。待機的処置の 7 日後（Day 18）には 61×10^9/L に減少し、その後は更に減少して追跡調査（Day 37）時にはベースライン値（45×10^9/L）となった。既往歴は高血圧、大動脈瘤、食道静脈瘤、B 型肝炎、胆嚢結石、及び良性前立腺肥大であった。治験担当医師は本事象を、非重篤であるが治験薬と関連するかもしれないと判断した。しかし、血小板数の最大値は低く併用薬（腸間膜血栓と関連するビソプロロール）による可能性も考えられ、慢性肝疾患患者で予測される門脈血栓症の発症率で説明することも可能である。

Group A-2 の 202 試験で発現した門脈血栓症 1 件はアバトロンボパグ 347 mg 以上群の 6[redacted] 歳白人男性（外国人被験者）にアバトロンボパグの最終投与の 28 日後の Day 35 に発現した。ア

バトロンボパグ（1G 製剤）の 7 日間投与（コホート A）、すなわち、Day 1 に 100 mg の高用量、その後 80 mg を 1 日 1 回 6 日間投与されていた（総投与量は 580 mg）。血小板数はスクリーニング時（Day −4）が 53×10^9/L、ベースライン（Day 1）が 46×10^9/L で、その後は増加して Day 4 が 55×10^9/L、Day 6 が 73×10^9/L、Day 8 が 102×10^9/L であった。待機的処置実施日（Day 11）には 159×10^9/L であったため、Day 12 に内視鏡検査が施行された。Day 14 では 194×10^9/L で、Day 18（最終投与の 11 日後）に最大となって 199×10^9/L、その後は減少し始め、Day 21 には 153×10^9/L、Day 28 には 55×10^9/L となった。Day 32 に下肢の腫脹が発現し、血小板数は 42×10^9/L であった。静脈のドップラー超音波検査では両下肢の深部静脈血栓症のエビデンスは示されなかった。Day 35（最終投与の 28 日後）の腹部超音波検査で門脈血栓症と診断された。既往歴は腹水、下肢の腫脹、緩徐な門脈血流、肝硬変、凝血異常、脳症、食道静脈瘤、疲労、胃不全麻痺、甲状腺機能低下症、C 型肝炎、腰痛、手掌紅斑、門脈胃障害、門脈圧亢進症、クモ状血管腫、及び脾腫であった。併用薬はパントプラゾール、アルプラゾラム、リファキシミン、ラクツロース、レボチロキシン、スピロノラクトン、フロセミド、ゾルピデム、スクラルファート、フロセミド、及びワルファリンであった。治験担当医師は本事象を重篤で治験薬と関連するかもしれないと判断したが、治験薬投与との時間的な関係性は乏しく、慢性肝疾患患者で予測される門脈血栓症の発症率で説明できる可能性がある。

有害事象評価期間外に門脈血栓症が発現したのは、310 試験のベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群の 4[redacted] 歳女性で、アバトロンボパグ最終投与 31 日後の Day 36 に発現した。血小板数はベースライン（Day 1）が 12×10^9/L 及び Day 4 が 19×10^9/L であった。待機的処置日（Day 12）は 23×10^9/L と低く、待機的処置（脾動脈塞栓術）施行前に 2 ユニットの血小板が輸血され、待機的処置後に処置による疼痛と敗血症を発症した。Day 15 の血小板数は 86×10^9/L で、Day 26 には 178×10^9/L となり（脾動脈塞栓術のため、脾臓により処理される血小板が減少したことによる可能性が高い）、アバトロンボパグ最終投与 31 日後の Day 36 には 93×10^9/L で、規定したコンピュータ断層撮影で門脈血栓症が特定された。既往歴は喘息、乳房形成、自己免疫性肝炎、肝硬変、食道静脈瘤結紮、胃食道逆流性疾患、及び腹水であった。治験担当医師は、本事象は重篤であるが、脾動脈塞栓術に起因する広範な脾臓梗塞によるもので、アバトロンボパグと関連なしと判断した。本事象は、治験薬投与との時間的関係性は乏しく、血小板輸血の実施、敗血症の発現、脾動脈塞栓術の合併症として予測される門脈血栓症の発症率（Hadduck, 2014、Maddison, 1973）など、考慮すべき様々な要素があった。

2.5.5.3.5.6.3　血小板減少症の再発

Group A-1 では、血小板減少症の再発は併合アバトロンボパグ群では発現せず、プラセボ群では 1 名（0.6%）に発現した［表 2.7.4-87］。

第 1 世代 TPO 受容体作動薬では投与後に重度の血小板減少症や汎血球減少症が発現することが報告されたため、血小板減少症の再発を注目すべき有害事象として評価した。これらの薬剤は TPO 受容体に結合する組換えヒト巨核球増殖及び発達因子で、最初は血小板数を増加させるが、TPO と構造が類似しているために内因性 TPO と交差反応する中和抗体も同時に形成

された。そのため TPO の TPO 受容体への正常な結合が妨げられた結果として、重度の血小板減少症や汎血球減少症が再発した（Kuter, 2007、Kuter, 2013）。Group A-2 では、併合プラセボ群 1 名（0.5%）で発現したが、Group A-1 で発現した被験者と同じであった。

第 1 世代 TPO 受容体アゴニストとは異なり、アバトロンボパグなどの第 2 世代は低分子であり、TPO 受容体に特異的に結合して活性化させることで血小板産生を促進するが、内因性 TPO と異なる構造であるため交差反応性 TPO 抗体は発現しないと考えられ、臨床試験でも免疫原性がないことが示されている。第 3 相試験では、全ての被験者でアバトロンボパグの 5 日間投与完了後 30 日間の血小板減少症の再発を評価したが、アバトロンボパグ投与に対する免疫反応を示唆する結果は得られなかった。

2.5.5.3.5.7　治験薬の中止、中断、又は減量に至った有害事象

(1)　Group A-1

治験薬の投与中止に至った有害事象は併合アバトロンボパグ群の 2 名（0.7%）のみで認められたが、その他の治験薬の変更に至った有害事象はいずれの群でもなかった［表 2.7.4-56 及び表 2.7.4-93］。有害事象により試験を中止した被験者の割合はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった［0.4%及び 0.6%］［表 2.7.4-12］。

(2)　Group A-2

Group A-2 では、併合アバトロンボパグ群の 3 名（0.8%）が治験薬の投与を中止し、このうち 2 名（1.2%）は 204～346 mg 群、1 名（5.9%）は 347 mg 以上群であった［表 2.7.4-94］。

2.5.5.3.6　臨床検査

(1)　Group A-1

ベースラインの平均血小板数は、ベースラインの血小板数が低いコホート（アバトロンボパグ群 32.0×10^9/L 及びプラセボ群 31.6×10^9/L）、高いコホート（44.2×10^9/L 及び 44.6×10^9/L）のいずれでもアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった［表 2.7.4-34］。慢性肝疾患患者に対するアバトロンボパグによる治療目標は、予想可能な範囲で血小板数を増加させ（50×10^9/L 以上）、血小板輸血や出血に対する処置を必要とせずに待機的処置を安全に実施できるようにすることである。平均血小板数はいずれのコホートでも併合アバトロンボパグ群では Day 4 から増加し始め、Day 10～13（待機的処置実施日）にピークとなり、その後は待機的処置実施の 7 日後まで減少して Day 35（追跡調査）までにベースライン値に戻った［図 2.7.4-4］。

アバトロンボパグ群の平均血小板数は待機的処置日（Day 10～13）にピークとなり、ベースラインの血小板数が低いコホートで 65.3×10^9/L、高いコホートで 86.9×10^9/L と、いずれもベースラインの約 2 倍であった［2.7.4.2.5.1 項］。門脈血栓症の発症が 200×10^9/L 以上の血小板数と関連していること（Afdhal, 2012）を考慮すると、2 つの主要な第 3 相試験で血小板数が 200×10^9/L 以上に達したのはアバトロンボパグ群の 3 名（1.1%）のみであったことは特筆すべきである。このうち 2 名はアバトロンボパグ 40 mg 群で Day 4 と Day 10～13、1 名はアバトロンボパグ

60 mg 群で Day 17 に認められた。しかし、いずれの被験者でも次の来院から減少し始め、無症状であった。

血液学的検査の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同様に推移した。全体的に正常範囲内で推移した。

全ての群で何らかの血液学的検査に顕著な異常値が認められ、リンパ球数低値の発現割合は併合アバトロンボパグ群の方が併合プラセボ群より高く［37.6%（100/266 名）及び 32.0%（49/153 名）］、白血球数低値は併合プラセボ群より低かった［32.1%（87/271 名）及び 37.7%（58/154 名）］［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.5.1.1.3］。血液学的検査値にアバトロンボパグの用量（60 mg 群と 40 mg 群）との関係は認められなかった。

生化学的検査値の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同様に推移した。肝機能検査値［ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）］はアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれも全体的に正常範囲内で推移し、薬剤性の肝毒性は認められなかった。

全体的に、血小板数での予想どおりの変化以外に、アバトロンボパグ群の臨床検査値に臨床的に重要な変化は認められなかった。

(2)　Group A-2

ベースラインの平均血小板数は、併合アバトロンボパグ群（37.7×10^9/L）と併合プラセボ群（37.5×10^9/L）で同程度であり［表 2.7.4-38］、両群ともほとんどの被験者［96.7%（382/395 名）及び 98.5%（201/204 名）］が 50×10^9/L 以下であった［図 2.7.4-6］。アバトロンボパグ群では、ベースライン、投与終了時、フォローアップ時には 150×10^9/L 超は認められず、待機的処置日に併合群の 1.4%（4/387 名）が 150 超～200×10^9/L であった。また全ての規定 Visit をとおして 1 回でも 200×10^9/L 超となったのは、アバトロンボパグ群の 0.3%（1/395 名）であった。プラセボ群で 150×10^9/L 超となった被験者はいなかった。

4 試験全体で平均血小板数はアバトロンボパグ群では一貫して Day 4 から増加し始め、Day 10～13 にピークとなり、その後は待機的処置実施の 7 日後までに減少し始め Day 35～37（最終投与の 30 日後）までにベースライン値に戻った［図 2.7.4-7（202 試験）、図 2.7.4-8 及び図 2.7.4-9（204 試験）、図 2.7.4-4（310 試験と 311 試験）］。

血小板数以外の血液学的検査の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同様に推移した。全体的に正常範囲内で推移した。

生化学的検査の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同様に推移した。全体的に正常範囲内で推移した。

2.5.5.3.7　特別な患者集団及び状況下での安全性

(1)　Group A-1

年齢別では、有害事象の発現割合は 65 歳未満ではアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり、65 歳以上 75 歳未満ではアバトロンボパグ群の方が高く、75 歳以上ではプラセボ群の方が高かった［表 2.7.4-95］が、年齢の区分で特に安全性上の懸念となるようなものは認められず、これら 3 つの区分で発現した有害事象は同様であった。

性別では、有害事象の発現割合は女性［併合アバトロンボパグ群 63.7%（58/91 名）及び併合プラセボ群 60.3%（35/58 名）］の方が男性［それぞれ 49.2%（90/183 名）、52.0%（51/98 名）］より高かった［表 2.7.4-97］。

待機的処置の出血リスク別では、低リスク［併合アバトロンボパグ群 48.1%（78/162 名）及び併合プラセボ群 53.5%（46/86 名）］及び中リスク［58.5%（24/41 名）及び 62.1%（18/29 名）］では、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有害事象の発現割合は低かった［表 2.7.4-105］。高リスクではアバトロンボパグ群の方が高かった［65.6%（40/61 名）及び 48.3%（14/29 名）］が、これはラジオ波焼灼術を受けた被験者の割合が高かった結果と考えられる。Grade 3 又は 4 の有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、高リスクでもアバトロンボパグ群とプラセボ群で大きな違いが認められなかったことは特筆すべきであり、有害事象の多くは 1 名のみで発現した。

人種［表 2.7.4-99］、地域［表 2.7.4-101］、ベースラインの血小板数［表 2.7.4-103］、肝細胞癌の有無［表 2.7.4-106］、MELD スコア［表 2.7.4-108］、CTP グレード［表 2.7.4-110］、及び慢性肝疾患の病因［表 2.7.4-112］で、有害事象に意味のある傾向はみられなかった。

(2)　Group A-2

性別では、有害事象の発現割合は女性［併合アバトロンボパグ群 67.7%（88/130 名）及び併合プラセボ群 62.2%（46/74 名）］の方が男性［それぞれ 57.7%（153/265 名）、58.5%（76/130 名）］より高かった［表 2.7.4-98］。

年齢［表 2.7.4-96］、人種［表 2.7.4-100］、地域［表 2.7.4-102］、ベースラインの血小板数［表 2.7.4-104］、肝細胞癌の有無［表 2.7.4-107］、MELD スコア［表 2.7.4-109］、CTP グレード［表 2.7.4-111］、及び慢性肝疾患の病因［表 2.7.4-113］で、有害事象に意味のある傾向はみられなかった。

2.5.5.4　血小板減少症を伴う C 型肝炎

2.5.5.4.1　曝露状況及び被験者の内訳

203 試験のコア試験ではアバトロンボパグ群 48 名及びプラセボ群 17 名、非盲検延長（OLE）期間ではアバトロンボパグを投与された 62 名が安全性解析の対象となった。

コア試験での中止割合はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった（それぞれ 4.2%及び 5.9%）［表 2.7.4-115］。OLE 期間では 45.2%が試験を完了して 54.8%が中止し、中止

理由は治療効果不十分（46.8%）が最も多く、有害事象及び追跡不能が各 1.6%あった［表 2.7.4-116］。

投与期間は最長が約 1 年で、コア試験での平均投与期間はいずれのアバトロンボパグ群（10 mg 群 5.26 週、20 mg 群 6.15 週、30 mg 群 6.17 週）もプラセボ群（2.89 週）より長かった［表 2.7.4-117］。OLE 期間のアバトロンボパグの投与期間は 57.8%が 16 週超、40.6%が 32 週超、12.5%が 51 週超であった［表 2.7.4-118］。

2.5.5.4.2　人口統計学的特性及びその他の特性

203 試験全体の平均年齢は 53.5 歳で、男性（73.8%）の方が女性（26.2%）より多く、多くが白人（86.2%）であった［表 2.7.4-119］。ベースラインの平均 MELD スコアは 8.2～9.7 の範囲で、軽度の肝疾患に相当した。アバトロンボパグ群の 47.9%及びプラセボ群の 23.5%が、病歴又は併存疾患として肝硬変を有していた。ベースラインの平均血小板数はアバトロンボパグ群とプラセボ群で類似していた（それぞれ 50.9×10^9/L 及び 51.1×10^9/L）。

2.5.5.4.3　有害事象

抗ウイルス薬の投与前である最長 21 日間の治験薬投与期 A1 の有害事象発現割合はアバトロンボパグ群 43.8%（21/48 名）、プラセボ群 29.4%（5/17 名）で、治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合はそれぞれ 29.2%及び 17.6%であった［表 2.7.4-120］。CTCAE Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 4.2%及び 0%で、重篤な有害事象や死亡は報告されなかった。プラセボ群の 1 名（5.9%）が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した。

コア試験中の有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（それぞれ 70.8%及び 39.6%）の方がプラセボ群（35.3%及び 17.6%）より高かった［表 2.7.4-121］が、投与期間で補正するとアバトロンボパグ群（12.1%及び 6.8%）とプラセボ群（12.2%及び 6.1%）で類似していた［表 2.7.4-123］。有害事象の大半は軽度～中等度の重症度で、CTCAE Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合（投与期間で補正）は併合アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった（4.6%及び 0%）。

重篤な有害事象の発現割合（投与期間で補正）は、併合アバトロンボパグ群 0.7%とプラセボ群 0%で類似していた。有害事象によって治験薬投与を中止したのはプラセボ群 1 名（2.0%）で、アバトロンボパグ群ではなかった。

コア試験及び OLE 期では、アバトロンボパグを投与された被験者の 87.5%で有害事象が発現し、50.0%が治験薬との因果関係を否定できない有害事象、20.3%が重篤な有害事象、1.6%が治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した［表 2.7.4-122］。

試験中に死亡はなかった。ただし、試験終了後である治験薬（アバトロンボパグ 10 mg）最終投与の 102 日後、1 名が死亡した。

アバトロンボパグ群で多く発現した有害事象は、投与期 A1 では悪心［アバトロンボパグ群 12.5%（6/48 名）、プラセボ群 0%（0/17 名）］、次いで疲労［6.3%（3/48 名）、0%（0/17 名）］で

あった［表 2.7.4-124］。コア試験では悪心［18.8%（9/48 名）、0%（0/17 名）］で、15%を超えたのはインフルエンザ様疾患［16.7%（8/48 名）、11.8%（2/17 名）］、及び好中球減少症［16.7%（8/48 名）、0%（0/17 名）］であった［表 2.7.4-125］。プラセボ群で最も多かったのはインフルエンザ様疾患及び発疹［各 11.8%（2/17 名）］であった。また、コア試験と OLE 期間を合わせた期間では、貧血［32.8%（21/64 名）］、好中球減少症［32.8%（21/64 名）］、悪心［31.3%（20/64 名）］であった［表 2.7.4-126］。

抗ウイルス治療（すなわち、インターフェロン、リバビリン、テラプレビル）は、血液学的な、あるいは全身性の様々な副作用を伴うことが多い。このような副作用には、頭痛、発熱、咳嗽、悪寒、そう痒症、不眠症、易刺激性、脱力、貧血、白血球減少症、血小板減少症、疲労、悪心、嘔吐、下痢、発疹などが挙げられる。これらの有害事象の発現割合は高く、また、抗ウイルス治療前より試験期間全体での方が高かったことから、本試験でアバトロンボパグを投与された被験者に多かった有害事象は、抗ウイルス療法の開始と関連している可能性が高いことが示唆される。

203 試験中に死亡は報告されなかった。重篤な有害事象は、投与期 A1（抗ウイルス治療前）には報告されなかったが、コア試験では 2 件（血小板減少症、錯感覚）発現し、いずれもアバトロンボパグ群であった［表 2.7.4-127］。コア試験と OLE 期を合わせた期間では 20.3%（13/64 名）で発現し［表 2.7.4-128］、そのうち 3 件（好中球減少症、血小板減少症、白血球減少症）は「生命を脅かす」事象と判断された［Module 5.3.5.4-1, Study 203, Listing 16.2.7.2］。

203 試験では注目すべき有害事象はなかった。

2.5.5.4.4　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

コア試験の Day 21 までに血小板数が 100×10^9/L 以上に達した被験者の割合（主要有効性評価項目）は、プラセボ群 5.88%、アバトロンボパグ 10 mg 群 37.50%、20 mg 群 66.67%、30 mg 群 64.29%であった［表 2.7.4-129］。

コア試験の投与期 A1（Day 7～21）では、ヘモグロビン、白血球、リンパ球、好中球といった血液学的検査項目のベースラインからの変化量は併合アバトロンボパグ群及びプラセボ群ともにわずかであった。しかし、投与期 A2（Week 2～12）に移行して抗ウイルス治療を開始したところ、併合アバトロンボパグ群で更に低下した。なお、プラセボ群で投与期 A2 に血液学的検査を受けた被験者はいなかった。これらの検査値の低下は OLE 期間に移行した際にも認められた。コア試験中や OLE 期間中、尿検査、ガストリンに臨床的に重要な変化は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図検査項目の平均値の推移に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.5.5.5　血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病

2.5.5.1 項に示したように、Group C には血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした 4 試験、すなわち、2 つの第 2 相試験（CL-003 試験、CL-004 試験）及び 2

つの第 3 相試験（302 試験、305 試験）からの統合安全性データが含まれる。これら 4 試験の安全性データを統合し、プラセボ群、エルトロンボパグ群、及びアバトロンボパグ群の 3 群に要約した。Group C の統合安全性解析データには、ランダム割付けされて治験薬を 1 回以上投与され、安全性データのある 161 名が対象となった［表 2.7.4-131］。全試験を合わせて 128 名にアバトロンボパグ、22 名にプラセボ、11 名にエルトロンボパグが投与された。プラセボ群（短期及び長期投与）、アバトロンボパグ群（短期及び長期投与）、エルトロンボパグ群にわけて統合データを要約したが、エルトロンボパグ群の被験者数が少なかったため、投与群間の比較評価には限界がある。

2.5.5.5.1　曝露状況及び被験者の内訳

いずれの群も被験者のほとんど（アバトロンボパグ群 99.2%、プラセボ群 100%、エルトロンボパグ群 100%）が 7 日以上治験薬を投与されたが、アバトロンボパグ群［206.4（135.57）日］の平均投与期間（SD）はプラセボ群［54.9（47.19）日］やエルトロンボパグ群［73.5（70.47）日］より明らかに長かった［表 2.7.4-134］。そのため、新生物イベント及び骨髄病理イベントを注目すべき有害事象に追加して評価した。しかし、有害事象の発現割合は、投与期間の群間差を補正していない。また、アバトロンボパグ群の平均 1 日投与量（SD）は 17.7（10.68） mg であった［表 2.7.4-136］。

2.5.5.5.2　人口統計学的特性及びその他の特性

Group C のベースライン特性はすべての投与群でおおむね均衡がとれていた。全体では、平均年齢は 48.9 歳で、多く（78.7%）が 65 歳未満であった［表 2.7.4-137］。また、女性の方が多く（62.5%）、多くは白人で（83.1%）、過半数（58.8%）が北米地域であった［表 2.7.4-188］。被験者の多く（65.4%）がベースライン時に特発性血小板減少性紫斑病に対する治療薬を併用しており、脾摘歴を有するのは 32.4%のみであった［表 2.7.4-138］。ベースラインの平均血小板数は 18.5×10^9/L であった。

2.5.5.5.3　有害事象

免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病の試験でのアバトロンボパグ群とエルトロンボパグ群の有害事象発現割合はプラセボ群より高かったが、投与期間は最長 2.5 年と長く有害事象の評価期間が長期であることを考慮すると、安全性上の懸念となるようなものはみられなかった。以下に示す有害事象発現割合は、投与期間の投与群差を補正していない。

有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方が平均投与期間は長かったにもかかわらずアバトロンボパグ群（97.7%）ではエルトロンボパグ群（100%）と同程度であったが、プラセボ群（63.6%）よりは高かった［表 2.7.4-139］。治験薬との因果関係を否定できない有害事象も同様で、プラセボ群（18.2%）よりアバトロンボパグ群（66.4%）とエルトロンボパグ群（72.7%）は高く、同程度であった。

有害事象の大半は軽度～中等度で、CTCAE Grade が 3 以上の発現割合はアバトロンボパグ群（35.2%）とエルトロンボパグ群（27.3%）で類似しており、プラセボ群ではなかった。重篤

な有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群（25.0%）でエルトロンボパグ群（0%）やプラセボ群（4.5%）より高かったが、エルトロンボパグ群の被験者は 11 名と少なく、解釈は困難である。死亡はいずれの群もなかった。

治験薬の変更（中止、増量、減量、中断）に至った有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群（23.4%）とエルトロンボパグ群（27.3%）で同程度であり、投与中止に至った有害事象も同程度であった（13.3%及び 9.1%）。また、投与中断に至った有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群（8.6%）の方がエルトロンボパグ群（0%）より高く、増量に至った有害事象はアバトロンボパグ群の方がかなり低かった（2.3%及び 27.3%）。また、減量に至った有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群では 3.1%のみであった。プラセボ群では、これら治験薬の変更に至った有害事象はみられなかった。

多かった有害事象はアバトロンボパグ群とエルトロンボパグ群で同じであり、頭痛（アバトロンボパグ群 30.5%、エルトロンボパグ群 27.3%）及び疲労（28.1%、45.5%）であった［表 2.7.4-140］。プラセボ群で多かったのは挫傷及び鼻出血（各 18.2%）であった。アバトロンボパグの忍容性は良好であった。

Group C では死亡は報告されなかった。重篤な有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群（25.0%）の方がエルトロンボパグ群（0%）やプラセボ群（4.5%）より高かった［表 2.7.4-141］。アバトロンボパグ群で 3 名以上に発現したのは、血小板減少症（6.3%）、嘔吐（3.1%）、血小板数減少（2.3%）で、これらはエルトロンボパグ群やプラセボ群では発現しなかった。

2 つの第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）では、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、新生物イベント、臨床的に重要な肝機能検査異常を注目すべき有害事象とした。第 2 相試験である CL-003 試験と CL-004 試験では、治験実施計画書では規定しておらず、各試験のデータベース上では特定されていなかったが、後で注目すべき有害事象を特定した。プラセボ群で発現した出血イベント（点状出血）［1 名（4.5%）］を除き、いずれもアバトロンボパグ群で発現しており、エルトロンボパグ群では発現しなかった。

アバトロンボパグ群での注目すべき有害事象のカテゴリー別の発現割合は 3.9%～14.1%の範囲で、多く（14.1%）が出血イベントに分類される事象であった［表 2.7.4-143］。3 名以上に発現したのは、血小板減少症（8.6%）、挫傷（3.9%）、ALT 増加（3.1%）、鼻出血（3.1%）、歯肉出血（2.3%）、月経過多（2.3%）、点状出血（2.3%）、AST 増加（2.3%）であった。アバトロンボパグ群での発現割合は血小板減少症の再発が 8.6%、血栓・塞栓イベント 7.0%、新生物イベント 4.7%、臨床的に重要な肝機能検査異常 3.9%であったが、安全性上の懸念は特定されなかった。なお、アバトロンボパグ群の 1 名に発現した門脈血栓症については 2.7.4.4.4.6.2 項に記載する。注目すべき有害事象の発現割合を投与期間（人・週）で補正すると、いずれのカテゴリーも人・週あたり 0.1%未満となった［Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.4.14.3］。

アバトロンボパグ群で肝毒性又は骨髄病変、血栓・塞栓イベント若しくは出血イベントの発現率の上昇を示唆するデータは得られなかった。

2.5.5.5.4　臨床検査値及びその他の安全性評価項目

ベースラインの平均血小板数はアバトロンボパグ群（18.3×10^9/L）とエルトロンボパグ群（18.2×10^9/L）で類似していたが、プラセボ群（15.0×10^9/L）より高かった［表 2.7.4-138］。投与終了時の平均血小板数は、アバトロンボパグ群（102.3×0^9/L）の方がエルトロンボパグ群（44.0×10^9/L）より大きく、プラセボ群ではあまり変化しなかった（14.1×10^9/L）。

血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれも、顕著な臨床検査値異常と投与群に相関性はみられず、血小板数に対する想定内の効果以外に、アバトロンボパグによる臨床的に重要な臨床検査値への変化は認められなかった。

バイタルサインや心電図所見に、アバトロンボパグによる臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.5.5.6　健康被験者

2.5.5.1 項に記載したように、Group D の統合安全性データはアバトロンボパグ臨床開発プログラムの補助的な安全性データの一部で、健康被験者を対象とした 15 の第 1 相単回及び反復投与試験の安全性データから成る。解析対象は、単回投与ではランダム割付けされた 517 名（併合アバトロンボパグ群 487 名及び併合プラセボ群 76 名）、反復投与ではランダム割付けされた 64 名（それぞれ 45 名及び 19 名）となった。

2.5.5.6.1　曝露状況及び被験者の内訳

単回投与では、組み入れられた 519 名のうち 517 名（99.6%）が治験薬を投与され、2 名（0.4%）は投与されなかった［表 2.7.4-146］。461 名（88.8%）が試験を完了し、58 名（11.2%）が試験を中止した。中止理由で多かったのはその他［29 名（5.6%）］及び被験者都合［13 名（2.5%）］であった。

反復投与では、組み入れられた 64 名（100.0%）全員が治験薬を投与され、そのうち 60 名（93.8%）が試験を完了し、4 名（6.3%）が試験を中止した。中止理由は、同意の撤回［3 名（4.7%）］及び被験者都合［1 名（1.6%）］であった。

単回投与では、すべての被験者にアバトロンボパグ又はプラセボを少なくとも 1 回投与し、アバトロンボパグを投与された被験者の 76.8%及びプラセボを投与された被験者の 11.8%には 2 回以上投与した［表 2.7.4-147］。アバトロンボパグはのべ 1309 回単回投与された。過半数の被験者に実際に投与された用量（実用量）は 40 mg［265 名（54.4%）］であり、次に 20 mg［147 名（30.2%）］であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.2.1.5］。反復投与では、平均投与期間はアバトロンボパグ群 9.1 日、プラセボ群 9.7 日で、いずれも投与期間の範囲は 3～14 日であり、全体の曝露はアバトロンボパグ群 411 人・日、プラセボ群 185 人・日であった［表 2.7.4-148］。

2.5.5.6.2　有害事象

Group D では、単回投与／反復投与にかかわらず有害事象の発現割合はアバトロンボパグ又はプラセボを投与された被験者で同程度であり、重篤な有害事象や死亡はなかった。

単回投与での有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群［31.0%（406/1309 名）］とプラセボ群［25.5%（24/94 名）］で同程度であった［表 2.7.4-151］。なお、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［13.0%（170/1309 名）］とプラセボ群［13.8%（13/94 名）］で同程度であった。有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ 40 mg 以上 60 mg 未満［34.9%（227/650 名）］がプラセボ群［25.5%（24/94 名）］より高かったものの 60 mg 以上［25.3%（41/162 名）］では低かったことから、用量に関連する明白な傾向は認められなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群 0.5%（6/1309 名）で、投与中断に至ったのは 0.2%（3/1309 名）であった。プラセボ群では、治験薬の投与中止、用量の調整、増量、減量、投与中断に至った有害事象はなかった。

反復投与での有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群［44.4%（20/45 名）］とプラセボ群［47.4%（9/19 名）］で同程度であり、治験薬との因果関係が否定されない有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群［24.4%（11/45 名）］の方がプラセボ群［10.5%（2/19 名）］より高かった［表 2.7.4-152］。治験薬の投与中止・用量の調整・増量・減量・投与中断に至った有害事象はアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれの群でもなかった。

最も多かった有害事象は、単回投与でも反復投与でも、アバトロンボパグ群とプラセボ群でも頭痛であった［単回投与：7.6%（99/1309 名）及び 12.8%（12/94 名）、反復投与：15.6%（7/45 名）及び 15.8%（3/19 名）］［表 2.7.4-153（単回投与）、表 2.7.4-154（反復投与）］。

単回投与では、注目すべき有害事象はアバトロンボパグ群の 0.4%（5/1309 名）に発現した臨床的に重要な肝機能検査異常のみであった［表 2.7.4-155］。発現した注目すべき有害事象は全て軽度で、1 名以外は治験薬と関連なしと判断された。反復投与では注目すべき有害事象は認められなかった。

死亡を含め重篤な有害事象は報告されず、アバトロンボパグ投与で肝毒性や血栓・塞栓イベント若しくは出血イベントの発現割合の上昇を示唆するデータは得られなかった。

2.5.5.7　安全性の結論

アバトロンボパグの臨床開発プログラムは、患者及び健康被験者を対象とした企業主導の第 1～3 相の合計 24 試験で構成され、計 1100 名を超える被験者にアバトロンボパグを 1 回以上投与して安全性を評価した。包括的な臨床開発プログラムのデータから、待機的処置を予定する患者での血小板減少症の治療に対するアバトロンボパグのベネフィット・リスクプロファイルは良好であり、安全性プロファイルはプラセボとおおむね同様であることが示され、重篤な毒性や重大な安全性上の懸念となるようなものはなかった。

待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の治療に対するアバトロンボパグの安全性を裏付ける主要な安全性データは、Group A-1 での主要な 2 つの第 3 相ランダム化・二重盲検・プラセボ対照試験（310 試験、311 試験）の統合安全性データである。これらの試験では、申請する適応症（待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患）の患者

を対象とし、市販予定製剤（2G 錠剤）を用いて、申請する用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 5 日間の経口投与）を使用したため、本データを添付文書の主な設定根拠とした。

Group A-1 の統合安全性データは、治験薬を 1 回以上投与されて投与後の安全性を評価された 430 名を対象とし、ベースラインの血小板数で分けた 2 つのコホートで併合アバトロンボパグ群 274 名及び併合プラセボ群 156 名であった。アバトロンボパグは、血小板数を待機的処置前に目標まで増加させるという治療効果以外には、有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、注目すべき有害事象の発現割合と種類、あるいは血液学的検査や血液生化学的検査、肝機能検査などの臨床検査値、及び心電図検査に、プラセボと比較して臨床的に意味のある違いはなかった。第 3 相試験ではベースラインの血小板数に基づいて投与量を設定した結果、血小板数が 200×10^9/L 以上に達した被験者は 2 試験でごくわずか（1.1%）であった。アバトロンボパグによる未知で予期しない安全性上の懸念となるようなものは認められず、報告された有害事象の頻度、重症度及び種類は慢性肝疾患患者で報告されるものと同様であった。全体的に、これらの試験でのアバトロンボパグの安全性はプラセボと同様であり、アバトロンボパグ群で肝毒性、血栓・塞栓イベント、及び出血イベントの発現割合の上昇は認められず、投与終了による血小板減少症の再発も認められなかった。

以上のような主要な安全性データは、第 1 相から第 3 相の全ての試験での補助的な安全性データでも支持された。補助的な安全性データは、様々な剤型を用いて、種々の用量を短期あるいは長期に、様々な集団を対象にアバトロンボパグを投与したときの安全性をさらに裏付けるものであり、以下の統合解析グループにまとめた：Group A-2（血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした全ての試験）、Group B（血小板減少症を伴う C 型肝炎患者を対象とした試験）、Group C（血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした全ての試験）、及び Group D（健康被験者を対象とした試験）。これらの試験の安全性データは市販予定の 2G 製剤の用量に換算して統合した結果、初日に高用量を投与したか否かにかかわらずアバトロンボパグの用量は 1 日～2.5 年の期間で 1～100 mg の範囲であった。

Group A-2 では、Group A-1 の 2 つの主要な第 3 相試験（310 試験、311 試験）と、同様に待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として実施した 2 つの第 2 相試験（202 試験、204 試験）の 4 試験の安全性データを統合した。これらの 4 試験では、アバトロンボパグの剤型、用量、投与レジメン、主要評価項目、副次評価項目、血小板輸血の要否など試験デザインが異なっていた。Group B は抗ウイルス治療を予定する血小板減少症を伴う慢性 C 型患者の試験（203 試験）の安全性データとした。Group C では特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした 4 試験（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）を統合した。Group D では、健康被験者を対象とした 15 の第 1 相単回・反復投与試験の安全性データを統合した。これらの補助的な安全性解析の結果から示されたアバトロンボパグの安全性プロファイルでも、未知で予期しない安全性上の懸念とすべきものはなかった。

アバトロンボパグの推奨用量である 60 mg と 40 mg は、詳細な PK/PD モデリング及びシミュレーションに基づいて、ベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートそれぞれに

対して選択した。2 つの主要な第 3 相試験では、門脈血栓症などの血栓・塞栓イベントのリスクの上昇との関連が報告されている 200×10^9/L 以上の血小板数に達する被験者を最小限として、血小板数を予測どおりに増加させて血小板輸血の必要性を減らすことを目的とした。その結果、ベースラインの血小板数別の用量とすることで、血栓・塞栓イベントを最小限に抑えながら血小板数が予測どおり増加することで血小板輸血や止血処置の必要性を低減することができ、いずれのコホートでもベネフィット・リスクプロファイルを適切に維持することができた。これら 2 試験で試験中に血小板数が 200×10^9/L 以上に達したのは、アバトロンボパグ群の 3 名（1.1%）のみでいずれも無症状であり、アバトロンボパグ群で血栓・塞栓イベントや出血イベントの発現割合は上昇しなかった。

以上のように、収集した安全性データから、対象集団である慢性肝疾患でのアバトロンボパグの安全性プロファイルは良好であり、申請する適応症でのベネフィット・リスクプロファイルは良好であることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 対象疾患

2.5.6.1.1 慢性肝疾患に伴う血小板減少症

血小板減少症は慢性肝疾患の患者に多くみられる合併症であり、発現機序には門脈圧上昇に伴う脾腫（血小板貯留）、肝機能低下に伴う TPO 産生低下（血小板産生の低下）、肝炎ウイルスによる骨髄抑制など複数の要因が関与しており（Afdhal, 2008）、肝疾患の進行に伴って悪化する。血小板産生の主要な生理的調節因子である TPO は肝臓で産生されるため、慢性肝疾患の肝障害が進行すると、TPO 産生量が減少して血小板産生の減少や血小板減少症に至る。通常、慢性肝疾患患者では診断及び治療のため年に 1～3 回の侵襲的処置を必要とし、このような処置は出血リスクを伴うことから、慢性肝疾患患者を管理するうえで血小板減少症は重大な課題である。臨床的に必要な処置には、肝生検、胸腔穿刺、消化管・大腸内視鏡、気管支鏡検査（生検の有無は問わない）、肝細胞癌の化学的及び高周波アブレーション、肝臓内シャント留置、血管カテーテル挿入、歯科処置などがある。処置の種類や慢性肝疾患患者で合併することの多い血小板減少症や血液凝固障害の程度によって出血リスクは様々である。

慢性肝疾患に伴う血小板減少症の標準治療は血小板輸血であり、出血リスクを積極的に低減するために診断や治療処置の直前に行うことが多い。待機的処置に対する予防的な血小板輸血の選択は、血小板数や臨床ガイドライン、更に処置の出血リスクに基づいて医師が臨床的に判断する。このような患者では、血小板減少症に対して有効な治療が行われなければ、待機的処置に伴って重大で止血困難な出血が起き、入院期間が延長したり合併症を発症する可能性がある。

また、慢性肝疾患患者では、凝固障害や食道・胃静脈瘤を合併していることが多く、これに伴って自然出血が起きるリスクが高いことも考慮すべき重要なポイントであり、このような止血困難な出血時に緊急的に対処するための主な治療法の 1 つが血小板輸血である。しかし、待

機的処置に対して予防的な血小板輸血を繰り返すと血小板輸血不応状態という重大な結果に至ることがあり、その場合は止血困難な自然出血に対する重要な治療手段を失うことになる。さらに、血小板輸血不応状態は、入院期間の延長、出血リスクの増加、生存率の低下及び医療コストの増加と関連することが示されている。

2.5.6.1.2　治療法

慢性肝疾患患者での血小板減少症の治療法には、シャント術、脾臓摘出術、標準治療である血小板輸血、及び薬物治療がある。日本輸血・細胞治療学会がまとめた「科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン : 2019 年改訂版」（高見, 2019）では、血小板が減少している患者の管理や抗がん化学療法・手術・処置の安全性確保、出血の予防・治療に対して、血小板製剤の有効性は高いことが示されている。一方、血小板製剤は副反応を来す恐れや重大な合併症、免疫性血小板輸血不応のリスクから、必要に応じ適切に使用すべきであり、最少にとどめる必要があるとされている。1 回の血小板輸血のリスクはおおむね容認できると考えられるものの、効果は一時的で重大なリスクを伴い、供給量も限られている。時として致命的となる輸血反応や感染症の潜在的リスクに加え、血小板輸血を繰り返すと抗血小板抗体が産生し血小板輸血不応状態が発現することがある。血小板輸血不応状態は、臨床経過中に複数回の侵襲的処置を必要とする慢性肝疾患患者や肝移植を控えた患者、及び併存する凝固障害や合併率の高い食道・胃静脈瘤に続発する自然出血のリスクが高い慢性肝疾患患者を適切に管理する際の大きな課題となる。したがって、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、血小板輸血の必要性及び関連する副作用やリスクを低減させ、優れたベネフィット・リスクプロファイルを有する、標準治療である血小板輸血に代わる治療選択肢が望まれている。

厚生労働省が発行した「血液製剤の使用指針」の血小板濃厚液の適正使用では、待機的手術患者の使用ついて「TPO 受容体作動薬の適応がある症例では、血小板輸血の代替療法としての使用を考慮する」とされている（厚生労働省, 2019）。さらに、「肝硬変診療ガイドライン 2020」の Q&A として「待機的な観血的手技を予定している肝硬変患者における血小板減少症に対して TPO 受容体作動薬の投薬を推奨する」と記載され、推奨レベルは強（合意率 100%）、エビデンスレベルは B とされている（Yoshiji, 2021）。日本では、TPO 受容体作動薬としてルストロンボパグ［商品名：ムルプレタ錠（塩野義製薬）］が「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」の適応で承認されており、現時点では唯一の経口の治療薬となっている。

2.5.6.2　ベネフィット

アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子（非ペプチド）化合物の TPO 受容体作動薬であり in vitro 及び in vivo で TPO と同様の生物学的効果を発揮することで、血小板数の増加をもたらす。臨床開発プログラムでは、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症の治療でアバトロンボパグ（40 mg 又は 60 mg の 5 日間経口投与）がプラセボよりも優れており、予測できる範囲で血小板数を増やし血小板輸血及び止血処置を必要とした被験者の割合を低下させることが、再現性をもって示された。

アバトロンボパグの薬物動態プロファイルは初期の試験で評価した。低脂肪食又は高脂肪食の食後投与で個体間及び個体内変動が約 50%低下したことから、食後投与が推奨された。血小板数が 50×10^9/L 以上で、かつ安全性の観点から 200×10^9/L 未満となることを有効性の目標としたときの薬物動態及び PK/PD モデルから、推奨される用法・用量を推定した。PK/PD 解析で、高い効果を得るためにはベースラインの血小板数に応じた用量とし、初日に高用量を投与するメリットはないことが示された。主要な第 3 相試験ではベースラインの血小板数が 40～50×10^9/L と 40×10^9/L 未満で異なる用量を投与し、その結果、大多数の被験者で血小板数が予測どおり増加して目標値に到達することが示された。

主要な有効性データである 2 つの主要な第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）では、いずれ試験でも主要評価項目及び副次評価項目を達成し、アバトロンボパグがプラセボよりも優れていることが、再現性をもって示された。主要評価項目であるランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、アバトロンボパグ投与によって統計学的に有意に高くなり、臨床的に意味のある改善が認められた。また、いずれの試験でも、アバトロンボパグ群で待機的処置日に血小板数が目標である 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合は上昇し、処置日の血小板数のベースラインからの変化量は大きく、プラセボに対するアバトロンボパグの優越性が示された。アバトロンボパグを投与された被験者の大多数が、待機的処置日までに血小板数が目標である 50×10^9/L 以上に達し、これにより臨床判断が可能になり、待機的処置の出血リスクを低減させるための血小板輸血の必要性が低下した。待機的処置の出血リスクは低から高まで幅広かったが、これらに対して有効で、主なサブグループのすべてでほぼ一貫してアバトロンボパグの治療効果が認められた。

アバトロンボパグの投与によって血小板数は一過性で予測どおりに増加して最終投与の 5～8 日後（処置日）にベースラインの約 2 倍とピークに達した後、処置の 7 日後までに低下し始めて最終投与から 30 日以内にベースライン値に戻った。推奨用法・用量では、アバトロンボパグ群で試験期間中に血小板数が 200×10^9/L 以上となった被験者は 3 名（1.1%）のみであり、血栓・塞栓イベントのリスクを最小限に抑えたことは重要である。また、アバトロンボパグに誘導されて産生された血小板は正常に機能し、血小板の活性化や反応性の亢進を示すエビデンスは認められなかった。

主要な 2 つの第 3 相試験で一貫して示されたアバトロンボパグの有効性は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に実施した 2 つのランダム化、二重盲検、プラセボ対照、第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）から得られた補助的なデータでも強く支持された。これらの第 2 相試験の結果は第 3 相試験と一致していた。

2.5.6.3　リスク

臨床開発プログラムで得られた安全性データから、アバトロンボパグの経口投与（40 mg 又は 60 mg の 1 日 1 回 5 日間投与）は、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症の治療に対して優れたベネフィット・リスクプロファイルを有することが示された。主要な安全性データは、2 つの主要な第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）を統合した Group A-1 から

得たものである。これらの試験では申請する適応症の患者を対象とし、申請用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 5 日間、1 日 1 回経口投与）で市販予定製剤（2G 製剤）を用いており、本統合データを添付文書の主な設定根拠とした。

別の TPO 受容体アゴニストによる対象患者での門脈血栓症のリスク上昇が知られているため、アバトロンボパグの推奨用法・用量は、安全性の観点から血小板数を 200×10^9/L 未満に押さえることも考慮して選択した。申請用法・用量での安全性は、2 つの第 3 相試験、及び補助的な安全性データである複数の補助的な試験で評価した。さらに、薬物動態解析のデータで軽度から中等度の腎機能障害、肝機能障害のある患者、高齢患者、及び民族間で、曝露量に有意差はなく、これらの患者での用量調節は不要であることが示された。なお、重度の腎機能障害患者、妊婦・授乳婦でのデータはなく、妊娠に対する影響も確立していないため、これらの患者に関する適切な情報を添付文書に記載する。

全体的に、アバトロンボパグの安全性プロファイルは、ベースラインの血小板数で分けた 2 つのコホートのいずれでもプラセボと同様であり、アバトロンボパグ群での有害事象発現割合はプラセボ群と同程度かより低かった。有害事象の多くは軽度から中程度であり、プラセボ群のデータからわかるように慢性肝疾患患者で予想される事象と一致していた。有害事象、因果関係が否定できない有害事象、重篤な有害事象、グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合、重症度、種類に臨床的に意味のある変化はなく、また、血液学的検査、血液生化学検査、肝機能検査、心電図検査についても、予測どおりに目標値まで増加した血小板数に対する治療効果を除いて、アバトロンボパグと関連する臨床的に意味のある変動はみられなかった。

アバトロンボパグの安全性プロファイルのサブグループ解析で、背景因子や処置の出血リスクによる大きな違いはなく、臨床試験で重大な毒性や予期しない毒性は認められなかった。肝毒性を示すデータは認められなかったことから、他の TPO 受容体アゴニストと異なり、肝毒性に関する警告を添付文書に記載する必要はないと考えられる。

非臨床試験の結果、TPO 受容体アゴニストと関連のある既知の副作用、及び慢性肝疾患に伴う合併症に基づいて注目すべき有害事象を特定し、評価した。評価した注目すべき有害事象は血栓・塞栓イベント、血小板減少症の再発及び出血イベントで、Group A-1 のすべての群で数件発現したが、アバトロンボパグ群とプラセボ群で臨床的に意味のある差はなかった。併合群で最も発現割合が高かったのは出血イベントであったが、アバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれも発現割合は低く同程度であり、ほとんどの事象が 1 名のみで発現し、アバトロンボパグ群では慢性肝疾患患者で予想される以上の出血イベントは認められなかった。血栓・塞栓イベントはアバトロンボパグ群 1 名とプラセボ群 2 名のみで発現し、アバトロンボパグ群で発現割合の上昇は認められなかった。なお、有害事象の評価期間外にアバトロンボパグ群 1 名で発現した門脈血栓症は、アバトロンボパグ群の 1 名で投与終了 14 日後に発現したが、血小板数は 200×10^9/L 以上にはなっておらず、アバトロンボパグ以外の原因も考えられた。しかしながら、慢性肝疾患患者では疾患の特性から血栓症のリスクが増大することが知られているため、医師や患者にリスクを警告する情報を製品情報に記載し、リスク管理計画では血栓・塞栓

症を「重要な特定されたリスク」としてモニターする予定である。また、アバトロンボパグ群で血小板減少症の再発はなく、第 3 相試験で実施した血小板機能検査では、in vivo で血小板の活性化及び反応性の増加は示されなかった。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムで、臨床的に意味のある薬物相互作用は認められなかった。強力な CYP 阻害薬及び CYP 誘導薬によるアバトロンボパグ曝露量への影響を評価したところ、臨床的に意味のある影響はないと判断された。このため、薬物相互作用による用量調節は必要ないと考えられる。

複数の対象集団及び適応症を対象に、様々な製剤を用いて複数の用量を種々の用法で投与した第 1 相、第 2 相、及び第 3 相の 24 試験から得られた補助的な安全性データからも、アバトロンボパグの安全性プロファイルを評価した。これらの試験でのアバトロンボパグの安全性プロファイルは主要な安全性データと同様であり、新規の、あるいは予期しない毒性は認められなかった。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

慢性肝疾患患者では、通常の臨床経過中に診断や治療のために多くの侵襲的処置を必要とする。多くの場合、血小板減少症を合併し、肝疾患の進行とともに悪化する。処置の種類や慢性肝疾患患者で合併することの多い血小板減少症や血液凝固障害の程度によって出血リスクは様々であり、出血リスクを低減させるための標準治療は予防的な血小板輸血である。また、慢性肝疾患患者では凝固障害を有し、多い食道・胃静脈瘤を併発していることが多いことから、自然出血のリスクが高い。

血小板輸血の効果は一時的で重大なリスクを伴い、時として致命的になる輸血反応及び感染症の潜在的リスクに加えて、血小板輸血を繰り返すと血小板不応状態を発現することがある。血小板不応状態によって慢性肝疾患の治療がさらに困難になるほか、入院期間の延長、出血リスクの増加、生存率の低下、及び医療コストの増加を招く。また、慢性肝疾患患者では自然出血のリスクがあることから、血小板不応状態が発現することによって止血困難な自然出血に対する緊急治療の主な治療手段を失うことになり、特に問題である。

したがって、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、血小板輸血の必要性及び関連する副作用やリスクを低減させ、優れたベネフィット・リスクプロファイルを有する、標準治療である血小板輸血に代わる治療選択肢が望まれている。

アバトロンボパグは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、出血やその他の安全上のリスクを低減し、臨床管理を改善するための、血小板輸血に代わる治療選択肢として開発された。本承認申請に示すデータから、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者で、血小板輸血の必要性を低減するアバトロンボパグの優れたベネフィット・リスクが示された。アバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボと同様で、有害事象の発現割合、重症度及び種類は慢性肝疾患患者で予測できるものであり、新規の予期しない安全性上の懸念となるような徴候は認められなかった。また、アバトロンボパグを投与された

患者で、肝毒性や血栓・塞栓イベント、出血イベントの発現割合が増加するようなデータは認められず、投与中止による血小板減少症の再発もみられなかった。

アバトロンボパグの有効性は再現性をもって示され、第 3 相試験で一貫して主要評価項目及びすべての副次有効性評価項目を達成した。アバトロンボパグの投与によって予測できる範囲で血小板数が増加し、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率を統計学的に有意に増加させ、臨床的に意味のある改善を示した。これらの試験から、血小板輸血及び止血処置の必要性の低減、血小板数が目標（50×10^9/L 以上）に達した被験者割合の増加、及び待機的処置日の血小板数のベースラインからの増加量で、アバトロンボパグはプラセボよりも優れていることが検証された。

以上の安全性及び有効性データは、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症の治療に対するアバトロンボパグの優れたベネフィット・リスクプロファイルを示しており、本剤の目標とする適応症に対する製造販売承認申請を強く支持するものであった。

2.5.7 参考文献

Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. J Hepatol. 2008;48(6):1000-7.

Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. N Engl J Med. 2012; 367:716-24.

Ares. European Commission, Directorate B4. Summary of the 2016 annual reporting of serious adverse reactions and events for blood and blood components (Data collected from 01/01/2015 to 31/12/2015). Ares. 2017 6027569.

Canellini G, Waldvogel S, Anderegg K, Tissot JD. Bacterial contamination of platelet concentrates: perspectives for the future. LabMedicine. 2010;41(5):301-5.

Hadduck TA, McWilliams JP. Partial splenic artery embolization in cirrhotic patients. World J Radiol. 2014;6(5):160-8.

Harding DJ, Perera MT, Chen F, Olliff S, Tripathi D. Portal vein thrombosis in cirrhosis: Controversies and latest developments. World J Gastroenterol. 2015;21(22):6769-84.

Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015:162(3);205-13.

Kinjo N, Kawanaka H, Akahoshi T, Matsumoto Y, Kamori M, Nagao Y, et al. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. World J Hepatol. 2014;6(2):64-71.

Kuter DJ. Thrombopoietin: biology and potential clinical applications. In: cCrae KR, editor. Thrombocytopenia. New York: Taylor & Francis Group. 2006;17-53.

Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood. 2007;109:4607-16.

Kuter DJ. The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. Int J Hematol: 2013;98:10-23.

Maan R, de Knegt RJ, Veldt BJ. Management of thrombocytopenia in chronic liver disease: focus on pharmacotherapeutic strategies. Drugs. 2015;75(17):1981-92.

Maddison FE. Embolic therapy of hypersplenism (abstr). Invest Radiol. 1973;8:280-1.

Ogren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23,796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol. 2006;12(13):2115-9.

Poordad F, Theodore D, Sullivan J, Grotzinger K. Evaluating medical resource utilization and costs associated with thrombocytopenia in chronic liver disease patients. J Med Econ. 2012;15(1):112-24.

Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical Practice Guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19:1519-38.

Slichter SJ. Evidence-based platelet transfusion guidelines. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007:172-8.

Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. Arch Pathol Lab Med. 2007;131:702-7.

Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31(3):366-74.

Yoshiji H, Nagoshi S, Akahane T, Asaoka Y, Ueno Y, Ogawa K, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for Liver Cirrhosis 2020. J Gastroenterol. 2021;56:593–619.

厚生労働省医薬・生活衛生局. 血液製剤の使用指針 平成 31 年 3 月. 2019. https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/000493546.pdf

高見昭良、松下正、緒方正男、藤井伸治、久冨木庸子、藤原慎一郎、ほか. 科学的根拠に基づいた血小板製剤の使用ガイドライン : 2019 年改訂版. 日本輸血細胞治療学会誌. 2019;65(3): 544-61.