# 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）

## 2.7 臨床概要

## 2.7.3 臨床的有効性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 8
2.7.3　臨床的有効性 9
2.7.3.1　背景及び概観 9
2.7.3.1.1　有効性評価の概観 9
2.7.3.1.2　試験デザイン 12
2.7.3.1.2.1　試験デザインの概観 12
2.7.3.1.2.2　試験対象被験者 20
2.7.3.1.2.3　用法・用量 25
2.7.3.1.2.4　有効性評価項目と評価 27
2.7.3.1.2.5　統計解析手法 28
2.7.3.2　個々の試験の結果の概要 30
2.7.3.2.1　202 試験 30
2.7.3.2.2　204 試験 31
2.7.3.2.3　310 試験 31
2.7.3.2.4　311 試験 32
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 33
2.7.3.3.1　試験対象集団 33
2.7.3.3.1.1　被験者の内訳 33
2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性 39
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 57
2.7.3.3.2.1　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合 57
2.7.3.3.2.2　待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合 72
2.7.3.3.2.3　血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合 80
2.7.3.3.2.4　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量 85
2.7.3.3.2.5　各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量 94
2.7.3.3.2.6　各 Visit で血小板数が 50、75、$200\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合 120
2.7.3.3.2.7　血小板機能 123
2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較 124
2.7.3.3.3.1　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合 124
2.7.3.3.3.2　待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合 130
2.7.3.3.3.3　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量 134
2.7.3.4　推奨される投与法に関する臨床データの分析 138
2.7.3.4.1　基本的な薬物動態と作用発現までの時間 138
2.7.3.4.2　用量反応に関する情報 138
2.7.3.4.2.1　第 3 相試験で評価する用量の選択 138

2.7.3.4.2.2　母集団 PK/PD モデリング ..... 139
2.7.3.4.3　アバトロンボパグの薬理に対する内因性及び外因性要因の影響 ..... 140
2.7.3.4.3.1　年齢、人種、性別、及び体重 ..... 140
2.7.3.4.3.2　薬物相互作用の可能性 ..... 141
2.7.3.4.3.3　腎機能障害及び肝機能障害 ..... 142
2.7.3.4.3.4　高齢及び小児の被験者 ..... 143
2.7.3.4.4　日本人患者への投与 ..... 144
2.7.3.4.5　推奨される用量：結論 ..... 145
2.7.3.5　有効性及び／又は忍容性の持続性 ..... 145
2.7.3.6　付録 ..... 146

## 表目次

表 2.7.3-1　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 ..... 10
表 2.7.3-2　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示した臨床試験の主な試験デザイン ..... 13
表 2.7.3-3　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示した臨床試験の目的と有効性評価項目 ..... 16
表 2.7.3-4　主な選択基準／除外基準 ..... 22
表 2.7.3-5　310 試験及び 311 試験：許容された待機的処置とその出血リスク ..... 23
表 2.7.3-6　204 試験：許容された待機的処置とその出血リスク ..... 24
表 2.7.3-7　310 試験 : 被験者の内訳及び試験中止の主な理由（ランダム割付けした全ての被験者） ..... 34
表 2.7.3-8　311 試験 : 被験者の内訳及び試験中止の主な理由（ランダム割付けした全ての被験者） ..... 36
表 2.7.3-9　310 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS） ..... 40
表 2.7.3-10　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS） ..... 43
表 2.7.3-11　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－日本人部分集団（FAS） ..... 46
表 2.7.3-12　310 試験及び 311 試験 : 人口統計学的特性及びその他の基準値－併合データ（FAS） ..... 50
表 2.7.3-13　202 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値：ランダム割付けした全ての被験者（コホート A 及びコホート B の併合） ..... 54
表 2.7.3-14　204 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS） ..... 56
表 2.7.3-15　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（FAS） ..... 59
表 2.7.3-16　310 試験：血小板輸血を回避した被験者の割合－改変主要評価項目（FAS） ..... 60
表 2.7.3-17　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（FAS） ..... 62
表 2.7.3-18　311 試験：血小板輸血を回避した被験者の割合－改変主要評価項目（FAS） ..... 63

表 2.7.3-19　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－日本人部分集団（FAS）.....64
表 2.7.3-20　310 試験及び 311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－併合データ（FAS）.....67
表 2.7.3-21　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－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）.....70
表 2.7.3-22　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－ベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）.....71
表 2.7.3-23　310 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合（FAS）.....72
表 2.7.3-24　311 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合（FAS）.....73
表 2.7.3-25　311 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合－日本人部分集団（FAS）.....74
表 2.7.3-26　310 試験及び 311 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合－併合データ（FAS）.....75
表 2.7.3-27　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/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）.....78
表 2.7.3-28　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/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）.....79
表 2.7.3-29　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート A 及びコホート B の併合（ITT 集団）.....80
表 2.7.3-30　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート A（ITT 集団）.....82
表 2.7.3-31　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート B（ITT 集団）.....83
表 2.7.3-32　204 試験：待機的処置日［Day 10（+3）］の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合－併合アバトロンボパグ群及びプラセボ群（FAS）.....85
表 2.7.3-33　310 試験：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の要約（FAS）.....86
表 2.7.3-34　311 試験：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の要約（FAS）.....87

表 2.7.3-35　311 試験：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の要約－日本人部分集団（FAS）.....88
表 2.7.3-36　310 試験及び 311 試験：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の要約－併合データ（FAS）.....89
表 2.7.3-37　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）.....92
表 2.7.3-38　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）.....93
表 2.7.3-39　310 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）...96
表 2.7.3-40　311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）..100
表 2.7.3-41　311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－日本人部分集団（FAS）.....104
表 2.7.3-42　310 試験及び 311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－併合データ（FAS）.....107
表 2.7.3-43　310 試験及び 311 試験：実際の Study Day（Day 10～13）別の平均血小板数の要約－併合データ（FAS）.....109
表 2.7.3-44　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート A（ITT 集団）、ベースラインの血小板数<40×10$^9$/L の被験者.....112
表 2.7.3-45　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート A（ITT 集団）、ベースラインの血小板数≥40×10$^9$/L の被験者.....113
表 2.7.3-46　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート B（ITT 集団）、ベースラインの血小板数<40×10$^9$/L の被験者.....114
表 2.7.3-47　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート B（ITT 集団）、ベースラインの血小板数≥40×10$^9$/L の被験者.....115
表 2.7.3-48　204 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）.119
表 2.7.3-49　310 試験及び 311 試験：血小板数が 50、75、200×10$^9$/L 以上に達した被験者の割合の Visit 別の要約－併合データ（FAS）.....122
表 2.7.3-50　204 試験：Visit 別の血小板数のベースラインからの変化量（FAS）.....144
表 2.7.3-51　推奨されるアバトロンボパグの 1 日用量.....145
表 2.7.3-52　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（治験実施計画書に適合した解析対象集団）.....146
表 2.7.3-53　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－observed case（FAS）.....147
表 2.7.3-54　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（治験実施計画書に適合した解析対象集団）.....148
表 2.7.3-55　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－observed case（FAS）.....149

図目次

図 2.7.3-1　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）..... 11
図 2.7.3-2　310 試験及び 311 試験の試験デザイン..... 18
図 2.7.3-3　310 試験及び 311 試験：被験者の内訳及び試験中止の理由－併合データ（ランダム割付けした全ての被験者）..... 38
図 2.7.3-4　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（FAS）..... 58
図 2.7.3-5　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（FAS）..... 61
図 2.7.3-6　310 試験及び 311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－併合データ（FAS）..... 66
図 2.7.3-7　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で評価したアバトロンボパグによる治療効果（FAS）..... 69
図 2.7.3-8　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合で評価したアバトロンボパグによる治療効果（FAS）..... 77
図 2.7.3-9　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート A 及びコホート B の併合（ITT 集団）..... 81
図 2.7.3-10　204 試験：待機的処置日［Day 10（+3）］の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合－併合した血小板数コホート及び個々の血小板数別コホート（FAS）..... 84
図 2.7.3-11　第 3 相試験の比較：待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量－プラセボとの差（FAS）..... 91
図 2.7.3-12　310 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数（FAS）..... 95
図 2.7.3-13　310 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－Ad-hoc 解析（FAS Subset）..98
図 2.7.3-14　311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数（FAS）..... 99
図 2.7.3-15　311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－Ad-hoc 解析（FAS Subset）102
図 2.7.3-16　311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－日本人部分集団（FAS）..... 103
図 2.7.3-17　310 試験及び 311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－併合データ（FAS）..... 106
図 2.7.3-18　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づく、ベースラインからの Visit 別の平均血小板数の推移－コホート A 及びコホート B（ITT 集団）..... 111
図 2.7.3-19　204 試験：平均血小板数の推移－血小板数が低いコホート（FAS）..... 117
図 2.7.3-20　204 試験：平均血小板数の推移－血小板数が高いコホート（FAS）..... 118
図 2.7.3-21　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のフォレストプロット－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）..... 127
図 2.7.3-22　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のフォレストプロット－ベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）..... 128

図 2.7.3-23　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のフォレストプロットーベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析（FAS）.....129
図 2.7.3-24　待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合のフォレストプロットーベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）.....132
図 2.7.3-25　待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合のフォレストプロットーベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）.....133
図 2.7.3-26　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロットーベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）.....136
図 2.7.3-27　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロットーベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）.....137

**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 |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| $AUC_{(0\text{-}inf)}$ | area under the plasma concentration-time curve from time zero to time extrapolated to infinity | 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| AUEC | area under the effect curve for platelet count | 血小板数に対する効果曲線下面積 |
| BCLC | Barcelona Clinic Liver Cancer | － |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLcr | creatinine clearance | クレアチニンクリアランス |
| 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 |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CT | computerized tomography | コンピュータ断層撮影 |
| CTP | 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 | － |
| $E_{max}$ | maximum platelet counts after dosing | 投与後の最大血小板数 |
| 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 |
| FFP | fresh frozen plasma | 新鮮凍結血漿 |
| GP | glycoprotein | 糖蛋白質 |
| ISE | Integrated Summary of Efficacy | － |
| ITT | intent-to-treat | － |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease | － |
| MRI | magnetic resonance imaging | 磁気共鳴画像法 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖蛋白質 |
| PK/PD | pharmacokinetics/pharmacodynamics | 薬物動態／薬力学 |
| 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 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| TPO | thrombopoietin | トロンボポエチン |
| V/F | apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |

## 2.7.3　臨床的有効性

### 2.7.3.1　背景及び概観

#### 2.7.3.1.1　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、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者（n=604）を対象に実施した計 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 2.7.3-1 及び図 2.7.3-1）、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第 2 世代（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。

**主要な有効性データ及び補助的な有効性データの構成**

主要な有効性データは、同一デザインの第 3 相試験である 310 試験及び 311 試験を個々の試験結果として示し、さらに、併合解析の結果も示した。これら 2 試験では、アバトロンボパグの市販予定製剤である 2G 20 mg 錠を用いて、申請適応症の患者（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、申請用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回、5 日間経口投与）でアバトロンボパグを投与した。

補助的な有効性データは、2 つの第 2 相試験を個々の試験結果として示し、第 3 試験データとの併合は、デザインや試験方法が異なるため行わなかった。主要な第 3 相試験と補助的な第 2 相試験ではいくつかの違いがあり、第 3 相試験では 2G 製剤のアバトロンボパグ錠が使用されたのに対し、第 2 相試験では第 1 世代（1G）製剤及び 2G 製剤のアバトロンボパグ錠が使用された。用法・用量は、第 3 相試験ではローディングドーズを行うことなく 40 mg 又は 60 mg

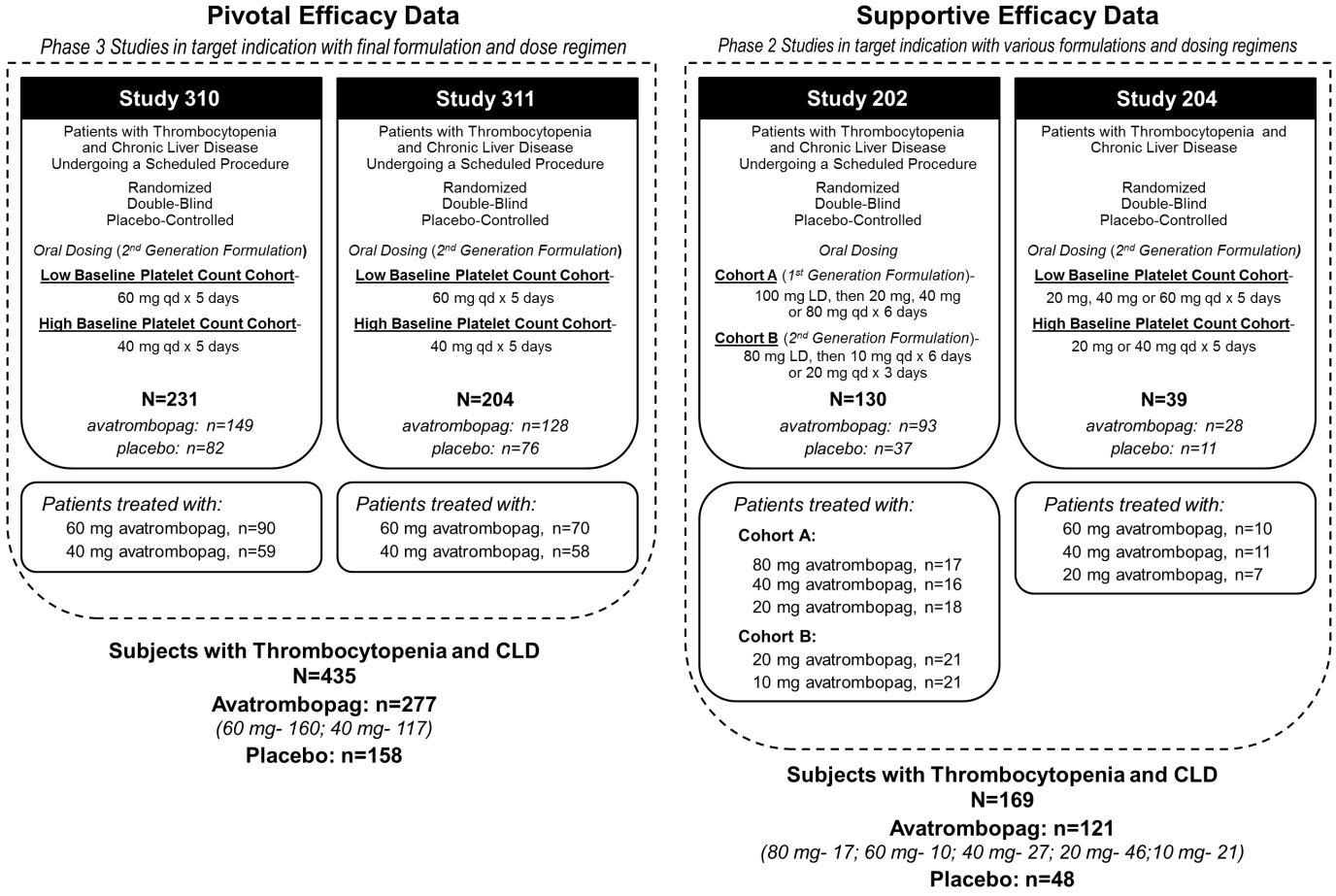
を 5 日間食後投与するレジメンを用いたのに対し、第 2 相試験の 202 試験では初日ローディングドーズ（80 mg 又は 100 mg）を行い、その後 10 mg、20 mg、40 mg 又は 80 mg を 6 日間投与するレジメンで、204 試験はローディングドーズなしで 20 mg、40 mg、又は 60 mg を 5 日間投与するレジメンで投与した。また、202 試験は食事と関係なく、204 試験では食後に投与した。主要評価項目は、第 3 相試験では血小板輸血及び止血処置を回避した被験者をレスポンダーと定義して、その割合としたのに対し、第 2 相試験では目標とする血小板数へのベースラインからの増加に基づいてレスポンダーを定義し、その割合とした。また、血小板数が待機的処置日までに目標レベルに達しなかった場合の血小板輸血に関する選択基準が異なり、第 2 相試験では待機的処置日の血小板数が増加していなくても血小板輸血を行うことは選択要件ではなかった。

**表 2.7.3-1　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 |

E5501 = アバトロンボパグ

図 2.7.3-1　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

#### 2.7.3.1.2　試験デザイン

##### 2.7.3.1.2.1　試験デザインの概観

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（図 2.7.3-1 及び表 2.7.3-1）。各試験の試験デザインの詳細は、表 2.7.3-2 及び表 2.7.3-3 に要約する。

表 2.7.3-2　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示した臨床試験の主な試験デザイン

| 試験 ID | デザイン／対照、<br>実施医療機関数／実施国 | ランダム割付け被験者数（アバトロンボパグ／プラセボ）、日本人被験者数 | 被験薬及び対照薬の用法・用量、投与経路 [a] | 診断、主な選択基準 |
|---|---|---|---|---|
| 主要な有効性試験 | | | | |
| 310 試験 [b] | 第 3 相、ランダム化、国際共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験<br><br>19 ヵ国／75 施設（アルゼンチンの 1 施設、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、ポルトガル及び英国のそれぞれ 2 施設、中国、フランス及びドイツのそれぞれ 3 施設、ハンガリー、ポーランド、スペイン及びタイのそれぞれ 4 施設、イタリア及び台湾のそれぞれ 5 施設、米国の 12 施設、韓国の 13 施設） | 231（149／82）<br><br>日本人=0 | 1 日 1 回、5 日間食後投与：<br>ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）<br>−アバトロンボパグ 60 mg（3×20 mg 錠）<br>−プラセボ<br><br>ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）<br>−アバトロンボパグ 40 mg（2×20 mg 錠）<br>−プラセボ<br><br>治験薬の最終投与の 5〜8 日後に待機的処置を実施 | 1. 本試験で許容される待機的処置を予定する、18 歳以上の慢性肝疾患患者<br>2. ベースラインの平均血小板数が $50\times10^9$/L 未満の患者<br>3. MELD スコアが 24 以下の患者<br>4. 門脈本幹、門脈枝、脾臓腸間膜系のいずれの部位にも血栓が認められない患者 |
| 311 試験 [b] | 310 試験と同じ<br><br>16 ヵ国／74 施設（ブラジル及びスペインのそれぞれ 1 施設、中国、チェコ共和国、及びドイツのそれぞれ 2 施設、アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、及びフランスのそれぞれ 3 施設、ルーマニア及びロシア連邦のそれぞれ 4 施設、メキシコの 5 施設、イスラエル及びイタリアのそれぞれ 7 施設、米国の 11 施設、日本の 16 施設） | 204（128／76）<br><br>日本人=50 | 310 試験と同じ | 310 試験と同じ |

表 2.7.3-2　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示した臨床試験の主な試験デザイン（続き）

| 試験 ID | デザイン／対照、<br>実施医療機関数／実施国 | ランダム割付け被験者数（アバトロンボパグ／プラセボ）、日本人被験者数 | 被験薬及び対照薬の用法・用量、投与経路 [a] | 診断、主な選択基準 |
|---|---|---|---|---|
| 補助的な有効性試験 | | | | |
| 202 試験 | 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<br><br>米国の 36 施設 | 130（93／37）<br><br>日本人=0 | 1 日 1 回、7 日間投与：<br>コホート A（1G 20 mg 錠）<br>−アバトロンボパグ群：<br>Day 1 に 100 mg（ローディングドーズ）<br>Day 2〜7 に 20、40、又は 80 mg<br>−プラセボ群：<br>Day 1 にプラセボ（ローディングドーズ相当量）<br>Day 2〜7 にプラセボ<br>コホート B（2G 10 mg 錠、20 mg 錠）<br>−アバトロンボパグ 10 mg 群：<br>Day 1 に 80 mg（ローディングドーズ）<br>Day 2〜7 に 10 mg<br>−アバトロンボパグ 20 mg 群：<br>Day 1 に 80 mg（ローディングドーズ）<br>Day 2〜4 に 20 mg、Day 5〜7 にプラセボ<br>−プラセボ群：<br>Day 1 にプラセボ（ローディングドーズ相当量）<br>Day 2〜7 にプラセボ<br>治験薬の最終投与後 1〜4 日以内に待機的な外科的又は診断的処置を実施することとした。 | 1. 待機的な侵襲的処置を予定する、18 歳以上の慢性肝疾患［慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患］患者<br>2. 血小板減少［血小板数が $10\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L（+15%、すなわち $57.5\times10^9$/L）以下］を認める患者<br>3. MELD スコアが 24 以下の患者<br>4. 十分な腎機能を有する患者<br>5. コホート B：ドップラー超音波検査又は CT 若しくは MRI 画像検査により門脈血栓症でないことが確認された患者 |
| 204 試験 | 第 2 相、ランダム化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験<br><br>日本の 21 施設 | 39（28／11）<br><br>日本人=39 | 1 日 1 回、5 日間食後投与：<br>−アバトロンボパグ 20 mg（20 mg 錠×1）<br>−アバトロンボパグ 40 mg（20 mg 錠×2）<br>−アバトロンボパグ 60 mg（20 mg 錠×3）<br>−プラセボ<br>Day 10（+3）の有効性評価で血小板数が $200\times10^9$/L 以下のとき、治験担当医師の判断で待機的処置を実施することとした。 | 1. 20 歳以上の慢性肝疾患（慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌）の日本人患者<br>2. ベースラインの平均血小板数が $50\times10^9$/L 未満の患者<br>3. MELD スコア 24 以下の患者<br>4. 門脈血栓症が認められない患者 |

1G = 第 1 世代、2G = 第 2 世代（市販予定製剤）、CT = コンピュータ断層撮影、MELD = Model for End-stage Liver Disease、MRI = 磁気共鳴画像法
a) アバトロンボパグ及びプラセボは、全ての試験の全投与群で経口投与した。
b) 310 試験と 311 試験の試験デザインは同一で、治験実施医療機関のみが異なっていた。被験者をランダム割付けした治験実施医療機関数を示した。

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

表 2.7.3-3　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示した臨床試験の目的と有効性評価項目

| 試験 ID | 目的 | 有効性評価項目 |
|---|---|---|
| 310 試験<br>311 試験 [a] | 主要目的<br>− 血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に、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について、アバトロンボパグ（血小板数が $40\times10^9$/L 未満の被験者には 60 mg、$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の被験者には 40 mg）のプラセボに対する優越性を検証する。<br>副次目的<br>− 待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合について、アバトロンボパグのプラセボに対する優越性を対象患者で検証する。<br>− 血小板数のベースラインから待機的処置日までの増加量について、アバトロンボパグのプラセボに対する優越性を対象患者で検証する。<br>− 対象患者でアバトロンボパグの安全性を評価する。<br>探索的目的<br>− 母集団解析により、アバトロンボパグの薬物動態、血漿中濃度と血小板数の関係を示す。<br>− 血小板数のベースラインからの変化量及び血小板輸血の実施状況を示す。また、出血イベントの発現頻度（Amendment 4 にて改訂）及び重症度を評価する。<br>− 待機的処置に伴う血小板輸血及び止血処置の必要性を最小化することによって生じる医療経済効果を評価する。 | 主要評価項目<br>− 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）<br>副次評価項目<br>− 待機的処置日（血小板輸血又は待機的処置を受ける前）に、血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合<br>− 待機的処置日（血小板輸血又は待機的処置を受ける前）の血小板数のベースラインからの変化量<br>探索的評価項目<br>− 各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量<br>− 各 Visit で血小板数が $50\times10^9$/L 以上、$75\times10^9$/L 以上、又は $200\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合<br>− 血小板輸血エピソードあたりの血小板単位数<br>− WHO 出血スコア及び BARC 出血基準で評価する出血イベントの重症度<br>− ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに WHO 出血スコアが 2 以上となった被験者の割合（Amendment 4 にて改訂）<br>− 医療資源の利用で評価する医療経済効果 |

表 2.7.3-3　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示した臨床試験の目的と有効性評価項目（続き）

| 試験 ID | 目的 | 有効性評価項目 |
|---|---|---|
| 202 試験 | 主要目的<br>- 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でのアバトロンボパグの有効性を、血小板数反応を指標として評価する。<br>探索的目的<br>- 対象患者でのアバトロンボパグ 1 日 1 回、短期間投与の安全性を評価する。<br>- 対象患者でのアバトロンボパグの薬物動態を評価する。<br>- 対象患者でのアバトロンボパグの PK/PD 関係を評価する。 | 主要評価項目<br>- Day 4～8 に少なくとも 1 回、血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合<br>探索的評価項目<br>- Day 8 の血小板数のベースラインからの変化量<br>- 血小板数増加に関するアバトロンボパグの用量－反応<br>- Day 4（+1）に血小板数が $75\times10^9$/L 超となった被験者の割合<br>- Day 4（+1）に血小板数が $100\times10^9$/L 超となった被験者の割合<br>- Day 8 に血小板数が $100\times10^9$/L 超となった被験者の割合<br>- 血小板数が $75\times10^9$/L 超となるまでの時間<br>- 血小板数が $100\times10^9$/L 超となるまでの時間<br>- 待機的な侵襲的処置の前に血小板輸血を受けた被験者の割合<br>- TPO と血小板数との関係 |
| 204 試験 | 主要目的<br>- 血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグの血小板数に対する効果を、Day 10（+3）の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合を指標として評価する。<br>副次目的<br>- 各 Visit の血小板数が $50\times10^9$/L 以上、$75\times10^9$/L 以上、$150\times10^9$/L 以上、$200\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合を評価する。<br>- 各 Visit の血小板数及びベースラインからの変化量を評価する。<br>- アバトロンボパグの安全性を評価する。<br>探索的目的<br>- アバトロンボパグの薬物動態を評価する。<br>- アバトロンボパグの PK/PD 関係を評価する。<br>- 出血の発現頻度及び出血イベントの重症度を評価する。 | 主要評価項目<br>- Day 10（+3）の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合<br>副次評価項目<br>- 各 Visit の血小板数が $50\times10^9$/L 以上、$75\times10^9$/L 以上、$150\times10^9$/L 以上、$200\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合<br>- 各 Visit の血小板数及びベースラインからの変化量<br>探索的評価項目<br>- 治験薬の初回投与から Day 17（+3）までに WHO 出血スコアが 2 以上の出血を呈した被験者の割合<br>- WHO 出血スコアで評価した出血イベントの重症度 |

BARC = Bleeding Academic Research Consortium、PK/PD = 薬物動態／薬力学、TPO = トロンボポエチン、WHO = 世界保健機関

a) 310 試験と 311 試験の試験デザインは同一であり、治験実施医療機関のみが異なっていた。

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

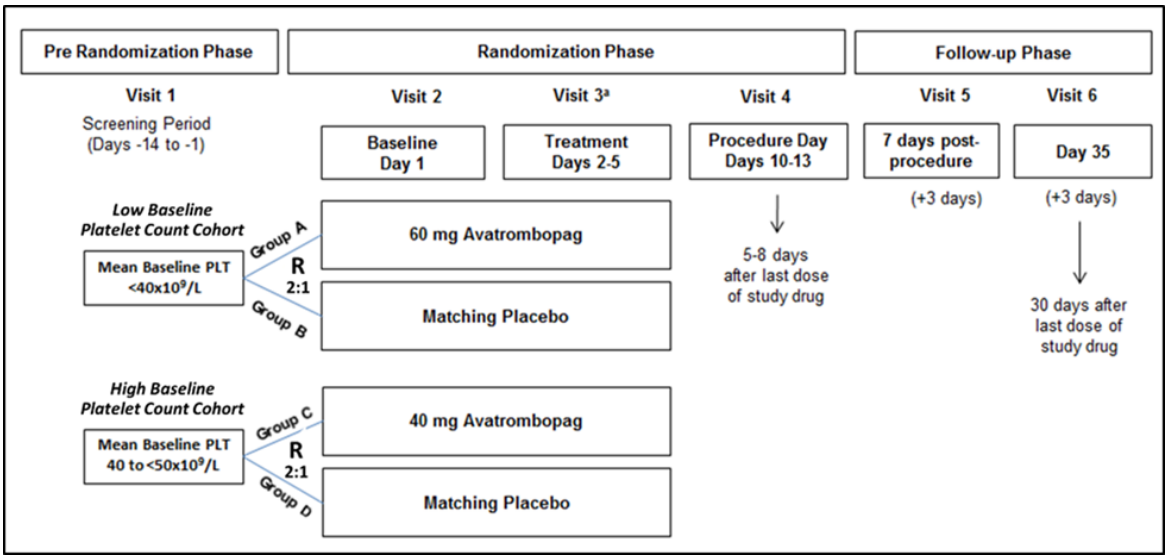
### (1)　主要な試験

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 試験の試験デザインを図 2.7.3-2 に示す。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（Pre Randomization Phase）（Day −14～−1）
- ランダム化期間（Randomization Phase）［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（Follow-up Phase）［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］

**図 2.7.3-2　310 試験及び 311 試験の試験デザイン**




PLT = 血小板数、R = ランダム割付け
血小板数はスクリーニング期間中とベースライン時に 1 日以上空けて 2 回測定し、いずれも $60\times10^9$/L 以下でなければならなかった。この 2 回の測定の平均値を組入れ基準（ベースラインの平均血小板数が $50\times10^9$/L 未満）及びベースラインの血小板数の判定に使用した。
a) Visit 3 は治験薬投与期間中の Day 4（±1 日）に実施。
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Figure 1, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Figure 1

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（$50\times10^9$/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 $60\times10^9$/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（$40\times10^9$/L 未満）又はベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/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）（表 2.7.3-5）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（$40\times10^9$/L 未満、又は $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/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（$40\times10^9$/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（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/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。

血小板数は Day 4、Day 10～13（待機的処置日）、待機的処置の 7 日後、及び Day 35 にも測定した。待機的処置日の処置前の血小板数が $200\times10^9$/L を超える被験者は、治験担当医師の判断で血小板数が $200\times10^9$/L を下回るまで待機的処置を延期できることとした。血小板数が $200\times10^9$/L を超えた被験者には待機的処置の 7 日後にドップラー超音波検査を行う必要があった。門脈血栓症が疑われる被験者には、コンピュータ断層撮影（CT）スキャン又は磁気共鳴画像法（MRI）検査による確定診断を実施し、治験実施国のガイドラインに従って門脈血栓症の治療を開始することとした。

事前に規定したフローサイトメトリーのマーカー及び血小板凝集能検査による血小板機能の評価は、選定した実施医療機関で採取した血液検体を用いて実施した。

### (2)　補助的な試験

#### 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 $10\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/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。フォローアップ期間には、治験薬の最終投与から 4 日以内に待機的な侵襲的処置を行った。治験薬を 7 回全て投与する前に投与を終了した被験者は、待機的処置の予定日を最終投与から 4 日以内に変更できることとした。フォローアップ期間中、ドップラー超音波検査により門脈血栓症の発症が疑われた場合は、血栓症の疑いについて十分に精査するため、更に CT スキャン又は MRI 検査を行う必要があった。

**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った。

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：$40\times10^9$/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：$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/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。

予定された待機的処置及びその他の治療は、Day 10（+3）の有効性評価で血小板数が $200\times10^9$/L 以下のとき、治験担当医師の判断で実施することとした。血小板数が $200\times10^9$/L を超えた被験者は直ちにドップラー超音波検査を行う必要があった。門脈血栓症が疑われる被験者には、CT スキャン又は MRI 検査を行うこととした。

**2.7.3.1.2.2　試験対象被験者**

各試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3-4 に要約した。全試験を通して、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 $50\times10^9$/L 未満であることとした。慢性肝疾患の基準は、スクリーニング時に Model for End-Stage Liver Disease（MELD）スコアが 24 以下であることとした。202 試験の被験者は、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、又はアルコール性肝疾患を有する慢性肝疾患患者に限定した。

除外基準については、試験の評価項目、血小板数、出血、凝固系に影響する可能性がある背景因子や、一般的な慢性肝疾患患者集団で予測されるリスクを上回る血栓症リスクを有する患者を除外し、被験者の安全性を最大限確保できるように設定した。202 試験では選択基準で対象とする慢性肝疾患を特定したため、治験薬投与前に血液製剤による治療を受けた患者や、外科処置又は診断的処置が予定された患者を除外した。2 つの第 3 相試験及び 204 試験では、治験薬に対する反応が十分に得られないと考えられる疾患状態の患者として、Barcelona Clinic Liver Cancer（BCLC）病期分類 C 又は D の（全身化学療法が必要な）肝細胞癌患者や、動脈又は静脈の血栓症（部分及び完全血栓症を含む）の病歴を有する患者などを除外した。

なお、204 試験の対象は日本人患者に限定した。

表 2.7.3-4　主な選択基準／除外基準

| 試験 ID | 310 試験及び 311 試験 | 202 試験 | 204 試験 |
|---|---|---|---|
| 選択基準 | • スクリーニング時に 18 歳以上の慢性肝疾患患者<br>• ベースラインの平均血小板数が $50\times10^9$/L 未満の患者<br>• 本試験で許容される待機的処置を予定しており、ベースラインから臨床的に意義のある血小板数の増加がない場合に、待機的処置の出血リスクに対処するため、治験担当医師により血小板輸血が必要と判断される患者<br>• スクリーニング時の MELD スコアが 24 以下の患者<br>• ベラパミル以外の P-gp 阻害薬を服用している場合は、スクリーニング検査前 7 日間の用量に変更がない患者 | • 18 歳以上の男女<br>• 血小板減少［血小板数が $10\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L（+15%、すなわち $57.5\times10^9$/L）以下］を認める患者<br>• 治験薬の最終投与の 1～4 日後に待機的な侵襲的処置を予定する患者<br>• MELD スコアが 24 以下の患者<br>• 慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、アルコール性肝疾患のいずれかに該当する慢性肝疾患で、待機的な侵襲的処置を予定している患者 | • 20 歳以上の日本人慢性肝疾患患者<br>• ベースラインの平均血小板数が $50\times10^9$/L 未満の患者<br>• MELD スコアが 24 以下の患者<br>• ベラパミル以外の P-gp 阻害薬を服用している場合は、スクリーニング検査前 7 日間の用量に変更がない患者 |
| 除外基準 | • 動脈又は静脈の血栓症（部分又は完全血栓症を含む）の既往を有する患者<br>• スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症（部分又は完全）の現病を有するエビデンスが認められた患者<br>• スクリーニング時の門脈血流速度が 10 cm/s 未満の患者<br>• 治療困難な肝性脳症の患者<br>• BCLC 病期分類 C 又は D の肝細胞癌患者<br>• スクリーニング検査前 7 日以内に血小板輸血又は血小板を含有する血液製剤の輸血を受けた患者（ただし、濃厚赤血球輸血を受けた患者は除外しなくてよい）<br>• スクリーニング検査前 7 日以内に、ヘパリン、ワルファリン、非ステロイド性抗炎症薬、アスピリン、ベラパミル、又はチクロピジン、若しくは GP IIb/IIIa 拮抗薬（例：tirofiban）などの抗血小板剤を使用した患者 | • 治療困難な肝性脳症の患者<br>• 治験薬初回投与前 7 日以内に血小板輸血を受けた患者<br>• 治験薬初回投与前 7 日以内に血液製剤（新鮮凍結血漿、クリオプレシピテートなど）が使用された患者<br>• 本試験のランダム化期間（Day 1～8）に外科処置又は診断的処置が予定された患者 | • 動脈又は静脈の血栓症（部分又は完全血栓症を含む）の病歴を有する患者<br>• スクリーニング時に門脈本幹、門脈枝、一部の脾臓腸間膜系に血栓症（部分又は完全）の現病を有するエビデンスが認められた患者（超音波断層検査で確認する。超音波断層検査では十分な観察ができない場合には、CT スキャン又は MRI 検査を実施する）<br>• スクリーニング時の門脈血流速度が 10 cm/s 未満の患者<br>• 治療困難な肝性脳症の患者<br>• BCLC 病期分類 C 又は D の（全身化学療法が必要な）肝細胞癌患者 |

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer、CT = コンピュータ断層撮影、GP = 糖蛋白質、MELD = Model for End-stage Liver Disease、MRI = 磁気共鳴画像法、P-gp = P-糖蛋白質

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Section 9.3, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Section 9.3, Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Section 9.3, Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Section 9.3

### 2.7.3.1.2.2.1　待機的処置の種類

#### (1)　主要な試験

310 試験及び 311 試験で許容された待機的処置と、処置に付随する出血リスクを表 2.7.3-5 に示す。なお、試験データの継続的なモニタリングと、キーオピニオンリーダーの見解及び最新文献のレビューに基づいて、治験中に出血リスク分類を更新した（歯科処置を低リスクから高リスクへ、高周波アブレーションを中リスクから高リスクへ変更）。更新前の出血リスク分類の元となった引用文献（Malloy, 2009）に記載されている処置も追加した（低リスク：胸腔穿刺、高リスク：腎生検、胆管系インターベンション、腎瘻チューブ留置、腹腔鏡下インターベンション）。

**表 2.7.3-5　310 試験及び 311 試験：許容された待機的処置とその出血リスク**

| 出血リスク | 処置 |
|---|---|
| 低リスク | 穿刺 |
| | 胸腔穿刺 |
| | 消化管内視鏡下の検査・処置（生検の有無は問わない）、大腸内視鏡下の検査・処置、ポリープ切除、静脈瘤結紮 |
| 中リスク | 肝生検 |
| | 気管支鏡下の検査・処置（生検の有無は問わない） |
| | 肝細胞癌のエタノールアブレーション治療又は化学塞栓療法 |
| 高リスク | 血管カテーテル法（肺高血圧患者への右心カテーテル検査を含む） |
| | 経頚静脈的肝内門脈大循環短絡術 |
| | 歯科処置 |
| | 腎生検 |
| | 胆管系インターベンション |
| | 腎瘻チューブ留置 |
| | 高周波アブレーション |
| | 腹腔鏡下インターベンション |

Level of risk was based on key opinion leader input, the Standards of Practice Committee with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe Endorsement, and Consensus Guidelines for Periprocedural Management of Coagulation Status and Hemostasis Risk in Percutaneous Image-guided Interventions (Malloy, 2009).

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 1, Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 1

国際標準化比（INR）が 1.6 を超える被験者は、必要に応じて、治験実施国のガイドライン及び診療方法に従い新鮮凍結血漿（FFP）投与などの適切な治療を行った。

以下の処置が出血に対処するために使用された場合には、救済処置とみなした。

- 血小板輸血
- FFP
- クリオプレシピテート
- ビタミン K（フィトナジオン）

- デスモプレシン
- 遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤
- アミノカプロン酸
- トラネキサム酸（Amendment 1 で追加）
- 全血輸血
- 濃厚赤血球輸血
- 外科的介入又はインターベンショナルラジオロジー

### (2)　補助的な試験

#### 202 試験

202 試験で許容された処置を以下に示す（これらに限定されなかった）。

- 歯科処置
- 肝生検
- 血管カテーテル法
- 穿刺
- 内視鏡下の検査・処置（生検又はポリープ切除予定のもの）
- 気管支鏡下の検査・処置（洗浄又は生検予定のもの）
- 経頚静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）
- 臍ヘルニア修復術
- 胸腔穿刺／胸膜生検

#### 204 試験

204 試験で許容された処置とその出血リスクを表 2.7.3-6 に示す。

**表 2.7.3-6　204 試験：許容された待機的処置とその出血リスク**

| 出血リスク | 処置 |
|---|---|
| 低リスク | 歯科処置 |
| | 穿刺 |
| | 消化管内視鏡下の検査・処置（生検の有無は問わない）、大腸内視鏡下の検査・処置、ポリープ切除、静脈瘤結紮 |
| 中リスク | 肝生検 |
| | 気管支鏡下の検査・処置（生検の有無は問わない） |
| | 肝細胞癌のアブレーション治療（高周波アブレーション又はエタノールアブレーション）又は化学塞栓療法 |
| 高リスク | 血管カテーテル法 |
| | 経頚静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS） |

Reference: Malloy, 2009
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 1

以下の処置を、待機的処置に付随する出血リスクを管理するための救済処置とみなした。

- 血小板輸血
- FFP
- クリオプレシピテート
- ビタミン K
- デスモプレシン
- 遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤
- アミノカプロン酸
- トラネキサム酸
- 全血輸血
- 濃厚赤血球輸血
- 外科的介入又はインターベンショナルラジオロジー（放射線診断技術の治療的応用）

#### 2.7.3.1.2.3 用法・用量

##### (1) 主要な試験

2 つの主要な第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）では、待機的処置日までに血小板数をベースラインの $50\times10^9$/L 未満から目標値（$50\times10^9$/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用法・用量を慎重に選択した。また、類薬のエルトロンボパグの ELEVATE 試験（Afdhal, 2012）で、血小板数が $200\times10^9$/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 $200\times10^9$/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薬物動態／薬力学（PK/PD）解析から得た。

（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 $50\times10^9$/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 $40\times10^9$/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 $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/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 $200\times10^9$/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、アバトロンボパグの用量は、ベースラインの血小板数に応じて、ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）の被験者には 60 mg、高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）の被験者には 40 mg とした。

### (2) 補助的な試験

#### 202 試験

202 試験は proof of concept（POC）試験であり、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として、待機的処置を行う前の血小板減少症に対する治療薬として複数のアバトロンボパグの用量を評価した。コホート A では、被験者を 4 つの群にランダム割付けし、アバトロンボパグの 1G 製剤又はプラセボを最長 7 日間、コホート B では 3 つの群にランダム割付けし、アバトロンボパグの 2G 製剤又はプラセボを 4～7 日間投与した。

設定した用法・用量は、初日ローディングドーズとその後の短期間の投与で構成され、血小板数を急速に増加させることで、血小板輸血せずに、又は少ない血小板輸血で予定された処置を完了できることを想定したものであった。

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、20 mg を 1 日 1 回 6 日間投与
- Day 1 にアバトロンボパグ 100 mg を投与後、40 mg を 1 日 1 回 6 日間投与
- Day 1 にアバトロンボパグ 100 mg を投与後、80 mg を 1 日 1 回 6 日間投与
- Day 1 にプラセボ（ローディングドーズ相当量）を投与後、プラセボを 1 日 1 回 6 日間投与

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、10 mg を 1 日 1 回 6 日間投与
- Day 1 にアバトロンボパグ 80 mg を投与後、アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回 3 日間、続いてプラセボを 1 日 1 回 3 日間投与
- Day 1 にプラセボ（ローディングドーズ相当量）を投与後、プラセボを 1 日 1 回 6 日間投与

治験薬は食事と関係なく投与した。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。注目すべき点として、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。

204 試験

204 試験では、202 試験のデータを用いたモデリング及びシミュレーションに基づいて、血小板数を増加させながらも血栓・塞栓イベントの発現リスクを最小限に抑えて、可能な限り良好なリスク／ベネフィット比が維持されるように慎重に用量を選択した。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、複数の用量を評価した。

前述したとおり、202 試験の PK/PD 解析で行ったシミュレーションの結果から、血小板数の反応はベースラインの血小板数の影響を強く受けること、ローディングドーズは血小板数の反応を指標とした効果に関して利点がないことが示された。また、曝露量の変動（個体内及び個体間変動）は食後投与の方が小さく、食事の種類とは無関係であった［2.7.1.3.3 項］。

これらの知見を踏まえて、血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ［20 mg、40 mg、又は 60 mg（2G 製剤）］又はプラセボ、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ［20 mg 又は 40 mg（2G 製剤）］又はプラセボを 1 日 1 回 5 日間食後投与した。

2.7.3.1.2.4　　有効性評価項目と評価

2 つの第 3 相試験の主要有効性評価項目は同じであり、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。第 3 相試験では、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主要評価項目を設定した。血小板輸血を回避して、血小板輸血不応状態や、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は臨床的に重要であり、選択した評価項目は、申請適応症の患者で臨床的に意味のある評価項目である。感度分析として、主要評価項目を改変し、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（すなわち出血に対する他の処置を受けた被験者を含まない）の割合を改変主要評価項目として設定し、その解析を実施した。

第 2 相試験では、血小板数が $50\times10^9$/L 超（202 試験）又は $50\times10^9$/L 以上（204 試験）に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合を主要評価項目とした。一般的に、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を行うかどうかは、血小板数が $50\times10^9$/L 未満であることに基づいて臨床的に判断するため、最終的な判断は治験担当医師が行った。第 2 相試験の目的には、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有効性を評価することに加えて、アバトロンボパグの至適用量を探索的に検討することも含まれ、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、POC 試験の評価項目として適切と考えられた。第 3 相試験では、待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合を副次評価項目とした。本項目は、臨床検査データに基づく客観的な評価項目であり、主要評価項目と適切に関連している。

申請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、待機的処置日に血小板数を $50\times10^9$/L 以上にすることである。血小板数の予測可

能で一時的な増加のパターンを把握するため、各 Visit で血小板数とベースラインからの変化量を評価した。各 Visit で血小板数が $50\times10^9$/L 以上、$75\times10^9$/L 以上、及び $200\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合も第 3 相試験で評価した。第 3 相試験ではサブスタディとして、血小板機能を評価し、理論的に血栓のリスクを高める可能性のある血小板活性化がアバトロンボパグにより亢進されるか否かを評価した。

#### 2.7.3.1.2.5　統計解析手法

##### 2.7.3.1.2.5.1　解析対象集団

**(1)　主要な試験**

主要な試験（310 試験、311 試験、及び 2 試験併合）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）を対象として実施した。FAS はランダム割付けに従って解析した。第 2 の解析対象集団である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。310 試験及び 311 試験の感度分析では、有効性の主要評価項目に欠測データがある被験者を除外した observed case を用いた解析も行った。

**(2)　補助的な試験**

202 試験の有効性解析は、intent-to-treat（ITT）集団を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。ITT 集団はランダム割付けに従って解析した。また、有効性評価可能集団（Efficacy-evaluable population）も有効性解析に用いた。有効性評価可能集団には、ランダム割付けされ、重大な治験実施計画書違反がなく、治験実施計画書で規定された治験薬が投与され、ローディングドーズと総投与量の双方について服薬遵守率が 80%以上で、Day 4～8 に少なくとも 1 回血小板数を測定した全ての被験者を含めた。有効性評価可能集団はランダム割付けに従って解析した。

204 試験の有効性解析は FAS を対象とした。FAS 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と定義した。

##### 2.7.3.1.2.5.2　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。

#### 2.7.3.1.2.5.3 有効性解析

血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合、並びに待機的処置日（Day 10～13）に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合の解析では、ベースラインの血小板数別のコホートごとに、アバトロンボパグ群（40 mg 群又は 60 mg 群）と対応するプラセボ群間の検定を行った。主要な試験では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、202 試験では Fisher の正確確率検定、204 試験では被験者数が少ないため Shirley-Williams 検定を用いた。各有効性評価項目の 95%信頼区間（CI）をベースラインの血小板数別のコホートごとに投与群別に算出した。また、コホートごとに、アバトロンボパグ群と対応するプラセボ群の差の 95% CI を算出した。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 検定を用いて解析し、アバトロンボパグ群とプラセボ群の比較を行った。血小板数が $50\times10^9$/L 以上、$75\times10^9$/L 以上、及び $200\times10^9$/L 以上に達した被験者数及びその割合は、ベースラインの血小板数別のコホートごとに投与群別に各 Visit で要約した。上記の全ての解析には有意水準 α=0.05 を用いた（204 試験の Shirley-Williams 検定では片側有意水準 α=0.025）。

#### 2.7.3.1.2.5.4 サブグループ解析

FAS を用い、あらかじめ規定した以下のサブグループのカテゴリー別に、有効性の主要評価項目及び副次評価項目を要約した。

- 人口統計学的特性：年齢（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、アジア人、その他）
- 地域：北米、東アジア、欧州、その他の地域
- 予定された待機的処置の出血リスク：低、中、高
- MELD スコア：10 未満、10～14、14 超
- Child-Turcotte-Pugh（CTP）グレード：A、B、C
- 慢性肝疾患の病因：アルコール性肝疾患、ウイルス性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、その他
- ベースラインの血小板数別のコホート：$40\times10^9$/L 未満、$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満

#### 2.7.3.1.2.5.5 第 3 相試験の被験者数の設定

第 3 相試験は、当初は目標被験者数を 300 名（アバトロンボパグ群 200 名、プラセボ群 100 名）と設定し、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートにおよそ半数ずつ組み入れることを想定していた。この目標被験者数は、有効性の主要評価項目であるレスポンダーの割合（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）の投与群間の比較に基づき設定した。プラセボ群のレスポンダーの割合は、治験担当医師の臨床的コンセンサス及び血小板減少症を伴う成人慢性肝疾患患者を対象とした他のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬の試験（ELEVATE 試験）の公表文献に基づいて 18%と予測した。群間差の仮定は、202 試験で確認された血小板数の変化、並びに同試験及びその他のア

バトロンボパグ臨床試験のデータを用いた用量反応モデリングに基づき設定した。当初設定した目標被験者数での検出力は 99%超であった。

米国食品医薬品局（FDA）と合意した内容（FDA 議事録、2016 年 11 月 16 日付）に沿って、2 つの第 3 相試験の目標被験者数は、いずれの試験でも 300 名から 200 名に減らすこととなった。この変更は、盲検下安全性データレビューで注目すべき有害事象（AESI）の発現頻度が低いことが確認され、目標被験者数を減らしても主要評価項目の検定で依然として 90%を超える検出力を確保できることに基づくものであった。ベースラインの血小板数別の各コホート内で、ランダム割付けされる被験者数を 100 名（アバトロンボパグ群 67 名、プラセボ群 33 名）に減らしても、プラセボ群のレスポンダーの割合を 18%、アバトロンボパグ群とプラセボ群のレスポンダーの割合の群間差（絶対値）を 35%と仮定したときの検出力は依然として 90%を超えていた（Fisher の正確確率検定、両側 α=0.05）。

### 2.7.3.2　個々の試験の結果の概要

#### 2.7.3.2.1　202 試験

202 試験は、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アバトロンボパグを投与したときの有効性及び安全性を評価し、至適用法・用量を探索的に検討したランダム化、二重盲検、プラセボ対照、POC 試験であった。2 つのコホートから成り、コホート A には 1G 製剤、コホート B には吸収及びバイオアベイラビリティを改善した 2G 製剤を使用した。

コホート A では被験者を 4 群に 1：1：1：1 の比でランダム割付けし、アバトロンボパグ（1G 製剤）をローディングドーズ（100 mg、Day 1）後 Day 2～7 に 3 用量のアバトロンボパグ（20 mg、40 mg、80 mg）のいずれかを投与するか、又は対応するプラセボを投与した。コホート B では被験者を 3 群に 1 : 1 : 1 の比でランダム割付けし、アバトロンボパグ（2G 製剤）をローディングドーズ（80 mg、Day 1）後に 2 用量のアバトロンボパグ（Day 2～7 に 10 mg 又は Day 2～4 に 20 mg）のいずれかを投与するか、又は対応するプラセボを投与した。治験薬は食事と関係なく 1 日 1 回投与し、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。

計 130 名をランダム割付けした。コホート A では 67 名をランダム割付けし、51 名にアバトロンボパグ、16 名にプラセボを投与した。コホート B では 63 名をランダム割付けし、42 名にアバトロンボパグ、21 名にプラセボを投与した。治験薬を投与した全ての被験者が ITT 集団に含まれた。

202 試験の有効性の主要評価項目は、Day 4～8 に少なくとも 1 回、血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合とした。主要評価項目の解析では、コホート A 及びコホート B でアバトロンボパグが投与された全ての被験者を併合して、2 つのコホートでプラセボが投与された被験者を併合した群と比較した。併合アバトロンボパグ群のレスポンダーの割合（48.4%、45/93 名）は併合プラセボ群（8.1%、3/37 名）より高く、その群間差（40.3%）は顕著に有意であった（P<0.0001、Fisher の正確確率検定）。また、

コホート B で個々のアバトロンボパグ群とプラセボ群を比較した結果、コホート B に限定した比較でも、アバトロンボパグ群のレスポンダーの割合はプラセボ群（9.5%、2/21 名）よりも有意に高かった［アバトロンボパグ 20 mg 群：52.4%（11/21 名、P=0.0063、Fisher の正確確率検定）、アバトロンボパグ 10 mg 群：42.9%（9/21 名、P=0.0325、Fisher の正確確率検定）］。

2G 製剤のバイオアベイラビリティは 1G 製剤よりも 67%高かった。Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）の発現割合は、プラセボ群とアバトロンボパグ群で明らかな傾向はみられず、比較的よくみられた有害事象や重篤な有害事象の発現状況は、対象疾患の患者集団でみられるものと一貫していた。

#### 2.7.3.2.2　204 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有効性及び安全性を評価し、至適用量を探索的に検討した第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。ベースラインの血小板数に基づいて、被験者を 2 つのコホートに分けた。ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）では、アバトロンボパグ 20 mg、40 mg、60 mg、又はプラセボを投与する群に 1：1：3：1 の比でランダム割付けした。ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）では、アバトロンボパグ 20 mg、40 mg、又はプラセボを投与する群に 1 : 2 : 2 の比でランダム割付けした。治験薬は 1 日 1 回、5 日間食後に投与した。

計 39 名（血小板数が低いコホート：19 名、高いコホート：20 名）の被験者をランダム割付けし、28 名にアバトロンボパグ、11 名にプラセボを投与した。治験薬を投与した全ての被験者を FAS に含めた。

有効性の主要評価項目である、待機的処置日［Day 10（+3)）の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合は、プラセボ群では 9.1%（1/11 名）、アバトロンボパグ 20 mg 群では 28.6%（2/7 名）、40 mg 群では 63.6%（7/11 名）、60 mg 群では 40.0%（4/ 10 名）であった。レスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群と 60 mg 群でプラセボ群より有意に高かった（それぞれ、P=0.004 及び P=0.024、Shirley-Williams 検定）。

有害事象の発現割合及び比較的よくみられた有害事象について、プラセボ群とアバトロンボパグ群の間で明らかな傾向はみられなかった。全体として、アバトロンボパグ（20 mg、40 mg、60 mg）は、血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者で安全であり、良好な忍容性が認められた。

#### 2.7.3.2.3　310 試験

310 試験は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として、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について、アバトロンボパグ（ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 未満の患者では 60 mg、ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の患者では 40 mg）のプラセボに対する優越性を検証した第 3 相、ランダム化、

二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者をベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）又は高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）のいずれかに分け、コホートごとに予定する待機的処置の出血リスク（低・中・高）及び肝細胞癌の有無により層別し、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。

本試験には 231 名の被験者を組み入れ、138 名がベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）、93 名が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）となった。アバトロンボパグ群及びプラセボ群にランダム割付けされた被験者はそれぞれ 149 名及び 82 名であり、ランダム割付けされた全ての被験者を FAS に含めた。

有効性の主要評価項目である血小板輸血及び止血処置を回避した被験者（レスポンダー）の割合は、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では、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ 60 mg 群（65.6%、59/90 名）の方がプラセボ群（22.9%、11/48 名）より高く、その群間差（42.6%）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）。ベースラインの血小板数が高いコホートでも同様に、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ 40 mg 群（88.1%、52/59 名）の方がプラセボ群（38.2%、13/34 名）より高く、その群間差（49.9%）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）。

全体的な安全性プロファイルは、アバトロンボパグ群とプラセボ群で同様であった。有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり、アバトロンボパグ60 mg群と40 mg群でも同程度であった。

#### 2.7.3.2.4 311 試験

311 試験は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として、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について、アバトロンボパグ（ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 未満の患者では 60 mg、ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の患者では 40 mg）のプラセボに対する優越性を検証した第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験であった。被験者をベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）又は高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）のいずれかに分け、コホートごとに予定する待機的処置の出血リスク（低・中・高）及び肝細胞癌の有無により層別し、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。

本試験には 204 名の被験者を組み入れ、113 名がベースラインの血小板数が低いコホート、91 名が高いコホートとなった。アバトロンボパグ群及びプラセボ群にランダム割付けされた被験者はそれぞれ 128 名及び 76 名であり、ランダム割付けされた全ての被験者を FAS に含めた。本試験には日本人被験者が 50 名ランダム割付けされ、全員が FAS に含まれた。

有効性の主要評価項目である血小板輸血及び止血処置を回避した被験者（レスポンダー）の割合は、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では、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ 60 mg 群（68.6%、47/70 名）の方がプラセボ群（34.9%、15/43 名）より高く、その群間差（33.7%）は、顕著に有意であった（P=0.0006、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。ベースラインの血小板数が高いコホートでも同様に、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ 40 mg 群（87.9%、51/58 名）の方がプラセボ群（33.3%、11/33 名）より高く、その群間差（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）。

アバトロンボパグの全体的な安全性プロファイルはプラセボと類似しており、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治療薬として、アバトロンボパグの良好な忍容性が示された。

### 2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

#### 2.7.3.3.1　試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1　被験者の内訳

###### 2.7.3.3.1.1.1　主要な試験

**(1)　310 試験**

310 試験には 231 名の被験者をランダム割付けした。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）となった（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。全体として、試験を中止した被験者の割合は、アバトロンボパグ群［4.8%（7 名）］の方がプラセボ群［2.5%（2 名）］より高かった。アバトロンボパグ群でみられた中止理由は、同意の撤回、他の理由、有害事象、及び被験者都合であった。

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%）］［Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 6］。

表 2.7.3-7　310 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（ランダム割付けした全ての被験者）

| | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40mg | Placebo | Avatrombopag |
| Randomized, n | 48 | 90 | 34 | 59 | 82 | 149 |
| Not treated, n (%) | 0 | 1 (1.1) | 2 (5.9) | 1 (1.7) | 2 (2.4) | 2 (1.3) |
| Treated, n (%) | 48 (100) | 89 (98.9) | 32 (94.1) | 58 (98.3) | 80 (97.6) | 147 (98.7) |
| Completed the study, n (%) | 46 (95.8) | 85 (95.5) | 32 (100) | 55 (94.8) | 78 (97.5) | 140 (95.2) |
| Discontinued from the study, n (%) | 2 (4.2) | 4 (4.5) | 0 | 3 (5.2) | 2 (2.5) | 7 (4.8) |
| Primary reason(s) for discontinuation[a], n (%) | 2 (4.2) | 4 (4.5) | 0 | 3 (5.2) | 2 (2.5) | 7 (4.8) |
| Adverse event[b] | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| Lost to follow-up | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Subject choice | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| Inadequate therapeutic effect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal of consent | 1 (2.1) | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.3) | 3 (2.0) |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 (1.4) |

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group. CRF = case report form, n = number of subjects in specified group.

a) As reported on the Subject Disposition CRF.

b) Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 5

### (2)　311 試験

#### 全体集団

311 試験には 204 名の被験者をランダム割付けした。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）となった（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。全体として、試験を中止した被験者の割合は、プラセボ群［10.5%（8 名）］の方がアバトロンボパグ群［3.9%（5 名）］より高かった。よくみられた中止理由は、追跡不能、同意の撤回、及び被験者都合であった。

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%）］［Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 6］。

#### 日本人部分集団

311 試験には日本人被験者 50 名がランダム割付けされた。内訳は、併合アバトロンボパグ群 33 名、併合プラセボ群 17 名であった。コホート別では、31 名（62.0%）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 : 21 名、プラセボ群 : 10 名）、19 名（38.0%）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）となった。ランダム割付けされた 50 名全員に治験薬が投与され、全被験者が試験を完了した。ランダム割付けされた日本人被験者全員が FAS に含められた［Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.1.1.2.1, Table 14.1.3.1］。

表 2.7.3-8　311 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（ランダム割付けした全ての被験者）

| | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag |
| Randomized, n | 43 | 70 | 33 | 58 | 76 | 128 |
| Not treated, n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Treated, n (%) | 43 (100) | 70 (100) | 33 (100) | 58 (100) | 76 (100) | 128 (100) |
| Completed the study, n (%) | 37 (86.0) | 68 (97.1) | 31 (93.9) | 55 (94.8) | 68 (89.5) | 123 (96.1) |
| Discontinued from the study, n (%) | 6 (14.0) | 2 (2.9) | 2 (6.1) | 3 (5.2) | 8 (10.5) | 5 (3.9) |
| Primary reason(s) for discontinuation[a], n (%) | 6 (14.0) | 2 (2.9) | 2 (6.1) | 3 (5.2) | 8 (10.5) | 5 (3.9) |
| Adverse event[b] | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Lost to follow-up | 3 (7.0) | 0 | 1 (3.0) | 1 (1.7) | 4 (5.3) | 1 (0.8) |
| Subject choice | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.6) |
| Inadequate therapeutic effect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Withdrawal of consent | 3 (7.0) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 3 (3.9) | 1 (0.8) |
| Pregnancy | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Study terminated by sponsor | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group. CRF = case report form, n = number of subjects in specified group.

a) As reported on the Subject Disposition CRF.

b) Corresponding adverse event(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.

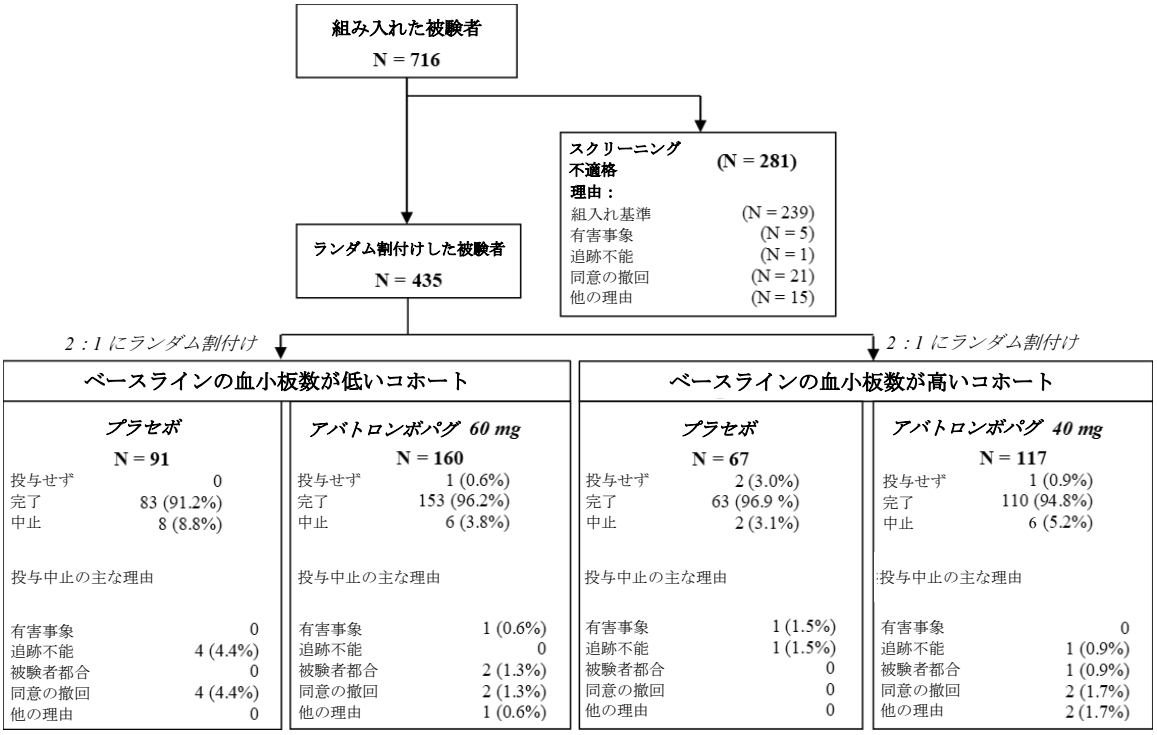
Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 5

### (3)　併合解析

併合した FAS には、2 つの主要な第 3 相試験でランダム割付けされた被験者 435 名（310 試験の 231 名及び 311 試験の 204 名）が含められた。各試験の被験者を、ベースラインの血小板数に応じて、低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）と高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）の 2 つのコホートに分けた。ベースラインの血小板数が低いコホートには、アバトロンボパグ 60 mg 群に割り付けられた 160 名及びプラセボ群に割り付けられた 91 名が含まれ、高いコホートには、アバトロンボパグ 40 mg 群に割り付けられた 117 名及びプラセボ群に割り付けられた 67 名が含まれた。合計すると、併合アバトロンボパグ群（アバトロンボパグ 40 mg 又は 60 mg が投与された被験者）は 277 名、併合プラセボ群は 158 名であった（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。よくみられた中止理由は、同意の撤回、追跡不能、被験者都合、及び他の理由であった［Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 1.2］。ベースラインの血小板数が高いコホートのプラセボ群の 1 名（被験者#37011007）は、全ての治験薬の投与が終了した後に、治験薬と関連のない死亡に至った有害事象が発現したため試験が中止された。

図 2.7.3-3　310 試験及び 311 試験：被験者の内訳及び試験中止の理由－併合データ（ランダム割付けした全ての被験者）




治療効果不十分又は妊娠により試験を中止した被験者はいなかった。
N=群内の総被験者数
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 13

### 2.7.3.3.1.1.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

202 試験には 130 名の被験者をランダム割付けした。このうち、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（1 名は被験者都合、3 名は管理上／他の理由による）。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（1 名は追跡不能、1 名は被験者都合）。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（1 名は有害事象、1 名は管理上／他の理由による）。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［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 4～Table 6］。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［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 7］。

(2)　204 試験

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（$40\times10^9$/L 未満）に、51.3%（20 名）は高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）に含められた。血小板数が低いコホートでは、ランダム割付けした被験者全員にアバトロンボパグ（20 mg：3 名、40 mg：3 名、60 mg：10 名）又はプラセボ（3 名）が投与された。血小板数が高いコホートでも、ランダム割付けされた被験者全員にアバトロンボパグ（20 mg：4 名、40 mg：8 名）又はプラセボ（8 名）が投与された。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［Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 8～Table 9］。

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びその他の基準値の特性

2.7.3.3.1.2.1　主要な試験

(1)　310 試験

310 試験の被験者の人口統計学的特性及びその他の基準値を表 2.7.3-9 に要約する。

全体として、ベースラインの背景因子はアバトロンボパグ群とプラセボ群の間で均衡がとれており、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。集団全体の平均年齢［標準偏差（SD）］は 56.3（10.1）歳であり、女性［31.6%（73 名）］よりも男性［68.4%（158 名）］の比率が高く、ベースラインの血小板数別の両コホートでアバトロンボパグ群とプラセボ群間に差はみられなかった。人種に関するデータが得られた被験者（n=225）の過半数は白人であり［56.9%（128 名）］、次いで韓国人［19.1%（43 名）］、中国人［10.7%（24 名）］、その他のアジア人［9.8%（22 名）］の順であった。

ベースラインの血小板数の平均値は、ベースラインの血小板数が低いコホートでは、アバトロンボパグ群とプラセボ群でそれぞれ $31.1\times10^9$/L、$30.7\times10^9$/L と同程度であった。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでもそれぞれ $44.3\times10^9$/L、$44.9\times10^9$/L と同程度であった。

病因に関するデータが得られた被験者（n=228）で最も多かった病因は慢性ウイルス性肝炎［62.7%（143 名）］であり、次いで他の慢性肝疾患［16.7%（38 名）］、アルコール性肝疾患［14.5%（33 名）］の順であった。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［42.1%（96 名）］。肝細胞癌は全体で大半の被験者が「なし」であり［75.5%（173 名）］、肝細胞癌「あり」の被験者では BCLC 病期分類のグレード A が最も多かった［13.1%（30 名）］。

表 2.7.3-9 310 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Total | | Combined Total (N=231) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) | Placebo (N=82) | Avatrombopag (N=149) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 48 | 90 | 34 | 59 | 82 | 149 | 231 |
| Mean (SD) | 55.1 (11.02) | 55.6 (9.12) | 57.8 (11.05) | 57.5 (10.06) | 56.2 (11.04) | 56.4 (9.51) | 56.3 (10.06) |
| Median | 55.0 | 57.0 | 59.0 | 58.0 | 56.5 | 57.0 | 57.0 |
| Min, Max | 25, 76 | 29, 78 | 30, 76 | 19, 77 | 25, 76 | 19, 78 | 19, 78 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 Years | 41 (85.4) | 77 (85.6) | 24 (70.6) | 44 (74.6) | 65 (79.3) | 121 (81.2) | 186 (80.5) |
| ≥65 to <75 Years | 6 (12.5) | 12 (13.3) | 8 (23.5) | 14 (23.7) | 14 (17.1) | 26 (17.4) | 40 (17.3) |
| ≥75 Years | 1 (2.1) | 1 (1.1) | 2 (5.9) | 1 (1.7) | 3 (3.7) | 2 (1.3) | 5 (2.2) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 32 (66.7) | 65 (72.2) | 24 (70.6) | 37 (62.7) | 56 (68.3) | 102 (68.5) | 158 (68.4) |
| Female | 16 (33.3) | 25 (27.8) | 10 (29.4) | 22 (37.3) | 26 (31.7) | 47 (31.5) | 73 (31.6) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 10 (21.3) | 10 (11.5) | 3 (8.8) | 7 (12.1) | 13 (16.0) | 17 (11.7) | 30 (13.3) |
| Not Hispanic or Latino | 37 (78.7) | 77 (88.5) | 31 (91.2) | 51 (87.9) | 68 (84.0) | 128 (88.3) | 196 (86.7) |
| Missing | 1 | 3 | 0 | 1 | 1 | 4 | 5 |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 28 (58.3) | 50 (58.1) | 19 (55.9) | 31 (54.4) | 47 (57.3) | 81 (56.6) | 128 (56.9) |
| Black or African American | 0 | 3 (3.5) | 0 | 2 (3.5) | 0 | 5 (3.5) | 5 (2.2) |
| Japanese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chinese | 4 (8.3) | 7 (8.1) | 4 (11.8) | 9 (15.8) | 8 (9.8) | 16 (11.2) | 24 (10.7) |
| Korean | 7 (14.6) | 16 (18.6) | 8 (23.5) | 12 (21.1) | 15 (18.3) | 28 (19.6) | 43 (19.1) |
| Other Asian | 7 (14.6) | 9 (10.5) | 3 (8.8) | 3 (5.3) | 10 (12.2) | 12 (8.4) | 22 (9.8) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 2 (4.2) | 1 (1.2) | 0 | 0 | 2 (2.4) | 1 (0.7) | 3 (1.3) |
| Missing | 0 | 4 | 0 | 2 | 0 | 6 | 6 |
| **Region, n (%)** | | | | | | | |
| North America | 10 (20.8) | 21 (23.3) | 6 (17.6) | 10 (16.9) | 16 (19.5) | 31 (20.8) | 47 (20.3) |
| Europe | 18 (37.5) | 31 (34.4) | 12 (35.3) | 24 (40.7) | 30 (36.6) | 55 (36.9) | 85 (36.8) |
| East Asia | 17 (35.4) | 30 (33.3) | 15 (44.1) | 24 (40.7) | 32 (39.0) | 54 (36.2) | 86 (37.2) |
| Rest of World | 3 (6.3) | 8 (8.9) | 1 (2.9) | 1 (1.7) | 4 (4.9) | 9 (6.0) | 13 (5.6) |
| **Baseline platelet count (×10⁹/L)** | | | | | | | |
| n | 48 | 89 | 34 | 58 | 82 | 147 | 229 |
| Mean (SD) | 30.7 (7.12) | 31.1 (7.30) | 44.9 (3.11) | 44.3 (2.76) | 36.6 (9.10) | 36.3 (8.76) | 36.4 (8.87) |
| Median | 32.3 | 33.0 | 44.3 | 44.0 | 37.5 | 38.0 | 38.0 |
| Min, Max | 11.5, 44.5 | 10, 40 | 40.5, 50.5 | 40, 49.5 | 11.5, 50.5 | 10, 49.5 | 10, 50.5 |

表 2.7.3-9 310 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Total | | Combined Total (N=231) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) | Placebo (N=82) | Avatrombopag (N=149) | |
| **HCC Status, n (%)** | | | | | | | |
| Yes | 11 (22.9) | 21 (23.6) | 7 (20.6) | 17 (29.3) | 18 (22.0) | 38 (25.9) | 56 (24.5) |
| BCLC Grade 0 | 0 | 3 (3.4) | 1 (2.9) | 1 (1.7) | 1 (1.2) | 4 (2.7) | 5 (2.2) |
| BCLC Grade A | 4 (8.3) | 13 (14.6) | 3 (8.8) | 10 (17.2) | 7 (8.5) | 23 (15.6) | 30 (13.1) |
| BCLC Grade B | 7 (14.6) | 5 (5.6) | 3 (8.8) | 6 (10.3) | 10 (12.2) | 11 (7.5) | 21 (9.2) |
| BCLC Grade C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BCLC Grade D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 37 (77.1) | 68 (76.4) | 27 (79.4) | 41 (70.7) | 64 (78.0) | 109 (74.1) | 173 (75.5) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| **MELD category, n (%)** | | | | | | | |
| <10 | 19 (39.6) | 31 (34.8) | 15 (44.1) | 19 (32.8) | 34 (41.5) | 50 (34.0) | 84 (36.7) |
| ≥10 to ≤14 | 20 (41.7) | 44 (49.4) | 16 (47.1) | 28 (48.3) | 36 (43.9) | 72 (49.0) | 108 (47.2) |
| >14 | 9 (18.8) | 14 (15.7) | 3 (8.8) | 11 (19.0) | 12 (14.6) | 25 (17.0) | 37 (16.2) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade, n (%)** | | | | | | | |
| A | 30 (62.5) | 49 (55.1) | 20 (60.6) | 31 (53.4) | 50 (61.7) | 80 (54.4) | 130 (57.0) |
| B | 17 (35.4) | 38 (42.7) | 12 (36.4) | 22 (37.9) | 29 (35.8) | 60 (40.8) | 89 (39.0) |
| C | 1 (2.1) | 2 (2.2) | 1 (3.0) | 5 (8.6) | 2 (2.5) | 7 (4.8) | 9 (3.9) |
| Missing | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 3 |
| **Portal vein flow rate (cm/s)** | | | | | | | |
| n | 46 | 87 | 33 | 57 | 79 | 144 | 223 |
| Mean (SD) | 18.6 (5.74) | 19.0 (7.08) | 20.5 (9.83) | 20.8 (7.77) | 19.4 (7.72) | 19.7 (7.39) | 19.6 (7.49) |
| Median | 18.5 | 16.7 | 18.5 | 20.0 | 18.5 | 18.2 | 18.4 |
| Min, Max | 7.7, 33 | 10, 42 | 10.6, 55.8 | 10.2, 50.9 | 7.7, 55.8 | 10, 50.9 | 7.7, 55.8 |
| **Disease etiology, n (%)** | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 7 (14.6) | 13 (14.6) | 2 (5.9) | 11 (19.3) | 9 (11.0) | 24 (16.4) | 33 (14.5) |
| Chronic viral hepatitis | 30 (62.5) | 50 (56.2) | 27 (79.4) | 36 (63.2) | 57 (69.5) | 86 (58.9) | 143 (62.7) |
| B | 10 (20.8) | 14 (15.7) | 8 (23.5) | 14 (24.6) | 18 (22.0) | 28 (19.2) | 46 (20.2) |
| C | 20 (41.7) | 36 (40.4) | 19 (55.9) | 21 (36.8) | 39 (47.6) | 57 (39.0) | 96 (42.1) |
| B and C | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 4 (8.3) | 6 (6.7) | 0 | 4 (7.0) | 4 (4.9) | 10 (6.8) | 14 (6.1) |
| Other | 7 (14.6) | 20 (22.5) | 5 (14.7) | 6 (10.5) | 12 (14.6) | 26 (17.8) | 38 (16.7) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |

Percentages were based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Categorical Baseline platelet count was based on the average of the local Baseline platelet count collected from eCRF.
BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, CRF = case report form, eCRF = electronic CRF, HCC = hepatocellular carcinoma, Max = maximum, MELD = Model for End-Stage Liver Disease, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.

a) Age was calculated at Date of Informed Consent.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 8

### (2)　311 試験

#### 全体集団

311 試験の被験者の人口統計学的特性及びその他の基準値を表 2.7.3-10 に要約する。

全体として、ベースラインの背景因子はアバトロンボパグ群とプラセボ群の間で均衡がとれており、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。集団全体の平均年齢（SD）は 58.2（12.2）歳であり、女性［37.7%（77 名）］よりも男性［62.3%（127 名）］の比率が高く、ベースラインの血小板数別の両コホートでアバトロンボパグ群とプラセボ群の間に差はみられなかった。人種に関するデータが得られた被験者（n=203）の過半数は白人であり［64.5%（131 名）］、次いで日本人［24.6%（50 名）］が多かった。

ベースラインの血小板数の平均値は、ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）では、アバトロンボパグ群とプラセボ群でそれぞれ $32.7\times10^9$/L、$32.5\times10^9$/L と同程度であった。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でもそれぞれ $44.3\times10^9$/L、$44.5\times10^9$/L と同程度であった。

病因として最も多かったのは慢性ウイルス性肝炎［52.5%（107 名）］であり、次いで他の慢性肝疾患［20.1%（41 名）］、アルコール性肝疾患［14.7%（30 名）］の順であった。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［43.6%（89 名）］。肝細胞癌は全体で大半の被験者が「なし」であり［70.1%（143 名）］、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［いずれも 13.2%（27 名）］。

表 2.7.3-10 311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Total | | Combined Total (N=204) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=128) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 58 | 76 | 128 | 204 |
| Mean (SD) | 57.3 (11.98) | 58.6 (14.18) | 59.2 (10.31) | 57.9 (11.11) | 58.1 (11.25) | 58.3 (12.83) | 58.2 (12.24) |
| Median | 58.0 | 61.5 | 60.0 | 59.0 | 59.0 | 59.0 | 59.0 |
| Min, Max | 27, 77 | 20, 86 | 39, 81 | 29, 77 | 27, 81 | 20, 86 | 20, 86 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 Years | 30 (69.8) | 45 (64.3) | 23 (69.7) | 43 (74.1) | 53 (69.7) | 88 (68.8) | 141 (69.1) |
| ≥65 to <75 Years | 11 (25.6) | 18 (25.7) | 7 (21.2) | 12 (20.7) | 18 (23.7) | 30 (23.4) | 48 (23.5) |
| ≥75 Years | 2 (4.7) | 7 (10.0) | 3 (9.1) | 3 (5.2) | 5 (6.6) | 10 (7.8) | 15 (7.4) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 27 (62.8) | 50 (71.4) | 17 (51.5) | 33 (56.9) | 44 (57.9) | 83 (64.8) | 127 (62.3) |
| Female | 16 (37.2) | 20 (28.6) | 16 (48.5) | 25 (43.1) | 32 (42.1) | 45 (35.2) | 77 (37.7) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 12 (29.3) | 11 (16.4) | 7 (21.9) | 15 (26.3) | 19 (26.0) | 26 (21.0) | 45 (22.8) |
| Not Hispanic or Latino | 29 (70.7) | 56 (83.6) | 25 (78.1) | 42 (73.7) | 54 (74.0) | 98 (79.0) | 152 (77.2) |
| Missing | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 | 4 | 7 |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 27 (62.8) | 40 (57.1) | 24 (75.0) | 40 (69.0) | 51 (68.0) | 80 (62.5) | 131 (64.5) |
| Black or African American | 2 (4.7) | 2 (2.9) | 0 | 2 (3.4) | 2 (2.7) | 4 (3.1) | 6 (3.0) |
| Japanese | 10 (23.3) | 21 (30.0) | 7 (21.9) | 12 (20.7) | 17 (22.7) | 33 (25.8) | 50 (24.6) |
| Chinese | 0 | 2 (2.9) | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.3) | 2 (1.6) | 3 (1.5) |
| Korean | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) |
| Other Asian | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 4 (9.3) | 3 (4.3) | 0 | 4 (6.9) | 4 (5.3) | 7 (5.5) | 11 (5.4) |
| Missing | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| **Region, n (%)** | | | | | | | |
| North America | 12 (27.9) | 16 (22.9) | 3 (9.1) | 11 (19.0) | 15 (19.7) | 27 (21.1) | 42 (20.6) |
| Europe | 12 (27.9) | 16 (22.9) | 12 (36.4) | 20 (34.5) | 24 (31.6) | 36 (28.1) | 60 (29.4) |
| East Asia | 10 (23.3) | 23 (32.9) | 8 (24.2) | 12 (20.7) | 18 (23.7) | 35 (27.3) | 53 (26.0) |
| Rest of World | 9 (20.9) | 15 (21.4) | 10 (30.3) | 15 (25.9) | 19 (25.0) | 30 (23.4) | 49 (24.0) |
| **Baseline platelet count (×10⁹/L)** | | | | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 58 | 76 | 128 | 204 |
| Mean (SD) | 32.5 (6.22) | 32.7 (5.24) | 44.5 (3.10) | 44.3 (3.58) | 37.7 (7.83) | 38.0 (7.35) | 37.9 (7.51) |
| Median | 33.5 | 33.5 | 45.0 | 44.3 | 39.0 | 38.8 | 39.0 |
| Min, Max | 12, 39.7 | 18, 39.5 | 36, 49 | 36.5, 50 | 12, 49 | 18, 50 | 12, 50 |

表 2.7.3-10　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Total | | Combined Total (N=204) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=128) | |
| **HCC Status, n (%)** | | | | | | | |
| Yes | 14 (32.6) | 21 (30.0) | 11 (33.3) | 15 (25.9) | 25 (32.9) | 36 (28.1) | 61 (29.9) |
| BCLC Grade 0 | 0 | 3 (4.3) | 0 | 4 (6.9) | 0 | 7 (5.5) | 7 (3.4) |
| BCLC Grade A | 7 (16.3) | 12 (17.1) | 3 (9.1) | 5 (8.6) | 10 (13.2) | 17 (13.3) | 27 (13.2) |
| BCLC Grade B | 7 (16.3) | 6 (8.6) | 8 (24.2) | 6 (10.3) | 15 (19.7) | 12 (9.4) | 27 (13.2) |
| BCLC Grade C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BCLC Grade D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 29 (67.4) | 49 (70.0) | 22 (66.7) | 43 (74.1) | 51 (67.1) | 92 (71.9) | 143 (70.1) |
| **MELD category, n (%)** | | | | | | | |
| <10 | 14 (32.6) | 25 (36.2) | 14 (42.4) | 25 (43.1) | 28 (36.8) | 50 (39.4) | 78 (38.4) |
| ≥10 to ≤14 | 23 (53.5) | 34 (49.3) | 14 (42.4) | 21 (36.2) | 37 (48.7) | 55 (43.3) | 92 (45.3) |
| >14 | 6 (14.0) | 10 (14.5) | 5 (15.2) | 12 (20.7) | 11 (14.5) | 22 (17.3) | 33 (16.3) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade, n (%)** | | | | | | | |
| A | 21 (48.8) | 44 (63.8) | 16 (48.5) | 32 (55.2) | 37 (48.7) | 76 (59.8) | 113 (55.7) |
| B | 21 (48.8) | 20 (29.0) | 12 (36.4) | 22 (37.9) | 33 (43.4) | 42 (33.1) | 75 (36.9) |
| C | 1 (2.3) | 5 (7.2) | 5 (15.2) | 4 (6.9) | 6 (7.9) | 9 (7.1) | 15 (7.4) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| **Portal vein flow rate (cm/s)** | | | | | | | |
| n | 42 | 68 | 33 | 56 | 75 | 124 | 199 |
| Mean (SD) | 19.5 (6.07) | 19.9 (6.86) | 22.4 (7.84) | 19.3 (7.12) | 20.8 (7.00) | 19.7 (6.96) | 20.1 (6.98) |
| Median | 18.2 | 18.5 | 21.9 | 17.6 | 20.3 | 18.1 | 18.5 |
| Min, Max | 10, 36 | 10.1, 37.7 | 10.6, 43.1 | 10.1, 33.5 | 10, 43.1 | 10.1, 37.7 | 10, 43.1 |
| **Disease Etiology, n (%)** | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 7 (16.3) | 12 (17.1) | 5 (15.2) | 6 (10.3) | 12 (15.8) | 18 (14.1) | 30 (14.7) |
| Chronic viral hepatitis | 26 (60.5) | 34 (48.6) | 18 (54.5) | 29 (50.0) | 44 (57.9) | 63 (49.2) | 107 (52.5) |
| B | 6 (14.0) | 4 (5.7) | 3 (9.1) | 2 (3.4) | 9 (11.8) | 6 (4.7) | 15 (7.4) |
| C | 20 (46.5) | 29 (41.4) | 14 (42.4) | 26 (44.8) | 34 (44.7) | 55 (43.0) | 89 (43.6) |
| B and C | 0 | 1 (1.4) | 1 (3.0) | 1 (1.7) | 1 (1.3) | 2 (1.6) | 3 (1.5) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 5 (11.6) | 10 (14.3) | 5 (15.2) | 6 (10.3) | 10 (13.2) | 16 (12.5) | 26 (12.7) |
| Other | 5 (11.6) | 14 (20.0) | 5 (15.2) | 17 (29.3) | 10 (13.2) | 31 (24.2) | 41 (20.1) |

Percentages were based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Categorical Baseline platelet count was based on the average of the local Baseline platelet count collected from eCRF.
BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, CRF = case report form, eCRF = electronic CRF, HCC = hepatocellular carcinoma, Max = maximum, MELD = Model for End-Stage Liver Disease, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.

a) Age was calculated at Date of Informed Consent.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 15

### 日本人部分集団

表 2.7.3-11 に、311 試験の日本人被験者の人口統計学的特性及びその他の基準値の要約を示す。全体として、日本人部分集団の平均年齢（SD）は 67.7（7.08）歳であり、全体集団よりも約 10 歳高かった。各群の平均年齢は 66.3～68.9 歳の範囲であり、群間差はみられなかった。女性［44.0%（22 名）］よりも男性［56.0%（28 名）］の方がやや多く、全体集団と同様の傾向であった。

慢性肝疾患の病因の内訳は全体集団と日本人部分集団で同様であった。日本人被験者で最も多かったのは慢性ウイルス性肝炎［76.0%（38 名）］であり、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［70.0%（35 名）］。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）］。

表 2.7.3-11　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－日本人部分集団（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <50×10⁹/L | | Combined | | Combined Total (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40mg (N=12) | Placebo (N=17) | Avatrombopag (N=33) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 | 50 |
| Mean (SD) | 67.7 (4.67) | 68.0 (8.07) | 68.9 (3.72) | 66.3 (8.73) | 68.2 (4.22) | 67.4 (8.22) | 67.7 (7.08) |
| Median | 66.5 | 71.0 | 68.0 | 69.0 | 68.0 | 71.0 | 68.0 |
| Min, Max | 61, 76 | 53, 81 | 64, 75 | 50, 77 | 61, 76 | 50, 81 | 50, 81 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| < 65 Years | 2 (20.0) | 7 (33.3) | 1 (14.3) | 5 (41.7) | 3 (17.6) | 12 (36.4) | 15 (30.0) |
| >= 65 to <75 Years | 7 (70.0) | 11 (52.4) | 5 (71.4) | 5 (41.7) | 12 (70.6) | 16 (48.5) | 28 (56.0) |
| >= 75 Years | 1 (10.0) | 3 (14.3) | 1 (14.3) | 2 (16.7) | 2 (11.8) | 5 (15.2) | 7 (14.0) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 7 (70.0) | 13 (61.9) | 2 (28.6) | 6 (50.0) | 9 (52.9) | 19 (57.6) | 28 (56.0) |
| Female | 3 (30.0) | 8 (38.1) | 5 (71.4) | 6 (50.0) | 8 (47.1) | 14 (42.4) | 22 (44.0) |
| **Region, n (%)** | | | | | | | |
| North America | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Europe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| East Asia | 10 (100) | 21 (100) | 7 (100) | 12 (100) | 17 (100) | 33 (100) | 50 (100) |
| Rest of World | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Baseline platelet count (×10⁹/L)** | | | | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 | 50 |
| Mean (SD) | 34.2 (4.28) | 34.1 (4.52) | 45.3 (3.67) | 44.9 (3.72) | 38.7 (6.87) | 38.0 (6.74) | 38.3 (6.72) |
| Median | 34.5 | 35.5 | 45.5 | 44.8 | 38.5 | 37.5 | 38.5 |
| Min, Max | 25, 39 | 22.5, 39.5 | 40.5, 49 | 40, 49.5 | 25, 49 | 22.5, 49.5 | 22.5, 49.5 |
| **Baseline platelet count (×10⁹/L) category, n (%)** | | | | | | | |
| <40 | 10 (100) | 21 (100) | 0 | 0 | 10 (58.8) | 21 (63.6) | 31 (62.0) |
| >=40 to <50 | 0 | 0 | 7 (100) | 12 (100) | 7 (41.2) | 12 (36.4) | 19 (38.0) |
| **HCC Status, n (%)** | | | | | | | |
| Yes | 8 (80.0) | 14 (66.7) | 5 (71.4) | 9 (75.0) | 13 (76.5) | 23 (69.7) | 36 (72.0) |
| BCLC Grade 0 | 0 | 3 (14.3) | 0 | 2 (16.7) | 0 | 5 (15.2) | 5 (10.0) |
| BCLC Grade A | 2 (20.0) | 7 (33.3) | 1 (14.3) | 5 (41.7) | 3 (17.6) | 12 (36.4) | 15 (30.0) |
| BCLC Grade B | 6 (60.0) | 4 (19.0) | 4 (57.1) | 2 (16.7) | 10 (58.8) | 6 (18.2) | 16 (32.0) |
| BCLC Grade C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BCLC Grade D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 2 (20.0) | 7 (33.3) | 2 (28.6) | 3 (25.0) | 4 (23.5) | 10 (30.3) | 14 (28.0) |
| **MELD score** | | | | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 | 50 |
| Mean (SD) | 9.6 (1.51) | 9.1 (1.97) | 7.4 (2.15) | 11.2 (3.66) | 8.7 (2.05) | 9.8 (2.84) | 9.5 (2.64) |
| Median | 9.5 | 9.0 | 6.0 | 10.0 | 9.0 | 9.0 | 9.0 |
| Min, Max | 8, 12 | 6, 13 | 6, 11 | 7, 17 | 6, 12 | 6, 17 | 6, 17 |
| **MELD category, n (%)** | | | | | | | |
| <10 | 5 (50.0) | 13 (61.9) | 5 (71.4) | 6 (50.0) | 10 (58.8) | 19 (57.6) | 29 (58.0) |
| >=10 to <=14 | 5 (50.0) | 8 (38.1) | 2 (28.6) | 3 (25.0) | 7 (41.2) | 11 (33.3) | 18 (36.0) |
| >14 | 0 | 0 | 0 | 3 (25.0) | 0 | 3 (9.1) | 3 (6.0) |

表 2.7.3-11　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－日本人部分集団（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <50×10$^9$/L | | Combined | | Combined Total (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40mg (N=12) | Placebo (N=17) | Avatrombopag (N=33) | |
| **Child-Turcotte-Pugh score** | | | | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 | 50 |
| Mean (SD) | 6.2 (0.92) | 6.0 (0.80) | 6.0 (0.82) | 6.5 (1.45) | 6.1 (0.86) | 6.2 (1.09) | 6.1 (1.01) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5, 8 | 5, 8 | 5, 7 | 5, 10 | 5, 8 | 5, 10 | 5, 10 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade, n (%)** | | | | | | | |
| A | 7 (70.0) | 17 (81.0) | 5 (71.4) | 7 (58.3) | 12 (70.6) | 24 (72.7) | 36 (72.0) |
| B | 3 (30.0) | 4 (19.0) | 2 (28.6) | 4 (33.3) | 5 (29.4) | 8 (24.2) | 13 (26.0) |
| C | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 1 (3.0) | 1 (2.0) |
| **Baseline INR** | | | | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 | 50 |
| Mean (SD) | 1.2 (0.08) | 1.1 (0.11) | 1.1 (0.10) | 1.2 (0.19) | 1.1 (0.10) | 1.1 (0.15) | 1.1 (0.13) |
| Median | 1.2 | 1.1 | 1.0 | 1.1 | 1.1 | 1.1 | 1.1 |
| Min, Max | 1, 1.3 | 1, 1.3 | 1, 1.2 | 1, 1.6 | 1, 1.3 | 1, 1.6 | 1, 1.6 |
| **Baseline INR category, n (%)** | | | | | | | |
| <=1.6 | 10 (100) | 21 (100) | 7 (100) | 12 (100) | 17 (100) | 33 (100) | 50 (100) |
| >1.6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Portal vein flow rate (cm/s)** | | | | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 | 50 |
| Mean (SD) | 15.7 (1.95) | 16.9 (4.55) | 18.9 (4.84) | 15.7 (6.36) | 17.0 (3.67) | 16.4 (5.21) | 16.6 (4.72) |
| Median | 15.7 | 15.7 | 16.2 | 13.6 | 15.8 | 15.1 | 15.7 |
| Min, Max | 12.5, 20.3 | 10.1, 25.2 | 13.8, 26.9 | 10.1, 29.7 | 12.5, 26.9 | 10.1, 29.7 | 10.1, 29.7 |
| **Classification of Renal Function based on Estimated Creatinine Clearance at baseline, n (%)** | | | | | | | |
| Normal (>=90 mL/min) | 2 (20.0) | 5 (25.0) | 2 (28.6) | 3 (27.3) | 4 (23.5) | 8 (25.8) | 12 (25.0) |
| Mild decrease (60-89 mL/min) | 5 (50.0) | 8 (40.0) | 2 (28.6) | 3 (27.3) | 7 (41.2) | 11 (35.5) | 18 (37.5) |
| Moderate decrease (30-59 mL/min) | 3 (30.0) | 6 (30.0) | 3 (42.9) | 5 (45.5) | 6 (35.3) | 11 (35.5) | 17 (35.4) |
| Severe decrease (15-29 mL/min) | 0 | 1 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (2.1) |
| End stage renal disease (<15 mL/min) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |

表 2.7.3-11　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－日本人部分集団（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <50×10$^9$/L | | Combined | | Combined Total (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40mg (N=12) | Placebo (N=17) | Avatrombopag (N=33) | |
| **Disease Etiology, n (%)** | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 3 (30.0) | 5 (23.8) | 0 | 1 (8.3) | 3 (17.6) | 6 (18.2) | 9 (18.0) |
| Chronic viral hepatitis | 7 (70.0) | 16 (76.2) | 6 (85.7) | 9 (75.0) | 13 (76.5) | 25 (75.8) | 38 (76.0) |
| B | 0 | 1 (4.8) | 1 (14.3) | 0 | 1 (5.9) | 1 (3.0) | 2 (4.0) |
| C | 7 (70.0) | 15 (71.4) | 5 (71.4) | 8 (66.7) | 12 (70.6) | 23 (69.7) | 35 (70.0) |
| B and C | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 1 (3.0) | 1 (2.0) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (8.3) | 1 (5.9) | 1 (3.0) | 2 (4.0) |
| Other | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 1 (3.0) | 1 (2.0) |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Categorical baseline platelet count is based on the average of the local baseline platelet count collected from eCRF.
BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, CRF = case report form, eCRF = electronic CRF, HCC = hepatocellular carcinoma, INR = international normalized ratio, Max = maximum, MELD = Model for End-Stage Liver Disease, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.
Source：Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.1.4.1.1

### (3)　併合解析

表 2.7.3-12 に、2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）の FAS を併合した試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の基準値の要約を示す。全体として、ベースラインの背景因子はアバトロンボパグ群とプラセボ群の間で均衡がとれており、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。

併合した第 3 相試験全体の患者（435 名）のうち、ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10$^9$/L 未満）のアバトロンボパグ群又はプラセボ群の患者はそれぞれ 36.8%（160/435 名）、20.9%（91/435 名）、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）のアバトロンボパグ群又はプラセボ群の患者はそれぞれ 26.9%（117/435 名）、15.4%（67/435 名）であった。

併合した第 3 相試験のデータ全体では、FAS の過半数の被験者は男性［65.5%（285 名）］、ヒスパニック・ラテン系以外［82.3%（348 名）］、白人［60.5%（259 名）］、65 歳未満［75.2%（327 名）］であり、アバトロンボパグ群とプラセボ群で同様であった。被験者の平均年齢（SD）は 57.2（11.16）歳であった。地域は欧州［33.3%（145 名）］と東アジア［32.0%（139 名）］が同程度で、北米が 20.5%（89 名）、その他の地域が 14.3%（62 名）であった。年齢、性別、民族、人種、及び地理的地域の分布は、併合した投与群間で概ね均衡がとれていた。

併合した第 3 相試験の FAS 全体のベースラインの血小板数の平均値（SD）は、併合アバトロンボパグ群で $37.1\times10^9$/L（8.16）、併合プラセボ群で $37.1\times10^9$/L（8.51）であり、両投与群で同じであった。ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）では、アバトロンボパグ 60 mg 群で $31.8\times10^9$/L（6.51）、プラセボ群で $31.6\times10^9$/L（6.73）と同程度であり、同様に、ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でも、アバトロンボパグ 40 mg 群で $44.3\times10^9$/L（3.18）、プラセボ群で $44.7\times10^9$/L（3.09）と同程度であった。

表 2.7.3-12　310 試験及び 311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－併合データ（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Total | | Combined Total (N=435) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) | Placebo (N=158) | Avatrombopag (N=277) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 91 | 160 | 67 | 117 | 158 | 277 | 435 |
| Mean (SD) | 56.1 (11.47) | 56.9 (11.66) | 58.5 (10.64) | 57.7 (10.55) | 57.1 (11.15) | 57.3 (11.19) | 57.2 (11.16) |
| Median | 57.0 | 57.0 | 60.0 | 59.0 | 58.0 | 58.0 | 58.0 |
| Min, Max | 25, 77 | 20, 86 | 30, 81 | 19, 77 | 25, 81 | 19, 86 | 19, 86 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 Years | 71 (78.0) | 122 (76.3) | 47 (70.1) | 87 (74.4) | 118 (74.7) | 209 (75.5) | 327 (75.2) |
| ≥65 to <75 Years | 17 (18.7) | 30 (18.8) | 15 (22.4) | 26 (22.2) | 32 (20.3) | 56 (20.2) | 88 (20.2) |
| ≥75 Years | 3 (3.3) | 8 (5.0) | 5 (7.5) | 4 (3.4) | 8 (5.1) | 12 (4.3) | 20 (4.6) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 59 (64.8) | 115 (71.9) | 41 (61.2) | 70 (59.8) | 100 (63.3) | 185 (66.8) | 285 (65.5) |
| Female | 32 (35.2) | 45 (28.1) | 26 (38.8) | 47 (40.2) | 58 (36.7) | 92 (33.2) | 150 (34.5) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 22 (25.0) | 21 (13.6) | 10 (15.2) | 22 (19.1) | 32 (20.8) | 43 (16.0) | 75 (17.7) |
| Not Hispanic or Latino | 66 (75.0) | 133 (86.4) | 56 (84.8) | 93 (80.9) | 122 (79.2) | 226 (84.0) | 348 (82.3) |
| Missing | 3 | 6 | 1 | 2 | 4 | 8 | 12 |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 55 (60.4) | 90 (57.7) | 43 (65.2) | 71 (61.7) | 98 (62.4) | 161 (59.4) | 259 (60.5) |
| Black or African American | 2 (2.2) | 5 (3.2) | 0 | 4 (3.5) | 2 (1.3) | 9 (3.3) | 11 (2.6) |
| Japanese | 10 (11.0) | 21 (13.5) | 7 (10.6) | 12 (10.4) | 17 (10.8) | 33 (12.2) | 50 (11.7) |
| Chinese | 4 (4.4) | 9 (5.8) | 5 (7.6) | 9 (7.8) | 9 (5.7) | 18 (6.6) | 27 (6.3) |
| Korean | 7 (7.7) | 17 (10.9) | 8 (12.1) | 12 (10.4) | 15 (9.6) | 29 (10.7) | 44 (10.3) |
| Other Asian | 7 (7.7) | 10 (6.4) | 3 (4.5) | 3 (2.6) | 10 (6.4) | 13 (4.8) | 23 (5.4) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 6 (6.6) | 4 (2.6) | 0 | 4 (3.5) | 6 (3.8) | 8 (3.0) | 14 (3.3) |
| Missing | 0 | 4 | 1 | 2 | 1 | 6 | 7 |
| **Region, n (%)** | | | | | | | |
| North America | 22 (24.2) | 37 (23.1) | 9 (13.4) | 21 (17.9) | 31 (19.6) | 58 (20.9) | 89 (20.5) |
| Europe | 30 (33.0) | 47 (29.4) | 24 (35.8) | 44 (37.6) | 54 (34.2) | 91 (32.9) | 145 (33.3) |
| East Asia | 27 (29.7) | 53 (33.1) | 23 (34.3) | 36 (30.8) | 50 (31.6) | 89 (32.1) | 139 (32.0) |
| Rest of World | 12 (13.2) | 23 (14.4) | 11 (16.4) | 16 (13.7) | 23 (14.6) | 39 (14.1) | 62 (14.3) |

表 2.7.3-12 310 試験及び 311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－併合データ（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Total | | Combined Total (N=435) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) | Placebo (N=158) | Avatrombopag (N=277) | |
| **Baseline platelet count (×10$^9$/L)** | | | | | | | |
| n | 91 | 159 | 67 | 116 | 158 | 275 | 433 |
| Mean (SD) | 31.6 (6.73) | 31.8 (6.51) | 44.7 (3.09) | 44.3 (3.18) | 37.1 (8.51) | 37.1 (8.16) | 37.1 (8.28) |
| Median | 33.0 | 33.5 | 44.8 | 44.0 | 38.5 | 38.5 | 38.5 |
| Min, Max | 11.5, 44.5 | 10, 40 | 36, 50.5 | 36.5, 50 | 11.5, 50.5 | 10, 50 | 10, 50.5 |
| **Baseline platelet count (×10$^9$/L) category, n (%)** | | | | | | | |
| <40 | 90 (98.9) | 158 (99.4) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 91 (57.6) | 160 (58.2) | 251 (58.0) |
| ≥40 to <50 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 65 (97.0) | 113 (97.4) | 66 (41.8) | 114 (41.5) | 180 (41.6) |
| ≥50 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) | 2 (0.5) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| **HCC Status, n (%)** | | | | | | | |
| Yes | 25 (27.5) | 42 (26.4) | 18 (26.9) | 32 (27.6) | 43 (27.2) | 74 (26.9) | 117 (27.0) |
| BCLC Grade 0 | 0 | 6 (3.8) | 1 (1.5) | 5 (4.3) | 1 (0.6) | 11 (4.0) | 12 (2.8) |
| BCLC Grade A | 11 (12.1) | 25 (15.7) | 6 (9.0) | 15 (12.9) | 17 (10.8) | 40 (14.5) | 57 (13.2) |
| BCLC Grade B | 14 (15.4) | 11 (6.9) | 11 (16.4) | 12 (10.3) | 25 (15.8) | 23 (8.4) | 48 (11.1) |
| BCLC Grade C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BCLC Grade D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 66 (72.5) | 117 (73.6) | 49 (73.1) | 84 (72.4) | 115 (72.8) | 201 (73.1) | 316 (73.0) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 2 |
| **MELD score** | | | | | | | |
| n | 91 | 158 | 67 | 116 | 158 | 274 | 432 |
| Mean (SD) | 11.3 (3.22) | 11.1 (3.29) | 10.5 (3.18) | 11.3 (3.90) | 10.9 (3.22) | 11.2 (3.55) | 11.1 (3.43) |
| Median | 11.0 | 10.5 | 10.0 | 11.0 | 10.5 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 6, 20 | 6, 22 | 6, 19 | 4, 23 | 6, 20 | 4, 23 | 4, 23 |
| **MELD category, n (%)** | | | | | | | |
| <10 | 33 (36.3) | 56 (35.4) | 29 (43.3) | 44 (37.9) | 62 (39.2) | 100 (36.5) | 162 (37.5) |
| ≥10 to ≤14 | 43 (47.3) | 78 (49.4) | 30 (44.8) | 49 (42.2) | 73 (46.2) | 127 (46.4) | 200 (46.3) |
| >14 | 15 (16.5) | 24 (15.2) | 8 (11.9) | 23 (19.8) | 23 (14.6) | 47 (17.2) | 70 (16.2) |
| Missing | 0 | 2 | 0 | 1 | 0 | 3 | 3 |
| **Child-Turcotte-Pugh score** | | | | | | | |
| n | 91 | 158 | 67 | 116 | 158 | 274 | 432 |
| Mean (SD) | 6.5 (1.33) | 6.5 (1.40) | 6.6 (1.56) | 6.7 (1.55) | 6.6 (1.42) | 6.6 (1.46) | 6.6 (1.45) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5, 11 | 5, 11 | 5, 11 | 5, 12 | 5, 11 | 5, 12 | 5, 12 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade, n (%)** | | | | | | | |
| A | 51 (56.0) | 93 (58.9) | 36 (54.5) | 63 (54.3) | 87 (55.4) | 156 (56.9) | 243 (56.4) |
| B | 38 (41.8) | 58 (36.7) | 24 (36.4) | 44 (37.9) | 62 (39.5) | 102 (37.2) | 164 (38.1) |
| C | 2 (2.2) | 7 (4.4) | 6 (9.1) | 9 (7.8) | 8 (5.1) | 16 (5.8) | 24 (5.6) |
| Missing | 0 | 2 | 1 | 1 | 1 | 3 | 4 |

表 2.7.3-12　310 試験及び 311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－併合データ（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Total | | Combined Total (N=435) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) | Placebo (N=158) | Avatrombopag (N=277) | |
| **Baseline INR** | | | | | | | |
| n | 90 | 151 | 62 | 115 | 152 | 266 | 418 |
| Mean (SD) | 1.3 (0.20) | 1.2 (0.19) | 1.2 (0.16) | 1.2 (0.20) | 1.2 (0.19) | 1.2 (0.20) | 1.2 (0.19) |
| Median | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| Min, Max | 1, 2.4 | 1, 2.1 | 1, 1.7 | 1, 2.1 | 1, 2.4 | 1, 2.1 | 1, 2.4 |
| **Baseline INR category, n (%)** | | | | | | | |
| ≤1.6 | 89 (98.9) | 144 (95.4) | 61 (98.4) | 110 (95.7) | 150 (98.7) | 254 (95.5) | 404 (96.7) |
| >1.6 | 1 (1.1) | 7 (4.6) | 1 (1.6) | 5 (4.3) | 2 (1.3) | 12 (4.5) | 14 (3.3) |
| Missing | 1 | 9 | 5 | 2 | 6 | 11 | 17 |
| **Disease Etiology, n (%)** | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 14 (15.4) | 25 (15.7) | 7 (10.4) | 17 (14.8) | 21 (13.3) | 42 (15.3) | 63 (14.6) |
| Chronic viral hepatitis | 56 (61.5) | 84 (52.8) | 45 (67.2) | 65 (56.5) | 101 (63.9) | 149 (54.4) | 250 (57.9) |
| B | 16 (17.6) | 18 (11.3) | 11 (16.4) | 16 (13.9) | 27 (17.1) | 34 (12.4) | 61 (14.1) |
| C | 40 (44.0) | 65 (40.9) | 33 (49.3) | 47 (40.9) | 73 (46.2) | 112 (40.9) | 185 (42.8) |
| B and C | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 1 (0.6) | 3 (1.1) | 4 (0.9) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 9 (9.9) | 16 (10.1) | 5 (7.5) | 10 (8.7) | 14 (8.9) | 26 (9.5) | 40 (9.3) |
| Other | 12 (13.2) | 34 (21.4) | 10 (14.9) | 23 (20.0) | 22 (13.9) | 57 (20.8) | 79 (18.3) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 | 3 |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group. Categorical Baseline platelet count is based on the average of the local Baseline platelet count collected from eCRF.

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, CRF = case report form, eCRF = electronic CRF, HCC = hepatocellular carcinoma, INR = international normalized ratio, Max = maximum, MELD = Model for End-Stage Liver Disease, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 39

### 2.7.3.3.1.2.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

全体として、人口統計学的特性及びその他の基準値［年齢、性別、人種、身長、体重、body mass index（BMI）、及びベースラインの血小板数］の平均値及び分布は、コホート A 及びコホート B の全ての投与群、並びに併合アバトロンボパグ群及び併合プラセボ群で同様であり、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 2.7.3-13）［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.1.5.1a～1c］。

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。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 $40.2\times10^9$/L、併合プラセボ群で $38.6\times10^9$/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）］。

表 2.7.3-13　202 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値：ランダム割付けした全ての被験者（コホート A 及びコホート B の併合）

| Category | Combined Cohort A and Cohort B | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=37) | Avatrombopag Total (N=93) |
| **Age (year)[a]** | | |
| n | 37 | 93 |
| Mean (SD) | 55.0 (6.61) | 54.8 (6.56) |
| Median | 54.0 | 56.0 |
| Min, Max | 44, 72 | 38, 69 |
| **Age group[a], n (%)** | | |
| ≤65 years | 35 (94.6) | 91 (97.8) |
| >65 years | 2 (5.4) | 2 (2.2) |
| **Sex, n (%)** | | |
| Male | 25 (67.6) | 63 (67.7) |
| Female | 12 (32.4) | 30 (32.3) |
| **Race, n (%)** | | |
| White | 33 (89.2) | 80 (86.0) |
| Black or African-American | 2 (5.4) | 6 (6.5) |
| Asian | 2 (5.4) | 3 (3.2) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 |
| Other | 0 | 4 (4.3) |
| **Ethnicity, n (%)** | | |
| Hispanic or Latino | 9 (24.3) | 30 (32.3) |
| Not Hispanic or Latino | 28 (75.7) | 63 (67.7) |
| **Baseline MELD Score** | | |
| n | 37 | 93 |
| Mean (SD) | 12.6 (3.41) | 12.7 (3.36) |
| Median | 13.0 | 13.0 |
| Min, Max | 5, 21 | 7, 21 |
| **Baseline CTP Score** | | |
| n | 37 | 92 |
| Mean (SD) | 7.1 (1.60) | 7.3 (1.90) |
| Median | 7.0 | 7.0 |
| Min, Max | 5, 10 | 5, 12 |
| **Baseline CTP Grade, n (%)** | | |
| A | 15 (40.5) | 37 (39.8) |
| B | 18 (48.6) | 40 (43.0) |
| C | 4 (10.8) | 15 (16.1) |
| **History of Hepatocellular Carcinoma, n (%)** | | |
| Yes | 3 (8.1) | 19 (20.4) |
| No | 34 (91.9) | 74 (79.6) |
| Met Milan Criteria, n (%)[b] | | |
| Yes | 3 (100) | 14 (73.7) |
| No | 0 | 5 (26.3) |

表 2.7.3-13　202 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値：ランダム割付けした全ての被験者（コホート A 及びコホート B の併合）（続き）

| Category | Combined Cohort A and Cohort B | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=37) | Avatrombopag Total (N=93) |
| **Baseline Local Platelet Count ($\times 10^9$/L)** | | |
| n | 37 | 93 |
| Mean (SD) | 38.6 (8.49) | 40.2 (12.12) |
| Median | 38.0 | 42.0 |
| Min, Max | 18, 55 | 18, 107 |
| **Baseline Local Platelet Count Category, n (%)** | | |
| $\leq 50\times 10^9$/L | 34 (91.9) | 80 (86.0) |
| $>50\times 10^9$/L | 3 (8.1) | 13 (14.0) |
| **Disease Etiology, n (%)** | | |
| Chronic Viral Hepatitis | 30 (81.1) | 73 (78.5) |
| Alcoholic liver disease | 2 (5.4) | 4 (4.3) |
| Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) | 5 (13.5) | 16 (17.2) |

CTP = Child-Turcotte-Pugh, Max = maximum, MELD = Model for End-stage Liver Disease, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.

a) Age was calculated from the date of birth to the date of informed consent.

b) For “met Milan Criteria”, the percentages were based on the number of subjects with non-missing values in the relevant treatment group with history of hepatocellular carcinoma.　Other percentages were based on the total number of subjects with non-missing values in the relevant treatment group.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 8

### (2)　204 試験

204 試験の人口統計学的特性及びその他の基準値の要約を表 2.7.3-14 に示す。平均年齢（SD）は、併合アバトロンボパグ群で 63.7（8.32）歳（範囲：46～80 歳）、プラセボ群で 71.1（8.49）歳（範囲：55～83 歳）であった。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。

表 2.7.3-14　204 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）

| Category | Placebo (N=11) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=39) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) | 40 mg (N=11) | 60 mg (N=10) | Total (N=28) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | |
| Mean (SD) | 71.1 (8.49) | 64.6 (8.42) | 64.6 (9.59) | 62.1 (7.32) | 63.7 (8.32) | 65.8 (8.92) |
| Median | 71.0 | 65.0 | 66.0 | 60.0 | 64.5 | 65.0 |
| Min, Max | 55, 83 | 49, 78 | 46, 80 | 54, 75 | 46, 80 | 46, 83 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | |
| <65 years | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 5 (45.5) | 7 (70.0) | 14 (50.0) | 17 (43.6) |
| >=65 years | 8 (72.7) | 5 (71.4) | 6 (54.5) | 3 (30.0) | 14 (50.0) | 22 (56.4) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | |
| Male | 7 (63.6) | 6 (85.7) | 6 (54.5) | 7 (70.0) | 19 (67.9) | 26 (66.7) |
| Female | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 5 (45.5) | 3 (30.0) | 9 (32.1) | 13 (33.3) |
| **Race, n (%)** | | | | | | |
| Japanese | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) | 39 (100.0) |
| **Baseline platelet count ($\times 10^9$/L) Category, n (%)** | | | | | | |
| <40 | 3 (27.3) | 3 (42.9) | 3 (27.3) | 10 (100.0) | 16 (57.1) | 19 (48.7) |
| >=40 to <50 | 8 (72.7) | 4 (57.1) | 8 (72.7) | 0 (0.0) | 12 (42.9) | 20 (51.3) |
| **HCC status** | | | | | | |
| Yes | 6 (54.5) | 6 (85.7) | 4 (36.4) | 2 (20.0) | 12 (42.9) | 18 (46.2) |
| BCLC Stage 0 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (10.7) | 4 (10.3) |
| BCLC Stage A | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 5 (17.9) | 7 (17.9) |
| BCLC Stage B | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 4 (14.3) | 7 (17.9) |
| BCLC Stage C | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| BCLC Stage D | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| No | 5 (45.5) | 1 (14.3) | 7 (63.6) | 8 (80.0) | 16 (57.1) | 21 (53.8) |
| **MELD score** | | | | | | |
| Mean (SD) | 10.4 (2.66) | 10.0 (2.16) | 10.5 (1.04) | 10.5 (2.07) | 10.4 (1.71) | 10.4 (1.98) |
| Median | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 10.5 | 10.5 | 10.0 |
| Min, Max | 7, 15 | 7, 13 | 9, 12 | 8, 14 | 7, 14 | 7, 15 |
| **MELD category** | | | | | | |
| <10 | 5 (45.5) | 3 (42.9) | 2 (18.2) | 4 (40.0) | 9 (32.1) | 14 (35.9) |
| >=10 to <=14 | 5 (45.5) | 4 (57.1) | 9 (81.8) | 6 (60.0) | 19 (67.9) | 24 (61.5) |
| >14 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (2.6) |
| **Child-Turcotte-Pugh score** | | | | | | |
| Mean (SD) | 6.6 (1.21) | 6.4 (1.27) | 6.0 (0.77) | 6.4 (1.07) | 6.3 (1.00) | 6.4 (1.06) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5, 8 | 5, 9 | 5, 7 | 5, 8 | 5, 9 | 5, 9 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade** | | | | | | |
| A | 4 (36.4) | 5 (71.4) | 8 (72.7) | 6 (60.0) | 19 (67.9) | 23 (59.0) |
| B | 7 (63.6) | 2 (28.6) | 3 (27.3) | 4 (40.0) | 9 (32.1) | 16 (41.0) |
| C | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

表 2.7.3-14　204 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（FAS）（続き）

| Category | Placebo (N=11) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=39) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) | 40 mg (N=11) | 60 mg (N=10) | Total (N=28) | |
| **Baseline INR** | | | | | | |
| Mean (SD) | 1.264 (0.1438) | 1.249 (0.1120) | 1.291 (0.0547) | 1.285 (0.0963) | 1.278 (0.0854) | 1.274 (0.1033) |
| Median | 1.260 | 1.280 | 1.260 | 1.295 | 1.285 | 1.280 |
| Min, Max | 1.04, 1.57 | 1.03, 1.37 | 1.23, 1.40 | 1.14, 1.46 | 1.03, 1.46 | 1.03, 1.57 |
| **Baseline INR category** | | | | | | |
| <=1.6 | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) | 39 (100.0) |
| >1.6 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| **Portal vein flow rate** | | | | | | |
| Mean (SD) | 17.38 (4.185) | 15.90 (4.871) | 17.59 (5.583) | 18.36 (8.395) | 17.44 (6.422) | 17.43 (5.824) |
| Median | 16.40 | 14.20 | 16.80 | 15.10 | 16.50 | 16.40 |
| Min, Max | 11.0, 25.2 | 11.3, 23.7 | 11.1, 31.3 | 11.1, 36.8 | 11.1, 36.8 | 11.0, 36.8 |
| **Disease Etiology** | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (20.0) | 3 (10.7) | 3 (7.7) |
| Chronic viral hepatitis | 10 (90.9) | 6 (85.7) | 7 (63.6) | 7 (70.0) | 20 (71.4) | 30 (76.9) |
| B | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 3 (27.3) | 2 (20.0) | 6 (21.4) | 6 (15.4) |
| C | 10 (90.9) | 5 (71.4) | 4 (36.4) | 5 (50.0) | 14 (50.0) | 24 (61.5) |
| B and C | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 3 (10.7) | 3 (7.7) |
| Other | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 2 (7.1) | 3 (7.7) |

BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer, HCC = hepatocellular carcinoma, INR = international normalized ratio, Max = maximum, MELD = Model for End-Stage Liver Disease, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 14.1.5.2

### 2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

#### 2.7.3.3.2.1　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合

#### (1)　310 試験

310 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（レスポンダー）の割合を主要評価項目とした。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、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（図 2.7.3-4 及び表 2.7.3-15）。

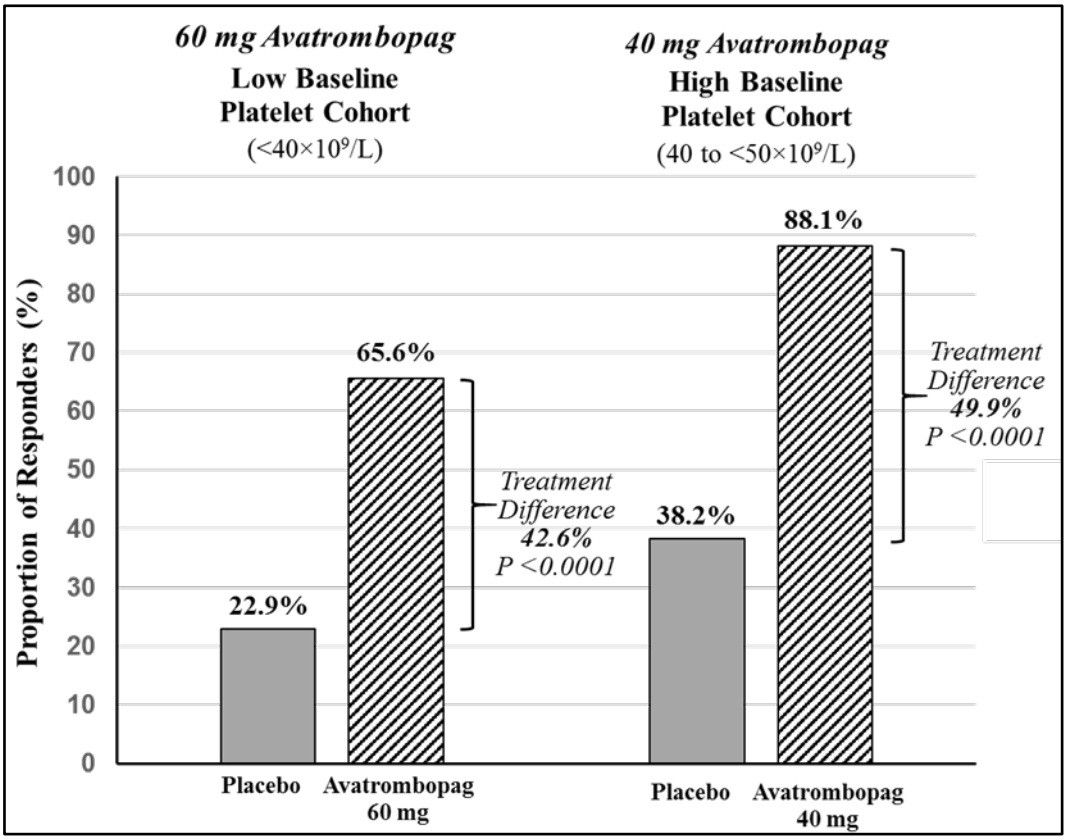
ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 65.6%（59/90 名）であり、プラセボ群の 22.9%（11/48 名）に比べて

高かった。群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群－プラセボ群）は 42.6%（95% CI：27.2, 58.1）であり、臨床的に意味のある、統計学的に有意な差が認められた（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（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合はアバトロンボパグ 40 mg 群で 88.1%（52/59 名）であり、プラセボ群の 38.2%（13/34 名）に比べて高かった。群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群－プラセボ群）は 49.9%（95% CI：31.6, 68.2）であり、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）。

以上により、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治療薬としてアバトロンボパグがプラセボより優れていることが検証された。

図 2.7.3-4　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（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.

Values represent the difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo.

P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Figure 3

表 2.7.3-15　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 11 (22.9) | 59 (65.6) | 13 (38.2) | 52 (88.1) |
| No | 32 (66.7) | 26 (28.9) | 19 (55.9) | 4 (6.8) |
| Missing[b] | 5 (10.4) | 5 (5.6) | 2 (5.9) | 3 (5.1) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (11.0, 34.8) | (55.7, 75.4) | (21.9, 54.6) | (79.9, 96.4) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 42.6 (27.2, 58.1) | | 49.9 (31.6, 68.2) |
| P value by CMH test[e] | | <0.0001 | | <0.0001 |
| P value by Fisher's exact test[f] | | <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 are 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.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis, ie, a Non-Responder.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

f) P value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 10

さらに、主要評価項目の主解析結果の頑健性は、PPAS 解析（表 2.7.3-52）、observed case を用いた解析（表 2.7.3-53）、及び Fisher の正確確率検定を用いた解析（表 2.7.3-15）を含む複数の感度分析で一貫して、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートで確認された。

さらに本試験では、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。主要評価項目の解析結果と改変主要評価項目の解析結果は同じであった（表 2.7.3-16）。

表 2.7.3-16　310 試験：血小板輸血を回避した被験者の割合－改変主要評価項目（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 11 (22.9) | 59 (65.6) | 13 (38.2) | 52 (88.1) |
| No | 32 (66.7) | 26 (28.9) | 19 (55.9) | 4 (6.8) |
| Missing[b] | 5 (10.4) | 5 (5.6) | 2 (5.9) | 3 (5.1) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (11.0, 34.8) | (55.7, 75.4) | (21.9, 54.6) | (79.9, 96.4) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 42.6 (27.2, 58.1) | | 49.9 (31.6, 68.2) |
| P value by CMH test[e] | | <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 are defined as the subjects not requiring a platelet transfusion after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

e) P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 11

### (2)　311 試験

#### 全体集団

311 試験でも、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。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、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（図 2.7.3-5 及び表 2.7.3-17）。

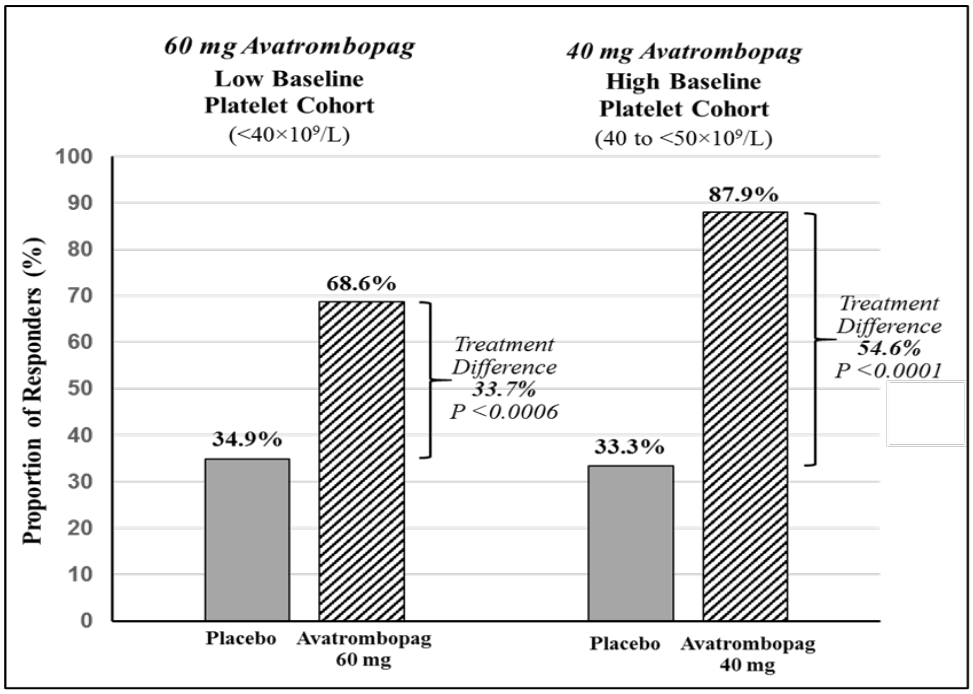
ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10$^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 68.6%（48/70 名）であり、プラセボ群の 34.9%（15/43 名）に比べて高かった。群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群－プラセボ群）は 33.7%（95% CI：15.8, 51.6）であり、臨床的に意味のある、顕著に有意な差が認められた（P=0.0006、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

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）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 87.9%（51/58 名）であり、プラセボ群の 33.3%

（11/33 名）に比べて高かった。群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群－プラセボ群）は 54.6%（95% CI：36.5, 72.7）であり、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）。

以上により、311 試験でも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優れていることが検証された。

図 2.7.3-5　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（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.

Values represent the difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo.

P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Figure 3

表 2.7.3-17　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 15 (34.9) | 48 (68.6) | 11 (33.3) | 51 (87.9) |
| No | 25 (58.1) | 20 (28.6) | 21 (63.6) | 6 (10.3) |
| Missing[b] | 3 (7.0) | 2 (2.9) | 1 (3.0) | 1 (1.7) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (20.6, 49.1) | (57.7, 79.4) | (17.2, 49.4) | (79.5, 96.3) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI)[d] | | 33.7 (15.8, 51.6) | | 54.6 (36.5, 72.7) |
| P value by CMH test[e] | | 0.0006 | | <0.0001 |
| P value by Fisher's exact test[f] | | 0.0008 | | <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 are 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.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis, ie, a Non-Responder.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

f) P value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 10

主要評価項目の主解析結果の頑健性は、PPAS 解析（表 2.7.3-54）、observed case を用いた解析（表 2.7.3-55）、及び Fisher の正確確率検定を用いた解析（表 2.7.3-17）を含む複数の感度分析で一貫して、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートで確認された。

311 試験でも、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を評価した（表 2.7.3-18）。主要評価項目の解析でノンレスポンダーと判定され、改変主要評価項目の解析でレスポンダーと判定された被験者は 2 名のみであった（ベースラインの血小板数別の両コホートのアバトロンボパグ群の被験者 1 名ずつ）。この 2 名は出血に対して血小板輸血以外の救済処置（アミノカプロン酸及び glypressin）が行われたために主要評価項目ではノンレスポンダーと判定されていた［Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Section 11.4.1.1.1］。

ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10$^9$/L 未満）で血小板輸血を回避した被験者の割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 70.0%（49/70 名）であり、プラセボ群の 34.9%（15/43 名）に比べて高かった。レスポンダーの割合の群間差は 35.1%（95% CI：17.3, 53.0）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=0.0004、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）で血小板輸血を回避した被験者の割合（改変主要評価項目）は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 89.7%（52/58 名）であり、プラセボ群の 33.3%（11/33 名）に比べて高かった。群間差は 56.3%（95% CI：38.4, 74.2）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<0.0001、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

表 2.7.3-18　311 試験：血小板輸血を回避した被験者の割合－改変主要評価項目（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 15 (34.9) | 49 (70.0) | 11 (33.3) | 52 (89.7) |
| No | 25 (58.1) | 19 (27.1) | 21 (63.6) | 5 (8.6) |
| Missing[b] | 3 (7.0) | 2 (2.9) | 1 (3.0) | 1 (1.7) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (20.6, 49.1) | (59.3, 80.7) | (17.2, 49.4) | (81.8, 97.5) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 35.1 (17.3, 53.0) | | 56.3 (38.4, 74.2) |
| *P* value by CMH test[e] | | 0.0004 | | <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 not requiring a platelet transfusion after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 11

### 日本人部分集団

311 試験の全体集団の解析結果と同様に、日本人部分集団の解析でも、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートのレスポンダー（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群の方がプラセボ群より高く、臨床的に意味のある、有意な群間差が認められた（表 2.7.3-19）。

ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/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 群で 71.4%（15/21 名）であり、プラセボ群の 10.0%（1/10 名）に比べて

高かった。群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群－プラセボ群）は 61.4%（95% CI：34.6, 88.2）であり、顕著に有意な差が認められた（P=0.0022、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、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 28.6%（2/7 名）に比べて高かった。群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群－プラセボ群）は 71.4%（95% CI：38.0, 100.0）であり、顕著に有意な差が認められた（P=0.0020、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定）。

「Basic Principles on Global Clinical Trials」（国際共同治験に関する基本的考え方）の方法 1（2007 年 9 月 28 日付第 0928010 号通知）に従い、部分集団での治療効果と試験対象集団全体での治療効果の一貫性は、部分集団内での群間差と全体集団（全地域を含む）での群間差の比（$D_{Japan}/D_{all}$）が 0.5 を上回ることが達成基準となる。311 試験の試験対象集団全体と日本人部分集団の群間差の比は、ベースラインの血小板数が低いコホートで 1.82（$D_{Japan}$ 61.4%、$D_{all}$ 33.7%）、ベースラインの血小板数が高いコホートで 1.31（$D_{Japan}$ 71.4%、$D_{all}$ 54.6%）であり、主要評価項目に基づくアバトロンボパグの有効性は、両コホートともに、試験対象集団全体と日本人部分集団の間で一貫していた。

**表 2.7.3-19　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－日本人部分集団（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <$40\times10^9$/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <$50\times10^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=12) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 1 (10.0) | 15 (71.4) | 2 (28.6) | 12 (100) |
| No | 9 (90.0) | 6 (28.6) | 5 (71.4) | 0 |
| Missing[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (0.0, 28.6) | (52.1, 90.8) | (0.0, 62.0) | (100.0, 100.0) |
| Difference of proportion vs. placebo (95% CI)[d] | | 61.4 (34.6, 88.2) | | 71.4 (38.0, 100.0) |
| P-value by CMH test[e] | | 0.0022 | | 0.0020 |
| P-value by Fisher's exact test[f] | | 0.0021 | | 0.0018 |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.

a) Responders are defined as the subjects not requiring a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following an elective procedure.
b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis, ie a Non-Responder.
c) Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
d) Difference of proportion vs. placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

e) P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.
f) P-value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.2.1.1

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を回避した被験者の割合（改変主要評価項目）は、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（主要評価項目）と同じであった［Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.2.1.4］。

### (3)　併合解析

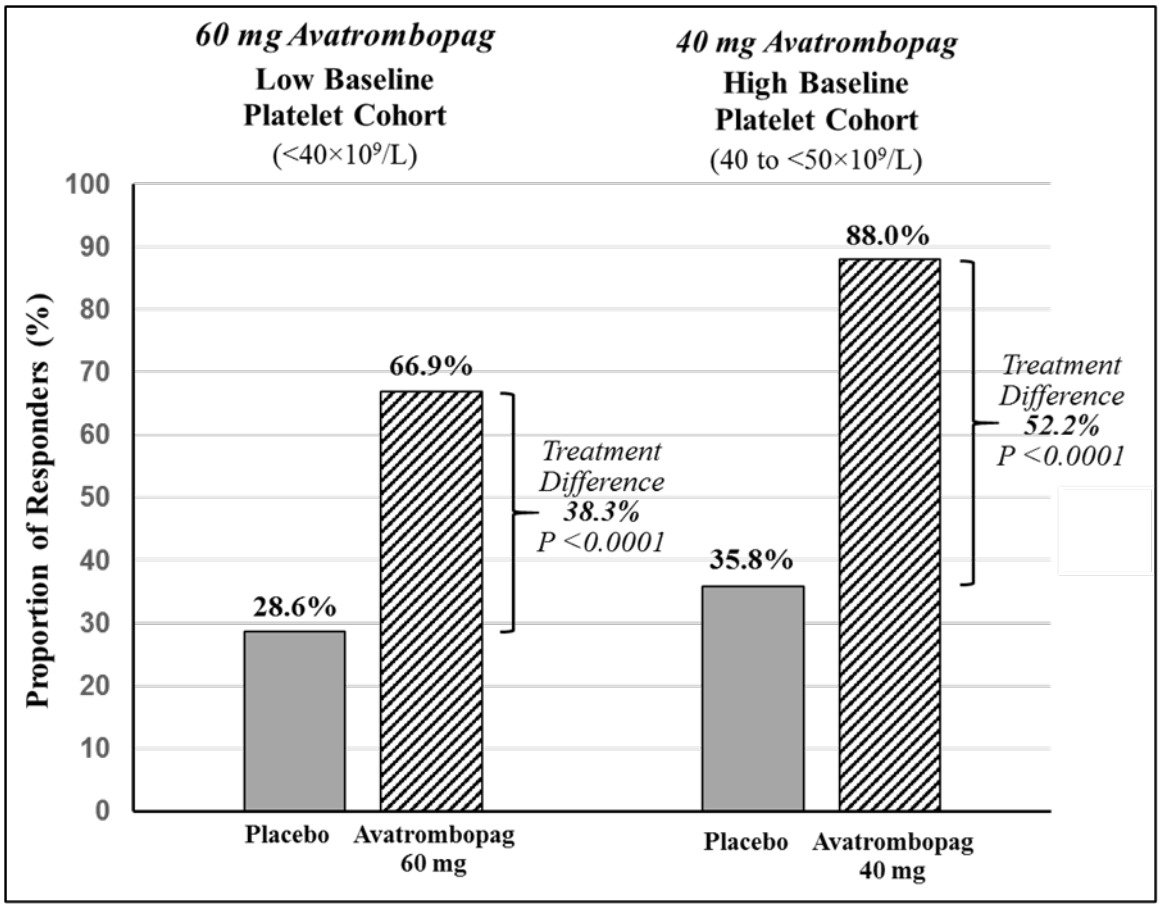
併合した FAS では、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合は、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートでいずれも、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高く、群間差は顕著に有意であった（図 2.7.3-6 及び表 2.7.3-20）。有効性の主要評価項目に関して、併合解析の結果と個々の試験結果の間に違いはなかった。

ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/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 群で 66.9%（107/160 名）であり、プラセボ群の 28.6%（26/91 名）に比べて高かった。群間差は 38.3%（95% CI：26.5, 50.1）であり、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定、及び試験を調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定でいずれも顕著に有意であった（P<0.0001）。

同様に、ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 88.0%（103/117 名）であり、プラセボ群の 35.8%（24/67 名）に比べて高かった。群間差は 52.2%（95% CI：39.3, 65.1）であり、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定、及び試験を調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定でいずれも顕著に有意であった（P<0.0001）。

2 つの第 3 相試験のそれぞれの主要評価項目の解析、及び両試験を併合した FAS の併合解析から得られた以上のデータから、申請適応症の患者でのアバトロンボパグの肯定的な治療効果が検証され、ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 未満、及び $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の慢性肝疾患患者の双方で、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が強く支持された。

図 2.7.3-6　310 試験及び 311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－併合データ（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.

Values represent the difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo.

P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel 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, Figure 14

表 2.7.3-20　310 試験及び 311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－併合データ（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 26 (28.6) | 107 (66.9) | 24 (35.8) | 103 (88.0) |
| No | 57 (62.6) | 46 (28.8) | 40 (59.7) | 10 (8.5) |
| Missing[b] | 8 (8.8) | 7 (4.4) | 3 (4.5) | 4 (3.4) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (19.3, 37.9) | (59.6, 74.2) | (24.3, 47.3) | (82.2, 93.9) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 38.3 (26.5, 50.1) | | 52.2 (39.3, 65.1) |
| P value by CMH test adjusted by bleeding risk[e] | | <0.0001 | | <0.0001 |
| P value by CMH test adjusted by study[f] | | <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 are 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.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as Non-Responders in the analysis.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

f) P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 44

アバトロンボパグを投与することにより、血小板輸血及び止血処置の回避率は、一貫して、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。2 つの第 3 相試験で観察されたプラセボ群のレスポンダーの割合は想定より高かった。プラセボ群のレスポンダーの大半は、待機的処置日までに血小板数が 50×10$^9$/L 以上に達しなかったものの、待機的処置を行う前に血小板輸血が行われなかったためにレスポンダーに分類されていた。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、プラセボ群のレスポンダー26 名のうち 22 名、血小板数が高いコホートでは、プラセボ群のレスポンダー24 名のうち 7 名がこのような被験者に該当した。

表 2.7.3-20 に示すように、併合した FAS では、ベースラインの血小板数が低いコホートでのノンレスポンダー（すなわち、血小板輸血又は止血処置を行った被験者）の割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群［28.8%（46/160 名）］でプラセボ群［62.6%（57/91 名）］より低かった。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでも、血小板輸血又は止血処置を行った被験者の割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群［8.5%（10/117 名）］でプラセボ群［59.7%（40/67 名）］より低かった。

310 試験では、救済処置が行われた両投与群の全てのノンレスポンダーに血小板輸血が行われた。311 試験でも、出血に対する救済処置が行われた被験者の大多数に血小板輸血が行われており、輸血以外の処置が行われたのはアバトロンボパグ 60 mg 群の 1 名及びアバトロンボパグ 40 mg 群の 1 名のみであった。

併合した FAS では、主要評価項目が欠測であった被験者はごく少数であり、これらの被験者は保守的にノンレスポンダーに分類した。主要評価項目が欠測であった被験者の割合は、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 群で 4.4%（7/160 名）、プラセボ群で 8.8%（8/91 名）、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 3.4%（4/117 名）、プラセボ群で 4.5%（3/67 名）であった。

**(4)　第 3 相試験の個々の試験データと併合データの一貫性**

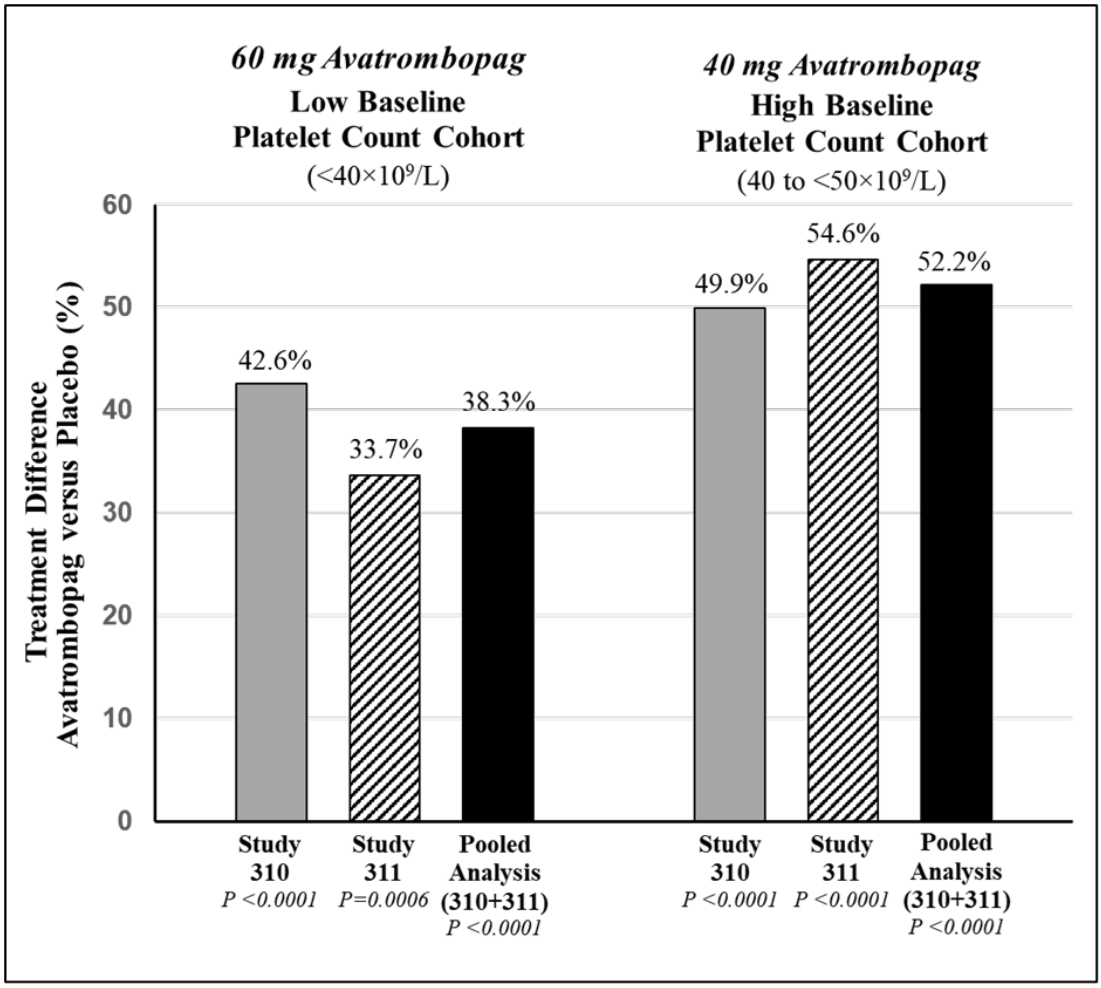
2 つの第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（310 試験及び 311 試験）から得られた主要な有効性データは、待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板減少症に対する治療薬としてのアバトロンボパグの有効性を強く支持するものであった。これら 2 試験では主要評価項目でプラセボに対する優越性が再現性をもって検証され、アバトロンボパグにより、レスポンダー（すなわちランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに血小板輸血及び止血処置を回避した被験者）の割合が統計学的に有意に高くなり、臨床的に意味のある改善が認められた。

有効性の主要評価項目について、主要な 2 試験で得られた個々の結果と併合解析の結果が一貫していることは、ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）（表 2.7.3-21 及び図 2.7.3-7）でも高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）（表 2.7.3-22 及び図 2.7.3-7）でも示され、申請適応症の患者でのアバトロンボパグの肯定的な治療効果が更に裏づけられた。

ベースラインの血小板数が低いコホートのレスポンダー（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）の割合の群間差（アバトロンボパグ群－プラセボ群）は 2 つの第 3 相試験では 33.7%及び 42.6%、併合解析ではそのほぼ平均にあたる 38.3%であり、顕著に有意であった（P<0.0001）。ベースラインの血小板数が高いコホートでも同様に、レスポンダーの割合の群間差は、2 つの第 3 相試験では 49.9%及び 54.6%、併合解析ではそのほぼ平均にあたる 52.2%であり、顕著に有意であった（P<0.0001）。

以上を総合すると、これらの 2 試験から、申請するアバトロンボパグの適応症（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）に対して、販売承認申請を強く支持する主要な有効性データが得られた。

図 2.7.3-7　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で評価したアバトロンボパグによる治療効果（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.

Values represent the difference in proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo.

P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel 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, Figure 15

表 2.7.3-21　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－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 | | Pooled 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 | 11 (22.9) | 59 (65.6) | 15 (34.9) | 48 (68.6) | 26 (28.6) | 107 (66.9) |
| No | 32 (66.7) | 26 (28.9) | 25 (58.1) | 20 (28.6) | 57 (62.6) | 46 (28.8) |
| Missing[b] | 5 (10.4) | 5 (5.6) | 3 (7.0) | 2 (2.9) | 8 (8.8) | 7 (4.4) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (11.0, 34.8) | (55.7, 75.4) | (20.6, 49.1) | (57.7, 79.4) | (19.3, 37.9) | (59.6, 74.2) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI[d]) | | 42.6 (27.2, 58.1) | | 33.7 (15.8, 51.6) | | 38.3 (26.5, 50.1) |
| P value by CMH test (adjusted by bleeding risk[e]) | | <0.0001 | | 0.0006 | | <0.0001 |
| P value by Fisher's exact test[f] | | <0.0001 | | 0.0008 | | |
| P value by CMH test (adjusted by study[g]) | | | | | | <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 subjects who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as non-Responders in the analysis.

c) Two-sided 95% confidence interval was based on normal approximation.

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval was calculated based on normal approximation.

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

f) P value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort.

g) P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 45

表 2.7.3-22　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－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 | 13 (38.2) | 52 (88.1) | 11 (33.3) | 51 (87.9) | 24 (35.8) | 103 (88.0) |
| No | 19 (55.9) | 4 (6.8) | 21 (63.6) | 6 (10.3) | 40 (59.7) | 10 (8.5) |
| Missing[b] | 2 (5.9) | 3 (5.1) | 1 (3.0) | 1 (1.7) | 3 (4.5) | 4 (3.4) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (21.9, 54.6) | (79.9, 96.4) | (17.2, 49.4) | (79.5, 96.3) | (24.3, 47.3) | (82.2, 93.9) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI[d]) | | 49.9 (31.6, 68.2) | | 54.6 (36.5, 72.7) | | 52.2 (39.3, 65.1) |
| P value by CMH test (adjusted by bleeding risk[e]) | | <0.0001 | | <0.0001 | | <0.0001 |
| P value by Fisher's exact test[f] | | <0.0001 | | <0.0001 | | |
| P value by CMH test (adjusted by study[g]) | | | | | | <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 subjects who did not require a platelet transfusion or any rescue procedure for bleeding after randomization and up to 7 days following a scheduled procedure.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as non-Responders in the analysis.

c) Two-sided 95% confidence interval was based on normal approximation.

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval was calculated based on normal approximation.

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

f) P value is based on Fisher's exact test within each Baseline platelet count cohort.

g) P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 46

### 2.7.3.3.2.2　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

#### (1)　310 試験

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、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 2.7.3-23）。

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（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、アバトロンボパグ 60 mg 群で 68.9%（62/90 名）であり、プラセボ群の 4.2%（2/48 名）に比べて高かった。群間差は 64.7%（95% CI：53.6, 75.8）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<0.0001、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（40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 88.1%（52/59 名）であり、プラセボ群の 20.6%（7/34 名）に比べて高かった。群間差は 67.5%（95% CI：51.6, 83.4）であり、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 2.7.3-23　310 試験：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（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 2 (4.2) | 62 (68.9) | 7 (20.6) | 52 (88.1) |
| No | 40 (83.3) | 18 (20.0) | 24 (70.6) | 4 (6.8) |
| Missing[b] | 6 (12.5) | 10 (11.1) | 3 (8.8) | 3 (5.1) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (0.0, 9.8) | (59.3, 78.5) | (7.0, 34.2) | (79.9, 96.4) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 64.7 (53.6, 75.8) | | 67.5 (51.6, 83.4) |
| P value by CMH test[e] | | <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. 5

b) Subjects with missing platelet count on the procedure day were conservatively considered as not achieving platelet count 50×10$^9$/L in the analysis, ie, Non-Responders.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 12

### (2)　311 試験

#### 全体集団

待機的処置日の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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、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 2.7.3-24）。

ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/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 群で 67.1%（47/70 名）であり、プラセボ群の 7.0%（3/43 名）に比べて高かった。群間差は 60.2%（95% CI：46.8, 73.5）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<0.0001、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（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 93.1%（54/58 名）であり、プラセボ群の 39.4%（13/33 名）に比べて高かった。群間差は 53.7%（95% CI：35.8, 71.6）であり、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 2.7.3-24　311 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <$40\times10^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <$50\times10^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 3 (7.0) | 47 (67.1) | 13 (39.4) | 54 (93.1) |
| No | 37 (86.0) | 20 (28.6) | 17 (51.5) | 2 (3.4) |
| Missing[b] | 3 (7.0) | 3 (4.3) | 3 (9.1) | 2 (3.4) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (0.0, 14.6) | (56.1, 78.1) | (22.7, 56.1) | (86.6, 99.6) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI)[d] | | 60.2 (46.8, 73.5) | | 53.7 (35.8, 71.6) |
| P value by CMH test[e] | | <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 $50\times10^9$/L on the Procedure Day.

b) Subjects with missing platelet count on the Procedure day were conservatively considered as not achieving platelet count $50\times10^9$/L in the analysis, ie, Non-Responders.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 12

### 日本人部分集団

全体集団の解析結果と同様に、日本人部分集団でも、ベースラインの血小板数別の 2 つコホートのいずれでも、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（$40\times10^9$/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%（95% CI：52.1, 90.8）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）。

さらに、ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、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%（95% CI：20.5, 93.8）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 2.7.3-25　311 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合－日本人部分集団（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <$40\times10^9$/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <$50\times10^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=12) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 0 | 15 (71.4) | 3 (42.9) | 12 (100) |
| No | 10 (100) | 6 (28.6) | 4 (57.1) | 0 |
| Missing[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (0.0, 0.0) | (52.1, 90.8) | (6.2, 79.5) | (100.0, 100.0) |
| Difference of proportion vs. placebo (95% CI[d]) | | 71.4 (52.1, 90.8) | | 57.1 (20.5, 93.8) |
| P-value by CMH test[e] | | 0.0002 | | 0.0134 |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.

a) Responders are defined as the subjects who achieved platelet count greater than or equal to $50\times10^9$/L on the Procedure Day..
b) Subjects with missing platelet count on the Procedure day were conservatively considered as not achieving platelet count $50\times10^9$/L in the analysis, ie, Non-Responders
c) Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
d) Difference of proportion vs. placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.
e) P value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation analysis, Table 14.2.2.1

### (3)　併合解析

併合した FAS では、待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合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、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高かった（表 2.7.3-26）。待機的処置日に血小板数が目標の $50\times10^9$/L 以上に達したアバトロンボパグ群の被験者の割合は、ベースラインの血小板数が高いコホートの方が高く、試験組入れ時及び投与開始時の血小板数が高かった（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）ことによると考えられた。

ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）で待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者（レスポンダー）の割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 68.1%（109/160 名）であり、プラセボ群の 5.5%（5/91 名）に比べて高かった。群間差は 62.6%（95% CI：54.0, 71.2）であり、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定、及び試験を調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定でいずれも顕著に有意であり（P<0.0001）、臨床的にも意味のある差がみられた。

同様に、ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）でのレスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 90.6%（106/117 名）であり、プラセボ群の 29.9%（20/67 名）に比べて高かった。群間差は 60.7%（95% CI：48.6, 72.9）であり、待機的処置の出血リスクを調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定、及び試験を調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定でいずれも顕著に有意であった（P<0.0001）。

**表 2.7.3-26　310 試験及び 311 試験：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合－併合データ（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <$40\times10^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥$40$ to <$50\times10^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 5 (5.5) | 109 (68.1) | 20 (29.9) | 106 (90.6) |
| No | 77 (84.6) | 38 (23.8) | 41 (61.2) | 6 (5.1) |
| Missing[b] | 9 (9.9) | 13 (8.1) | 6 (9.0) | 5 (4.3) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (0.8, 10.2) | (60.9, 75.3) | (18.9, 40.8) | (85.3, 95.9) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI[d]) | | 62.6 (54.0, 71.2) | | 60.7 (48.6, 72.9) |
| P value by CMH test adjusted by bleeding risk[e] | | <0.0001 | | <0.0001 |
| P value by CMH test adjusted by study[f] | | <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 are defined as the subjects who achieved platelet count greater than or equal to $50\times10^9$/L on the Procedure Day.

b) Subjects with missing platelet count on the Procedure Day were conservatively considered as not achieving platelet count greater than or equal to $50\times10^9$/L in the analysis.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.
e) P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by the risk of bleeding associated with the scheduled procedure within each Baseline platelet count cohort.
f) P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by study within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 48

2 つの第 3 相試験を併合した FAS の解析で得られた以上の結果は、個々の第 3 相試験の副次評価項目で示されたアバトロンボパグの肯定的な治療効果と一貫しており、ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 未満、及び $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の慢性肝疾患患者の双方で、待機的処置日の血小板数を目標の $50\times10^9$/L 以上に増加させるアバトロンボパグの有効性が強く支持された。

### (4)　第 3 相試験の個々の試験データと併合データの一貫性

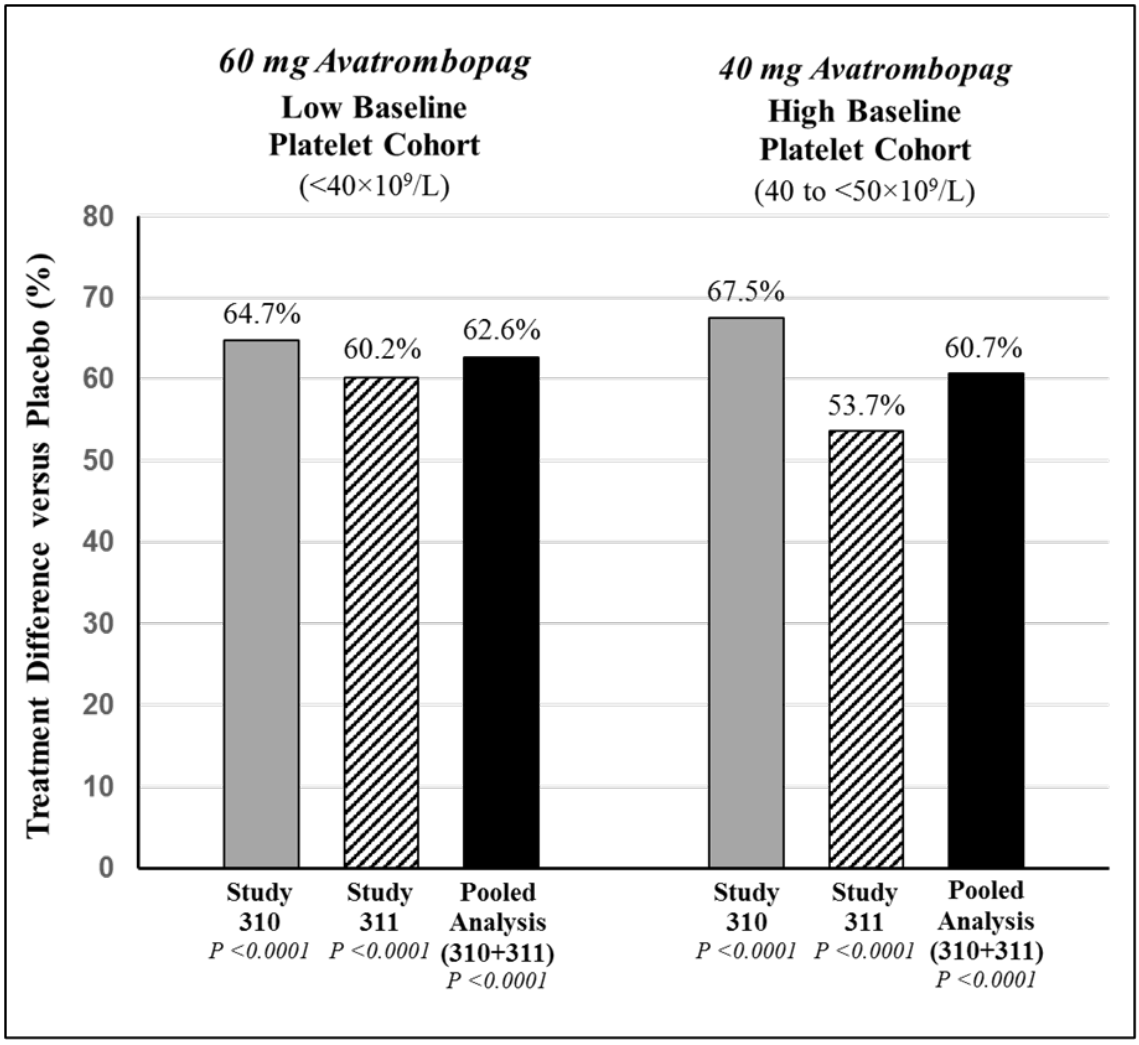
待機的処置を予定する慢性肝疾患患者を対象とした 2 つの主要な第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（310 試験及び 311 試験）の解析結果から、アバトロンボパグの投与により待機的処置日に血小板数が目標の $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合が高くなるという、臨床的に重要な評価項目の達成が示され、アバトロンボパグの有効性が強く支持された。これら 2 試験では、本副次評価項目でアバトロンボパグのプラセボに対する優越性が再現性をもって検証され、レスポンダー（すなわち、待機的処置日に血小板数が目標の $50\times10^9$/L 以上に達した被験者）の割合が統計学的に有意に高くなり、臨床的にも意味のある改善が認められ、それにより、予定した待機的処置の実施前の血小板輸血の必要性を低減できることが示された。

これらの結果の一貫性は、ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）（図 2.7.3-8 及び表 2.7.3-27）でも高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）（図 2.7.3-8 及び表 2.7.3-28）でも示され、併合解析でも一貫して肯定的な治療効果が認められたことにより、さらに裏づけられた。

待機的処置日に血小板数が目標の $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合の群間差は、ベースラインの血小板数が低いコホートで顕著に有意であり（P<0.0001）、2 つの第 3 相試験では 60.2%及び 64.7%、併合解析ではそのほぼ平均にあたる 62.6%であった。同様に、ベースラインの血小板数が高いコホートでも、プラセボ群と比較したレスポンダーの割合の群間差は 2 つの第 3 相試験で 53.7%及び 67.5%、併合解析ではそのほぼ平均にあたる 60.7%であり、顕著に有意であった（P<0.0001）。

これらのデータは、310 試験及び 311 試験、並びに併合解析で血小板輸血及び止血処置の回避率を指標として示されたアバトロンボパグの肯定的な治療効果（2.7.3.3.2.1 項）と一貫していた。以上を総合して、2 つの第 3 相試験のデータから、アバトロンボパグが予測可能な血小板数の増加をもたらし、血小板輸血及び止血処置の回避率を上げる効果が裏づけられ、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臨床的に有効であることが示された。

図 2.7.3-8　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が 50×10⁹/L 以上に達した被験者の割合で評価したアバトロンボパグによる治療効果（FAS）




Responders were defined as the subjects who achieved a platelet count greater than or equal to 50×10⁹/L on the Procedure Day.

Values represent the difference in proportion versus placebo = proportion of Responders for avatrombopag – proportion of Responders for placebo.

P value is based on Cochran–Mantel–Haenszel 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, Figure 16

表 2.7.3-27　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/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 (<$40\times10^9$/L) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Study 310 | | Study 311 | | Pooled 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 vs 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 |
| P value by CMH test (adjusted by study[f]) | | | | | | <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 $50\times10^9$/L on the Procedure Day.

b) Subjects with missing platelet count on the Procedure Day were conservatively considered as not achieving platelet count $50\times10^9$/L in the analysis.

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

d) Difference of proportion vs 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.

f) P value is based on CMH test stratified by study within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 48, Table 50

表 2.7.3-28　第 3 相試験の比較：待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/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 <50×10⁹/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 vs 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 |
| P value by CMH test (adjusted by study[f]) | | | | | | <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 $50\times10^9$/L on the Procedure Day.

b) Subjects with missing platelet count on the Procedure Day were conservatively considered as not achieving platelet count $50\times10^9$/L in the analysis.

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

d) Difference of proportion vs 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.

f) P value is based on CMH test stratified by study within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 48, Table 51

### 2.7.3.3.2.3　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

#### (1)　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。

レスポンダーの割合は、併合アバトロンボパグ群で 48.4%（45/93 名）であり、併合プラセボ群の 8.1%（3/37 名）に比べて高かった。群間差は 40.3%であり、Fisher の正確確率検定で顕著に有意であった（P<0.0001）。統計学的有意性は、慢性肝疾患の病因を調整した Cochran–Mantel–Haenszel 検定でも示された（P<0.0001）（表 2.7.3-29）。

**表 2.7.3-29　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が 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－コホート A 及びコホート B の併合（ITT 集団）**

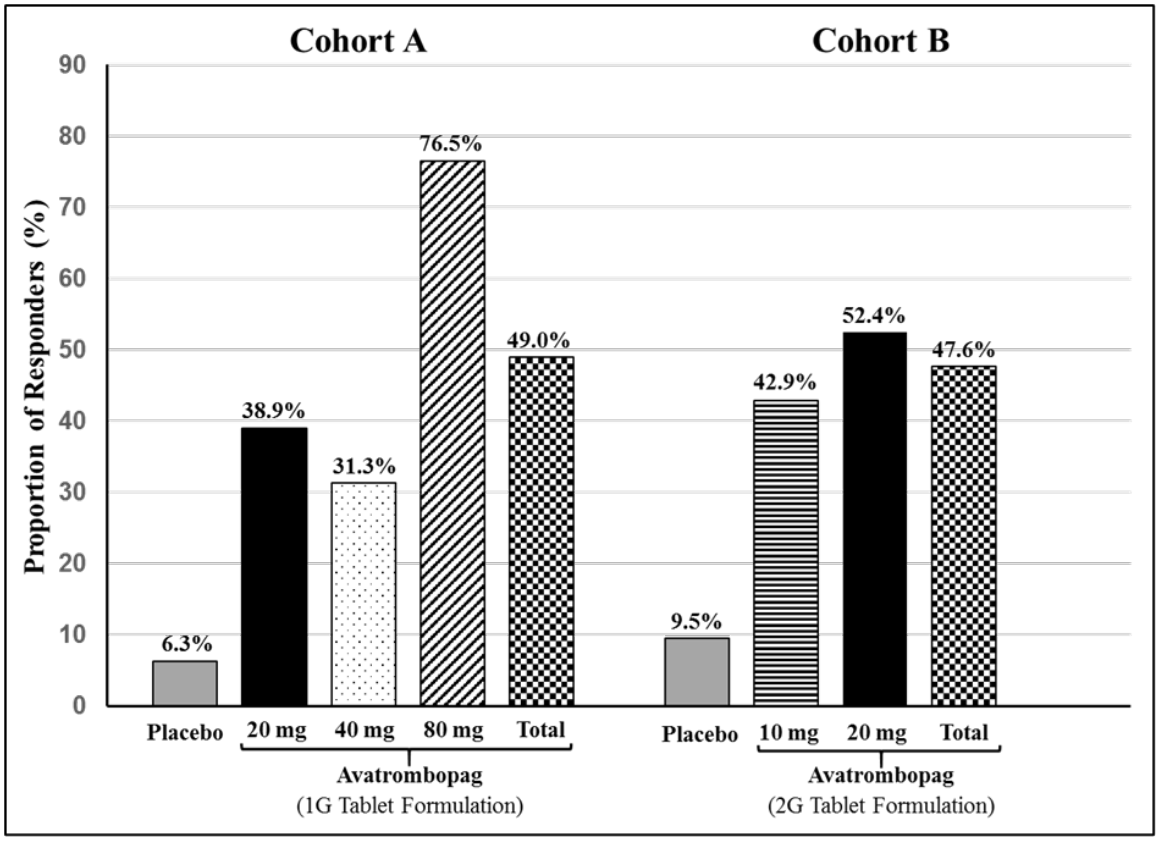
| Category | Combined Cohort A and Cohort B | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=37) | Avatrombopag (N=93) |
| Responder, n (%)[a] | | |
| Yes | 3 (8.1) | 45 (48.4) |
| No | 34 (91.9) | 48 (51.6) |
| 95% CI[b] | (1.70, 21.91) | (37.89, 58.99) |
| Fisher's exact test P value | | <0.0001 |
| CMH test P value[c] | | <0.0001 |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel, ITT = intent-to-treat, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
a) Percentages were based on the total number of subjects in relevant treatment group.
b) Two-sided exact 95% CI.
c) P values were based on CMH test stratified by etiology strata for overall treatment comparison.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 11

コホート A（アバトロンボパグ 1G 製剤）でのレスポンダーの割合は、併合アバトロンボパグ群でプラセボ群よりも高かったが、逐次検定手順でプラセボ群との間に統計学的に有意な群間差が認められたのはアバトロンボパグ 80 mg 群のみであった。レスポンダーの割合は、プラセボ群で 6.3%（1/16 名）であったのに対し、アバトロンボパグ 80 mg 群で 76.5%（13/17 名）であった（P<0.0001、Fisher の正確確率検定）（表 2.7.3-30、図 2.7.3-9）。

コホート B（アバトロンボパグ 2G 製剤）でのレスポンダーの割合は、併合アバトロンボパグ群でプラセボ群より有意に高かった（P=0.0093、Pearson の $\chi^2$ 検定）。レスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 10 mg 群［42.9%（9/21 名）］及び 20 mg 群［52.4%（11/21 名）］でいずれもプラセボ群［9.5%（2/21 名）］より高く、有意差が認められた（それぞれ P=0.0325、P=0.0063、Fisher の正確確率検定）（表 2.7.3-31、図 2.7.3-9）。

図 2.7.3-9　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート A 及びコホート B の併合（ITT 集団）




Percentages based on total number of subjects in relevant treatment group.
1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, ITT = intent-to-treat.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 7

表 2.7.3-30　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート A（ITT 集団）

| Category | Cohort A | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=16)** | **Avatrombopag 20 mg (N=18)** | **Avatrombopag 40 mg (N=16)** | **Avatrombopag 80 mg (N=17)** | **Avatrombopag Total (N=51)** |
| **Responder, n (%)[a]** | | | | | |
| Yes | 1 (6.3) | 7 (38.9) | 5 (31.3) | 13 (76.5) | 25 (49.0) |
| No | 15 (93.8) | 11 (61.1) | 11 (68.8) | 4 (23.5) | 26 (51.0) |
| 95% CI[b] | (0.16, 30.23) | (17.30, 64.25) | (11.02, 58.66) | (50.10, 93.19) | (34.75, 63.40) |
| **Pearson Chi-square test P value** | 0.0005 | | | | |
| **Fisher's exact test P value** | | | | | |
| vs. placebo | | 0.0425 | 0.1719 | <0.0001 | |
| vs. Avatrombopag 20 mg | | | 0.7289 | 0.0409 | |
| vs. Avatrombopag 40 mg | | | | 0.0149 | |
| **Overall CMH test P value[c]** | 0.0007 | | | | |
| **CMH test P values[d]** | | | | | |
| vs. placebo | | 0.0344 | 0.0774 | 0.0001 | |
| vs. Avatrombopag 20 mg | | | 0.6699 | 0.0185 | |
| vs. Avatrombopag 40 mg | | | | 0.0179 | |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

a) Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
b) 2-sided exact 95% CI
c) P values are based on CMH test stratified by etiology for overall treatment comparison.
d) P values are based on CMH test stratified by etiology for each treatment pair.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 13

表 2.7.3-31　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づき Day 8 までに血小板数が $50\times10^9$/L 超に達し、かつベースラインから $20\times10^9$/L 以上増加した被験者の割合－コホート B（ITT 集団）

| Category | Cohort B[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=21) | Avatrombopag 10 mg (N=21) | Avatrombopag 20 mg (N=21) | Avatrombopag Total (N=42) |
| **Responder, n (%)[b]** | | | | |
| Yes | 2 (9.5) | 9 (42.9) | 11 (52.4) | 20 (47.6) |
| No | 19 (90.5) | 12 (57.1) | 10 (47.6) | 22 (52.4) |
| 95% CI[c] | (1.17, 30.38) | (21.82, 65.98) | (29.78, 74.29) | (32.00, 63.58) |
| **Pearson Chi-square test P value** | 0.0093 | | | |
| **Fisher's exact test P value** | | | | |
| vs. placebo | | 0.0325 | 0.0063 | |
| vs. Avatrombopag 10 mg | | | 0.7579 | |
| **Overall CMH test P value[d]** | 0.0094 | | | |
| **CMH Test P values[e]** | | | | |
| vs. placebo | | 0.0174 | 0.0024 | |
| vs. Avatrombopag 10 mg | | | 0.5382 | |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.

a) In Cohort B, avatrombopag was dosed as follows: 80-mg loading dose on Day 1 followed by either 10 mg on Days 2 through 7, or 20 mg on Days 2 through 4 and then matching placebo on Days 5 through 7, or matching placebo for a maximum of 7 days at a ratio of 1:1:1.
b) Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
c) Two-sided exact 95% CI
d) P values are based on CMH test stratified by etiology for overall treatment comparison.
e) P values are based on CMH test stratified by etiology for each treatment pair.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 12

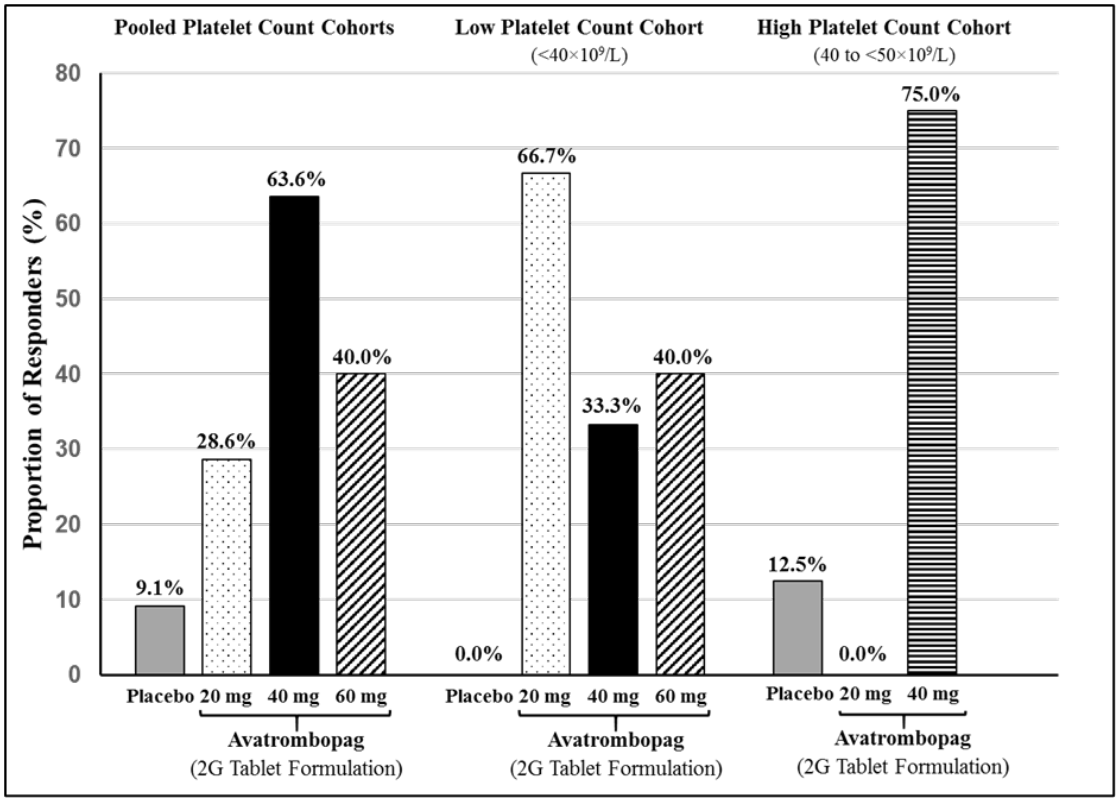
### (2)　204 試験

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 $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合であった。

有効性の併合解析のために、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートのアバトロンボパグ群とプラセボ群を用量別に併合した。待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者（レスポンダー）の割合はプラセボ群［9.1%（1/11 名）］よりもアバトロンボパグ群［20 mg 群：28.6%（2/7 名）、40 mg 群：63.6%（7/11 名）、60 mg 群：40.0%（4/10 名）］の方が高かった（表 2.7.3-32）。プラセボ群と比較した群間差は、40 mg 群及び 60 mg 群で有意であり（40 mg 群：P=0.004、60 mg 群：P=0.024 、Shirley-Williams 検定）、20 mg 群とプラセボ群の間には統計学的に有意な群間差はみられなかった（P=0.146）。

ベースラインの血小板数別のコホートごとに、レスポンダーの割合の FAS での解析結果を図 2.7.3-10 に示す。血小板数が低いコホート（40×10$^9$/L 未満）では、レスポンダーの割合は、アバトロンボパグ 20 mg 群で 66.7%（2/3 名）、40 mg 群で 33.3%（1/3 名）、60 mg 群で 40.0%（4/10 名）で、プラセボ群では 0%（0/3 名）であった。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、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ 20 mg 群で 0%（0/4 名）、40 mg 群で 75.0%（6/8 名）、プラセボ群で 12.5%（1/8 名）であった［Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 17］。各群の被験者が少なかったため、これらの解析結果の解釈には限界がある。

**図 2.7.3-10　204 試験：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－併合した血小板数コホート及び個々の血小板数別コホート（FAS）**




Percentages based on total number of subjects in relevant treatment group.
2G = 2nd generation.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 10

表 2.7.3-32　204 試験：待機的処置日［Day 10（+3）］の血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合－併合アバトロンボパグ群及びプラセボ群（FAS）

| Category | Placebo (N=11) | Avatrombopag 20 mg (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=11) | Avatrombopag 60 mg (N=10) |
|---|---|---|---|---|
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 7 (63.6) | 4 (40.0) |
| No | 10 (90.9) | 5 (71.4) | 4 (36.4) | 6 (60.0) |
| Missing[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| 95% CI for Responder rates[c] | (0.2, 41.3) | (3.7, 71.0) | (30.8, 89.1) | (12.2, 73.8) |
| Difference of Responder rate vs Placebo (95% CI[d]) | | 19.5 (–18.1, 57.0) | 54.5 (21.4, 87.7) | 30.9 (–3.9, 65.7) |
| P value vs Placebo[e] | | 0.146 | 0.004 | 0.024 |

CI = confidence interval, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
a) Responders were defined as the subjects who had a platelet count greater than or equal to $50\times10^9$/L and a change from Baseline in platelet count of at least $20\times10^9$/L on Procedure Day. A subject receiving a platelet transfusion prior to the platelet count assessment on Procedure Day was conservatively considered a Non-Responder in this analysis.
b) Subjects with missing platelet counts on Procedure Day were also conservatively considered as Non-Responders in the analysis.
c) Two-sided 95% confidence interval (CI) was calculated by Clopper and Pearson method.
d) Difference of Responder rate vs placebo = Responder rate for avatrombopag minus Responder rate for placebo; 95% CI was calculated based on normal approximation.
e) P value was based on Shirley-Williams test at a one-sided significance level of α=0.025.
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 16

### 2.7.3.3.2.4　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量

#### 2.7.3.3.2.4.1　主要な試験

##### (1)　310 試験

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 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統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3-33）。

ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）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（SD）は、アバトロンボパグ 60 mg 群で $32.0\times10^9$/L（25.53）、プラセボ群で $0.8\times10^9$/L（6.36）であった。群間差は $27.5\times10^9$/L（95% CI：22.5, 32.5）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<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）では、ベースラインからの平均変化量（SD）は、アバトロンボパグ 40 mg 群で $37.1\times10^9$/L（27.41）、プラセボ群で $1.0\times10^9$/L（9.30）であった。群間差は $33.0\times10^9$/L（95% CI：25.5, 41.5）であり、顕著に有意な差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

以上の結果は、310 試験の血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（2.7.3.3.2.1 項）及び待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合（2.7.3.3.2.2 項）の解析結

果と一貫しており、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者のベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 未満でも $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満でも、血小板数を待機的処置日までに統計学的に有意に増加させ、臨床的に意味のある改善をもたらすことに関して、アバトロンボパグの有効性を更に裏づけるものであった。

**表 2.7.3-33　310 試験：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の要約（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| **Baseline Platelet count** | | | | |
| n | 48 | 89 | 34 | 58 |
| Mean (SD) | 30.7 (7.12) | 31.1 (7.30) | 44.9 (3.11) | 44.3 (2.76) |
| Median | 32.3 | 33.0 | 44.3 | 44.0 |
| Min, Max | 12, 45 | 10, 40 | 41, 51 | 40, 50 |
| **Platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 48 | 88 | 32 | 58 |
| Mean (SD) | 31.5 (10.23) | 63.2 (27.53) | 45.7 (10.15) | 81.4 (27.50) |
| Median | 33.0 | 60.0 | 45.0 | 77.5 |
| Min, Max | 9, 55 | 11, 175 | 31, 82 | 39, 180 |
| **Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 48 | 88 | 32 | 58 |
| Mean (SD) | 0.8 (6.36) | 32.0 (25.53) | 1.0 (9.30) | 37.1 (27.41) |
| Median | 0.5 | 28.3 | 0.0 | 33.0 |
| Min, Max | -13, 17 | -8, 139 | -17, 33 | -8, 131 |
| Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b]) | | 27.5 (22.5, 32.5) | | 33.0 (25.5, 41.5) |
| P value by Wilcoxon rank sum test[c] | | <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. Platelet count was measured preprocedure and before any platelet transfusion.

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 13

### (2)　311 試験

#### 全体集団

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 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統計学的に有意に大きかった（表 2.7.3-34）。

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、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（SD）は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 31.3×10$^9$/L（24.09）、プラセボ群で 3.0×10$^9$/L（10.01）であった。群間差は 25.4×10$^9$/L（95% CI : 19.5, 32.0）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<0.0001、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、ベースラインからの平均変化量（SD）は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 44.9×10$^9$/L（32.96）、プラセボ群で 5.9×10$^9$/L（14.89）であった。群間差は 36.3×10$^9$/L（95% CI : 25.5, 45.5）であり、顕著に有意な差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

**表 2.7.3-34　311 試験：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の要約（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| **Baseline Platelet count** | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 58 |
| Mean (SD) | 32.5 (6.22) | 32.7 (5.24) | 44.5 (3.10) | 44.3 (3.58) |
| Median | 33.5 | 33.5 | 45.0 | 44.3 |
| Min, Max | 12, 40 | 18, 40 | 36, 49 | 37, 50 |
| **Platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 43 | 69 | 33 | 58 |
| Mean (SD) | 35.5 (12.36) | 64.1 (24.56) | 50.4 (15.88) | 89.2 (33.24) |
| Median | 35.0 | 63.0 | 47.0 | 86.5 |
| Min, Max | 12, 87 | 21, 153 | 27, 100 | 41, 219 |
| **Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 43 | 69 | 33 | 58 |
| Mean (SD) | 3.0 (10.01) | 31.3 (24.09) | 5.9 (14.89) | 44.9 (32.96) |
| Median | 0.5 | 28.0 | 3.3 | 41.3 |
| Min, Max | -10, 52 | -12, 118 | -12, 53 | 0, 173 |
| Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b]) | | 25.4 (19.5, 32.0) | | 36.3 (25.5, 45.5) |
| P value by Wilcoxon rank sum test[c] | | <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. Platelet count was measured preprocedure and before any platelet transfusion.

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 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 13

### 日本人部分集団

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 2 つのコホートのいずれでも、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（$40\times10^9$/L 未満）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（SD）は、アバトロンボパグ 60 mg 群で $31.3\times10^9$/L（24.06）、プラセボ群で $0.1\times10^9$/L（4.36）であった。群間差は $31.5\times10^9$/L（95% CI：16.5, 41.0）であり、顕著に有意な差が認められた（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（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）では、ベースラインからの平均変化量（SD）は、アバトロンボパグ 40 mg 群で $39.5\times10^9$/L（18.43）、プラセボ群で$-1.3\times10^9$/L（6.39）であった。群間差は $43.5\times10^9$/L（95% CI：26.5, 54.0）であり、顕著に有意な差が認められた（P=0.0005、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

**表 2.7.3-35　311 試験：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の要約－日本人部分集団（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=12) |
| **Baseline Platelet count** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 34.2 (4.28) | 34.1 (4.52) | 45.3 (3.67) | 44.9 (3.72) |
| Median | 34.5 | 35.5 | 45.5 | 44.8 |
| Min, Max | 25, 39 | 23, 40 | 41, 49 | 40, 50 |
| **Platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 34.2 (6.30) | 65.4 (24.03) | 44.0 (7.57) | 84.4 (17.16) |
| Median | 33.5 | 70.0 | 48.0 | 88.0 |
| Min, Max | 25, 43 | 21, 114 | 35, 51 | 56, 112 |
| **Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 0.1 (4.36) | 31.3 (24.06) | -1.3 (6.39) | 39.5 (18.43) |
| Median | 0.3 | 32.5 | -0.5 | 43.5 |
| Min, Max | -8, 8 | -12, 87 | -12, 7 | 7, 69 |
| Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b]) | | 31.5 (16.5, 41.0) | | 43.5 (26.5, 54.0) |
| P value by Wilcoxon rank sum test[c] | | 0.0003 | | 0.0005 |

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.

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.

a) Last-observation-carried-forward is 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 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation analysis, Table 14.2.2.2

### (3)　併合解析

併合した FAS では、ベースラインから待機的処置日まで（血小板輸血や予定された待機的処置を行う前）の血小板数の変化量は、ベースラインの血小板別の 2 つのコホートのいずれでも、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より大きかった。アバトロンボパグ群のプラセボ群に対する群間差は、有意であった（表 2.7.3-36）。本評価項目に関して、併合解析の結果と個々の試験の解析結果の間に意味のある違いは認められなかった。

**表 2.7.3-36　310 試験及び 311 試験：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の要約－併合データ（FAS）**

| Category | Baseline Platelet Count <40×$10^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×$10^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| **Baseline Platelet count** | | | | |
| n | 91 | 159 | 67 | 116 |
| Mean (SD) | 31.6 (6.73) | 31.8 (6.51) | 44.7 (3.09) | 44.3 (3.18) |
| Median | 33.0 | 33.5 | 44.8 | 44.0 |
| Min, Max | 12, 45 | 10, 40 | 36, 51 | 37, 50 |
| **Platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 91 | 157 | 65 | 116 |
| Mean (SD) | 33.4 (11.40) | 63.6 (26.19) | 48.1 (13.48) | 85.3 (30.62) |
| Median | 34.0 | 61.0 | 45.0 | 81.5 |
| Min, Max | 9, 87 | 11, 175 | 27, 100 | 39, 219 |
| **Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a]** | | | | |
| n | 91 | 157 | 65 | 116 |
| Mean (SD) | 1.8 (8.31) | 31.7 (24.83) | 3.5 (12.60) | 41.0 (30.43) |
| Median | 0.5 | 28.0 | 0.5 | 37.8 |
| Min, Max | -13, 52 | -12, 139 | -17, 53 | -8, 173 |
| Difference in change from Baseline of platelet count (95% CI[b]) | | 26.5 (23.0, 30.5) | | 34.5 (27.5, 41.0) |
| P value by Wilcoxon rank sum test[c] | | <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 is used for subjects with missing platelet count on the Procedure Day.
b) Difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag vs placebo within each Baseline platelet count cohort is based on Hodges-Lehmann estimation; 95% confidence interval is the asymptotic (Moses) CI.
c) P-value is based on Wilcoxon rank sum test for each avatrombopag treatment group vs placebo within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 49

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、ベースラインの血小板数の平均値（SD）は、アバトロンボパグ 60 mg 群で 31.8×$10^9$/L（6.51）、プラセボ群で 31.6×$10^9$/L

（6.73）と同程度であった。待機的処置日には、アバトロンボパグ 60 mg 群では 63.6×10$^9$/L（26.19）とベースラインの約 2 倍に増加し、ベースラインからほとんど変化がなかったプラセボ群［33.4×10$^9$/L（11.40）］に比べて高かった。ベースラインから待機的処置日までの血小板数の平均変化量（SD）は、アバトロンボパグ群で 31.7×10$^9$/L（24.83）、プラセボ群で 1.8×10$^9$/L（8.31）であった。変化量の群間差は 26.5×10$^9$/L（95% CI：23.0, 30.5）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<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 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、ベースラインの血小板数の平均値（SD）は、アバトロンボパグ 40 mg 群で 44.3×10$^9$/L（3.18）、プラセボ群で 44.7×10$^9$/L（3.09）と同程度であった（表 2.7.3-36）。待機的処置日にはアバトロンボパグ群で 85.3×10$^9$/L（30.62）（ベースラインの 1.9 倍以上）であり、プラセボ群の 48.1×10$^9$/L（13.48）に比べて高かった。ベースラインから待機的処置日までの血小板数の平均変化量（SD）は、アバトロンボパグ群で 41.0×10$^9$/L（30.43）、プラセボ群で 3.5×10$^9$/L（12.60）であった。群間差は 34.5×10$^9$/L（95% CI：27.5, 41.0）であり、アバトロンボパグ群で有意に大きかった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

2 つの第 3 相試験を併合したこの解析結果は、個々の第 3 相試験でのアバトロンボパグの肯定的な治療効果と一貫しており、ベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 未満、及び 40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 未満の慢性肝疾患患者の双方で、ベースラインから待機的処置日までに血小板数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もたらすアバトロンボパグの有効性が強く支持された。

### (4)　第 3 相試験の個々の試験データと併合データの一貫性

2 つの主要な第 3 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験（310 試験及び 311 試験）で示された、ベースラインから待機的処置日までの血小板数の平均変化量の解析結果は、アバトロンボパグが血小板数を増加させる効果を更に強く支持するものであった。待機的処置を予定する慢性肝疾患患者での血小板数の変化量は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に大きかった。これら 2 試験では、本副次的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、ベースラインから待機的処置日までに、血小板数が予測可能で統計学的に有意な増加を示し、臨床的に意味のある改善が認められた。

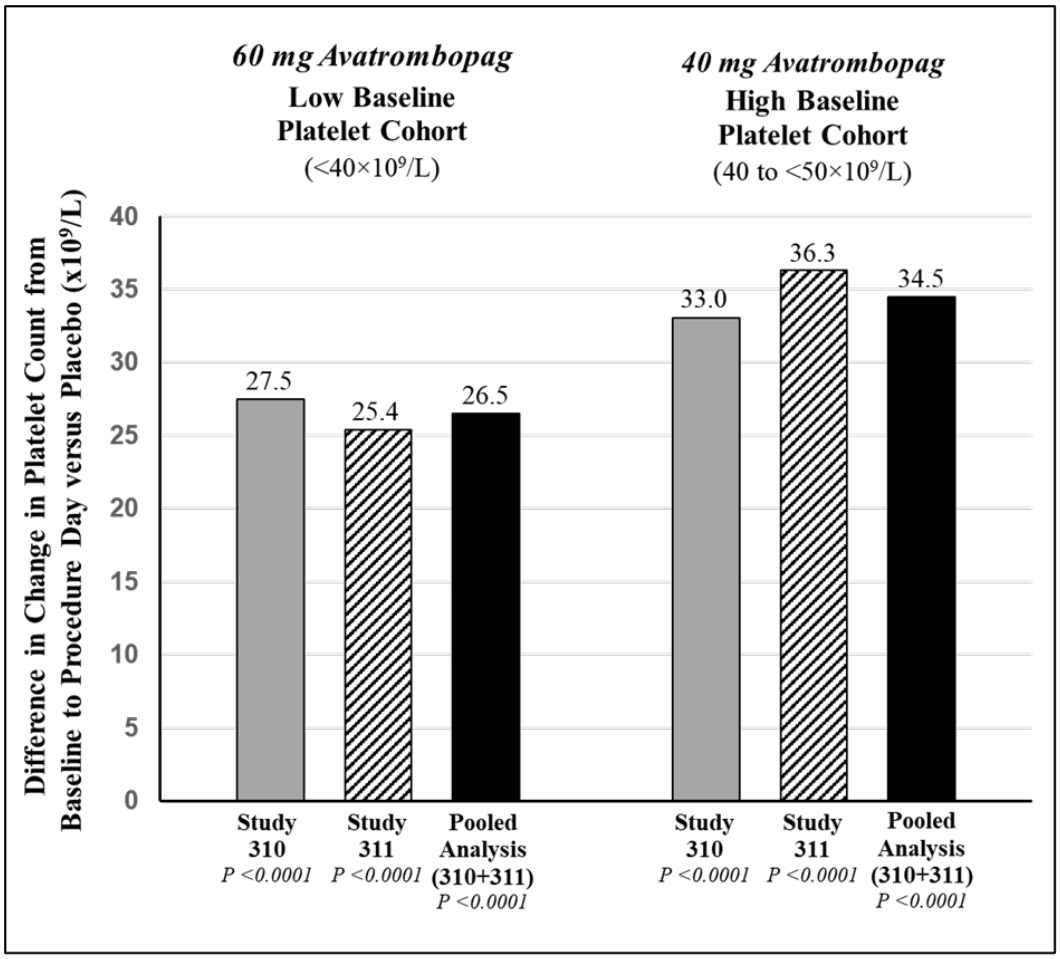
2 つの主要な試験で得られた本副次的評価項目の結果の一貫性は、ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10$^9$/L 未満）（表 2.7.3-37 及び図 2.7.3-11）及び高いコホート（40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 未満）（表 2.7.3-38 及び図 2.7.3-11）の双方で示され、併合解析でも一貫して肯定的な治療効果が認められたことにより、更に裏づけられた。

ベースラインから待機的処置日までの血小板数の平均変化量の群間差は、ベースラインの血小板数が低いコホートで顕著に有意であり（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）（表 2.7.3-37）、2 つの第 3 相試験では 25.4×10$^9$/L 及び 27.5×10$^9$/L、併合解析ではそのほぼ平均にあたる 26.5×10$^9$/L であった。同様に血小板数が高いコホートでも群間差は 2 つの第 3 相試験で

33.0×10$^9$/L 及び 36.3×10$^9$/L、併合解析ではそのほぼ平均にあたる 34.5×10$^9$/L であり、顕著に有意であった（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）（表 2.7.3-38）。

上述の副次評価項目のデータは、310 試験及び 311 試験での主要評価項目（2.7.3.3.2.1 項）及び 1 つ目の副次評価項目（2.7.3.3.2.2 項）の治験実施計画書で規定した解析、並びに併合解析で示されたアバトロンボパグの肯定的な治療効果と一貫していた。以上を総合して、これら第 3 相試験のデータから、アバトロンボパグが血小板数を増加させ、血小板輸血及び止血処置の回避率を上げる効果が裏づけられ、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臨床的に有効であることが示された。

**図 2.7.3-11　第 3 相試験の比較：待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量－プラセボとの差（FAS）**




Values represent the difference in change from Baseline of platelet count for avatrombopag vs placebo within each Baseline platelet count cohort based on Hodges-Lehmann Estimation.

P value is based on Wilcoxon Rank Sum Test for each avatrombopag treatment group vs placebo within each Baseline platelet count cohort.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 17

表 2.7.3-37　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, mean (SD) | 30.7 (7.12) n=48 | 31.1 (7.30) n=89 | 32.5 (6.22) n=43 | 32.7 (5.24) n=70 | 31.6 (6.73) n=91 | 31.8 (6.51) n=159 |
| Platelet count on Procedure Day[a], mean (SD) | 31.5 (10.23) n=48 | 63.2 (27.53) n=88 | 35.5 (12.36) n=43 | 64.1 (24.56) n=69 | 33.4 (11.40) n=91 | 63.6 (26.19) n=157 |
| Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a], mean (SD) | 0.8 (6.36) n=48 | 32.0 (25.53) n=88 | 3.0 (10.01) n=43 | 31.3 (24.09) n=69 | 1.8 (8.31) n=91 | 31.7 (24.83) n=157 |
| Difference in change from Baseline of platelet count[b] (95% CI) | | 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, 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 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 5.3.5.3-1, ISE, Table 52

表 2.7.3-38　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, mean (SD) | 44.9 (3.11)<br>n=34 | 44.3 (2.76)<br>n=58 | 44.5 (3.10)<br>n=33 | 44.3 (3.58)<br>n=58 | 44.7 (3.09)<br>n=67 | 44.3 (3.18)<br>n=116 |
| Platelet count on Procedure Day[a], mean (SD) | 45.7 (10.15)<br>n=32 | 81.4 (27.50)<br>n=58 | 50.4 (15.88)<br>n=33 | 89.2 (33.24)<br>n=58 | 48.1 (13.48)<br>n=65 | 85.3 (30.62)<br>n=116 |
| Change from Baseline of platelet count on Procedure Day[a], mean (SD) | 1.0 (9.30)<br>n=32 | 37.1 (27.41)<br>n=58 | 5.9 (14.89)<br>n=33 | 44.9 (32.96)<br>n=58 | 3.5 (12.60)<br>n=65 | 41.0 (30.43)<br>n=116 |
| Difference in change from Baseline of platelet count[b] (95% CI) | | 33.0<br>(25.5, 41.5) | | 36.3<br>(25.5, 45.5) | | 34.5<br>(27.5, 41.0) |
| P value by Wilcoxon Rank Sum Test[c] | | <0.0001 | | <0.0001 | | <0.0001 |

CI = confidence interval, 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 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 5.3.5.3-1, ISE, Table 53

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

##### 2.7.3.3.2.5.1　主要な試験

(1)　310 試験

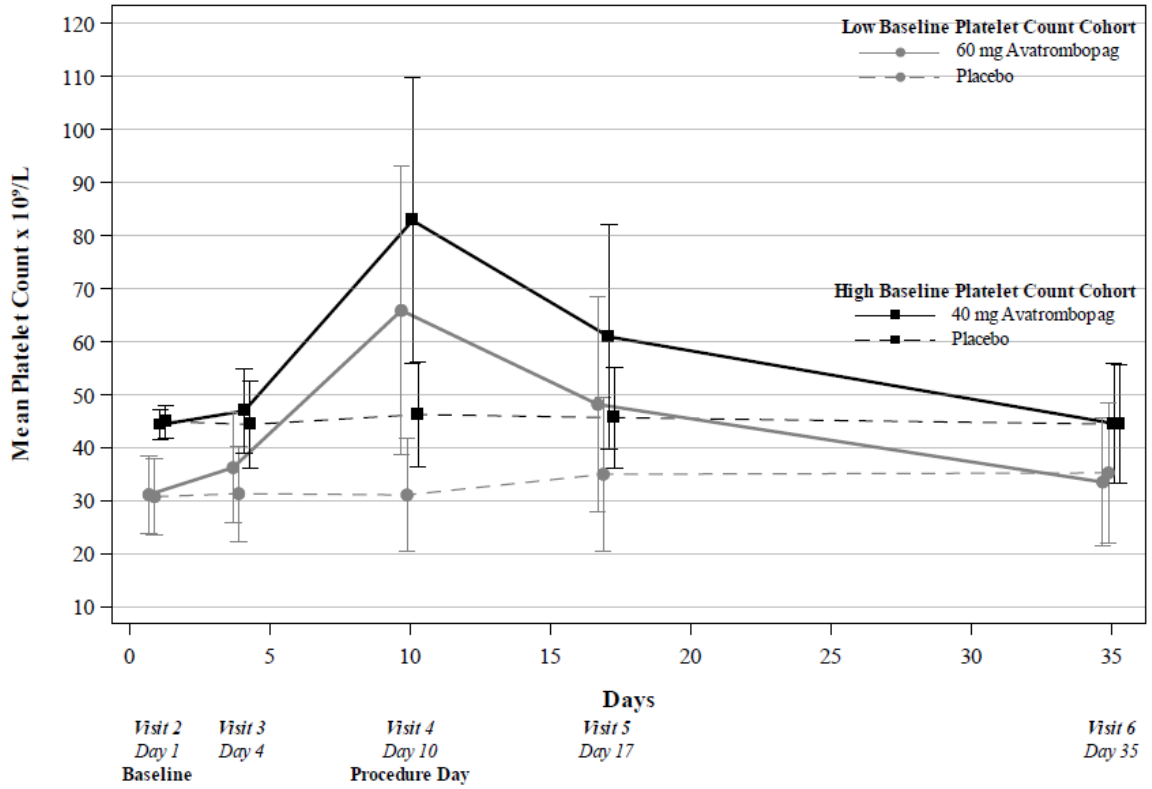
ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートのいずれでも、アバトロンボパグ投与後に予測可能な血小板数の増加を示し、その後試験期間中にベースライン値に戻るという再現性のある経時推移が認められた。両アバトロンボパグ群の平均血小板数は Day 10～13（待機的処置日）にピークに達し、その後、Day 35（追跡調査）までにベースライン値に戻った（図 2.7.3-12 及び表 2.7.3-39）。アバトロンボパグによる血小板数増加は Day 4 から認められ、アバトロンボパグ群とプラセボ群間に Wilcoxon Rank Sum 検定で差が認められたが、ベースラインの血小板数が高いコホートでは有意な差ではなかった（P=0.0890）。

Day 10～13（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群で $65.8\times10^9$/L（平均変化量：$34.5\times10^9$/L）、血小板数が高いコホートでは $82.8\times10^9$/L（平均変化量：$38.5\times10^9$/L）と、いずれもベースライン値の約 2 倍であった。アバトロンボパグ群とプラセボ群のベースラインから待機的処置日までの血小板数変化量の群間差は、臨床的に重要で統計学的に有意であった（ベースラインの血小板数が低いコホート：P<0.0001、高いコホート：P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。プラセボ群の待機的処置日の平均血小板数は、ベースラインの血小板数が低いコホートで $31.0\times10^9$/L（平均変化量：$1.1\times10^9$/L）、血小板数が高いコホートで $46.2\times10^9$/L（平均変化量：$1.4\times10^9$/L）と、いずれもベースライン値とほとんど変わらなかった。

待機的処置の 7 日後までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はピーク値から減少し始め、ベースラインの血小板数が低いコホートでは $48.1\times10^9$/L、血小板数が高いコホートでは $60.9\times10^9$/L に減少したが、変化量のプラセボ群との群間差は、両コホートともに統計学的有意性を維持していた（ベースラインの血小板数が低いコホート：P<0.0001、高いコホート：P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。Day 35（追跡調査）までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はベースラインに近い値に戻っていた。

310 試験では、試験期間中のいずれの Visit でも血小板数が $200\times10^9$/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［Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14］。

図 2.7.3-12　310 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数（FAS）




Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Figure 4

表 2.7.3-39　310 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| **Baseline** | | | | |
| n | 48 | 89 | 34 | 58 |
| Mean (SD) | 30.7 (7.12) | 31.1 (7.30) | 44.9 (3.11) | 44.3 (2.76) |
| Median | 32.3 | 33.0 | 44.3 | 44.0 |
| Min, Max | 12, 45 | 10, 40 | 41, 51 | 40, 50 |
| **Day 4** | | | | |
| n | 48 | 84 | 31 | 55 |
| Mean (SD) | 31.3 (9.02) | 36.2 (10.36) | 44.3 (8.16) | 46.9 (7.92) |
| Median | 33.5 | 36.5 | 43.0 | 46.0 |
| Min, Max | 11, 54 | 10, 61 | 31, 63 | 33, 63 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 48 | 84 | 31 | 55 |
| Mean (SD) | 0.6 (5.85) | 5.0 (6.43) | -0.2 (6.71) | 2.6 (7.64) |
| Median | 0.5 | 4.3 | –2.5 | 2.0 |
| Min, Max | –12, 22 | –8, 23 | –11, 15 | –10, 18 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0002 | | 0.0890 |
| **Procedure day** | | | | |
| n | 42 | 80 | 31 | 56 |
| Mean (SD) | 31.0 (10.72) | 65.8 (27.29) | 46.2 (9.95) | 82.8 (26.95) |
| Median | 32.5 | 61.0 | 45.0 | 78.5 |
| Min, Max | 9, 55 | 11, 175 | 32, 82 | 39, 180 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 42 | 80 | 31 | 56 |
| Mean (SD) | 1.1 (6.42) | 34.5 (25.31) | 1.4 (9.18) | 38.5 (26.80) |
| Median | 0.5 | 29.5 | 0.5 | 34.0 |
| Min, Max | –13, 17 | –4, 139 | –17, 33 | –4, 131 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | <0.0001 | | <0.0001 |
| **Post-procedure day** | | | | |
| n | 34 | 78 | 31 | 55 |
| Mean (SD) | 34.9 (14.52) | 48.1 (20.29) | 45.6 (9.48) | 60.9 (21.27) |
| Median | 34.5 | 45.5 | 44.0 | 55.0 |
| Min, Max | 13, 89 | 13, 122 | 28, 78 | 40, 146 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 34 | 78 | 31 | 55 |
| Mean (SD) | 4.1 (14.52) | 17.2 (18.16) | 1.0 (8.86) | 16.5 (21.16) |
| Median | 2.8 | 13.8 | 0.5 | 10.0 |
| Min, Max | –22, 69 | –12, 88 | –20, 29 | –7, 103 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | <0.0001 | | <0.0001 |

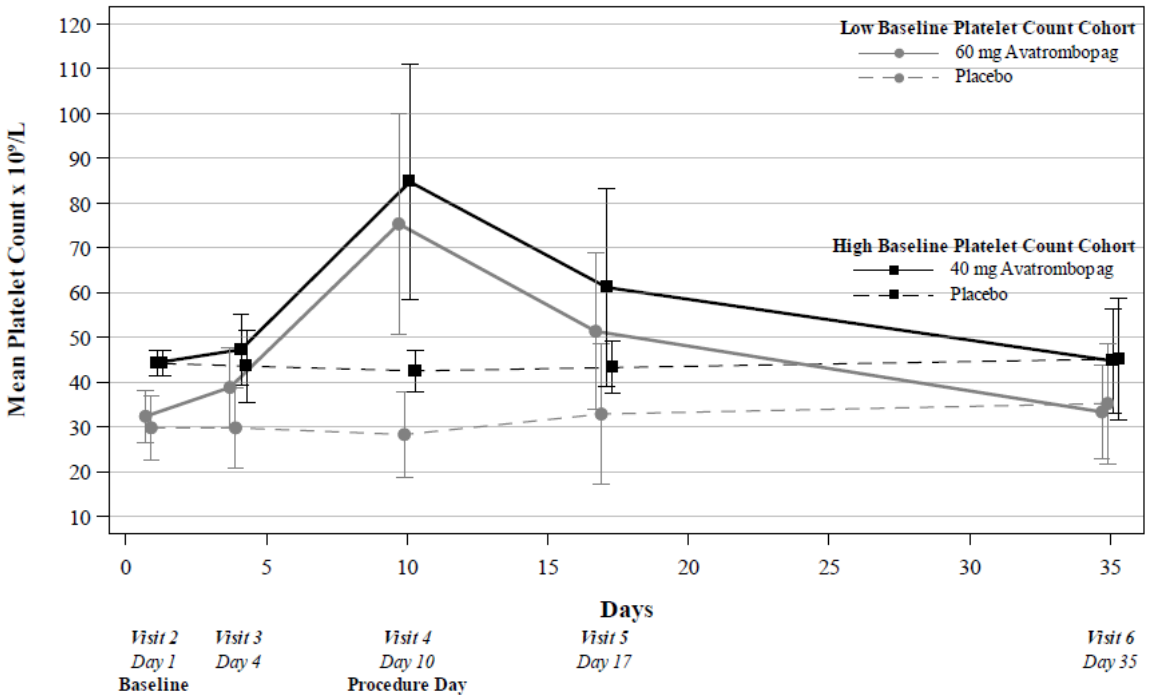
表 2.7.3-39　310 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| **Follow-up** | | | | |
| n | 45 | 83 | 32 | 53 |
| Mean (SD) | 35.2 (13.22) | 33.5 (12.05) | 44.4 (11.24) | 44.5 (11.21) |
| Median | 34.0 | 32.0 | 44.0 | 43.2 |
| Min, Max | 8, 77 | 13, 93 | 32, 95 | 16, 76 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 45 | 83 | 32 | 53 |
| Mean (SD) | 5.0 (11.71) | 2.1 (11.79) | -0.3 (12.15) | 0.3 (11.35) |
| Median | 3.5 | -0.5 | –1.5 | –1.5 |
| Min, Max | –11, 57 | –14, 80 | –15, 55 | –25, 35 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0247 | | 0.7681 |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
Unit for platelet count is ×10$^9$/L.
a) 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 14.2.3.1

なお、ad-hoc 解析として、FAS からアバトロンボパグ群で血小板輸血を受けた被験者及びプラセボ群で血小板輸血を回避した被験者を除いた FAS Subset で、血小板数の推移を検討した［Module 5.3.5.3-5, ISE AdHoc Analysis］。平均血小板数の経時推移は FAS の結果と大きく異ならなかった（図 2.7.3-13）。

図 2.7.3-13　310 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－Ad-hoc 解析（FAS Subset）




Note: Subjects in the active treatment arms (both low and high platelet count cohorts) who received a platelet transfusion and subjects in the placebo treatment arms who did not receive a platelet transfusion were excluded from Subset of Full Analysis Set.

FAS Subset: Low Baseline Platelet Count Cohort; 60 mg Avatrombopag N=64, Placebo N=32,
High Baseline Platelet Count Cohort; 40 mg Avatrombopag N=55, Placebo N=19
Source: Module 5.3.5.3-5, ISE AdHoc Analysis, Table 54

### (2)　311 試験

#### 全体集団

311 試験の全体集団のベースラインからフォローアップ期間までの血小板数の推移を図 2.7.3-14 及び表 2.7.3-40 に示す。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、アバトロンボパグ投与後に予測可能な血小板数の増加を示し、その後試験期間中にベースライン値に戻るという再現性のある経時推移が認められた。両アバトロンボパグ群の平均血小板数は Day 10～13（待機的処置日）にピークに達し、その後、Day 35（追跡調査）までにベースライン値に戻った。アバトロンボパグによる血小板数増加は Day 4 から認められたが、この時点では、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とプラセボ群の群間差は統計学的に有意ではなかった（ベースラインの血小板数が低いコホート：P=0.1898、高いコホート：P=0.0731、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

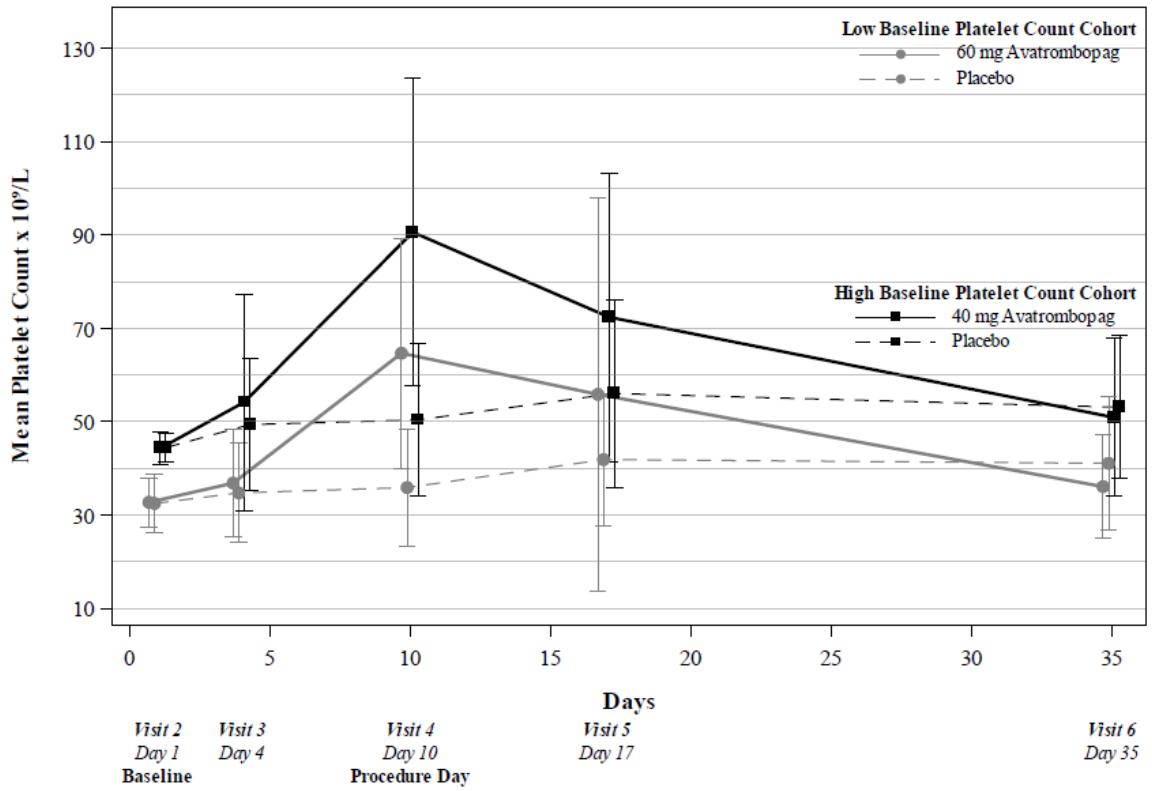
Day 10～13（待機的処置日）の平均血小板数のピーク値は、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ群で $64.7\times10^9$/L（平均変化量：$32.0\times10^9$/L）、血小板数が高いコホ

ートでは 90.6×10$^9$/L（平均変化量：46.2×10$^9$/L）と、いずれもベースライン値の約 2 倍であった。アバトロンボパグ群とプラセボ群のベースラインから待機的処置日までの血小板数変化量の群間差は、臨床的に重要で統計学的に有意であった（ベースラインの血小板数が低いコホート：P<0.0001、高いコホート：P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。プラセボ群の待機的処置日の平均血小板数はそれぞれ 35.9×10$^9$/L（平均変化量：3.1×10$^9$/L）、50.4×10$^9$/L（平均変化量：6.1×10$^9$/L）と、いずれもベースライン値の 1.1 倍に過ぎなかった。

待機的処置の 7 日後までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はピーク値から減少し始め、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 55.9×10$^9$/L、血小板数が高いコホートでは 72.4×10$^9$/L に減少したが、変化量のプラセボ群との群間差は、両コホートともに統計学的有意性を維持していた（ベースラインの血小板数が低いコホート：P=0.0140、高いコホート：P=0.0015、Wilcoxon Rank Sum 検定）。Day 35（追跡調査）までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はベースラインに近い値に戻っていた。

特筆すべき点として、本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（2.3%）のみであり、いずれの被験者も無症状であった［Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR Section 11.4.1.3.2］。

**図 2.7.3-14　311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数（FAS）**




Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Figure 4

表 2.7.3-40　311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| **Baseline** | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 58 |
| Mean (SD) | 32.5 (6.22) | 32.7 (5.24) | 44.5 (3.10) | 44.3 (3.58) |
| Median | 33.5 | 33.5 | 45.0 | 44.3 |
| Min, Max | 12, 40 | 18, 40 | 36, 49 | 37, 50 |
| **Day 4** | | | | |
| n | 41 | 67 | 33 | 58 |
| Mean (SD) | 34.7 (10.65) | 36.8 (11.56) | 49.4 (14.16) | 54.2 (23.18) |
| Median | 33.0 | 35.0 | 46.0 | 49.5 |
| Min, Max | 12, 76 | 16, 90 | 31, 97 | 30, 201 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 41 | 67 | 33 | 58 |
| Mean (SD) | 2.4 (7.96) | 3.9 (9.86) | 4.9 (13.34) | 9.9 (22.68) |
| Median | 0.5 | 2.0 | 1.5 | 6.0 |
| Min, Max | –7, 41 | –10, 59 | –10, 50 | –16, 154 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.1898 | | 0.0731 |
| **Procedure day** | | | | |
| n | 40 | 67 | 30 | 56 |
| Mean (SD) | 35.9 (12.46) | 64.7 (24.67) | 50.4 (16.39) | 90.6 (32.89) |
| Median | 35.5 | 63.0 | 47.5 | 87.0 |
| Min, Max | 12, 87 | 21, 153 | 27, 100 | 44, 219 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 40 | 67 | 30 | 56 |
| Mean (SD) | 3.1 (10.35) | 32.0 (24.09) | 6.1 (15.40) | 46.2 (32.69) |
| Median | 0.5 | 28.5 | 3.4 | 41.5 |
| Min, Max | –10, 52 | –12, 118 | –12, 53 | 1, 173 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | <0.0001 | | <0.0001 |
| **Post-procedure day** | | | | |
| n | 34 | 65 | 29 | 53 |
| Mean (SD) | 41.9 (14.15) | 55.9 (42.04) | 56.0 (20.18) | 72.4 (30.93) |
| Median | 39.0 | 50.0 | 52.0 | 61.0 |
| Min, Max | 18, 82 | 22, 328 | 33, 144 | 38, 192 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 34 | 65 | 29 | 53 |
| Mean (SD) | 9.4 (11.25) | 23.2 (41.86) | 11.6 (19.76) | 27.9 (30.70) |
| Median | 5.3 | 16.0 | 6.3 | 19.5 |
| Min, Max | –3, 47 | –11, 300 | –4, 101 | –5, 148 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0140 | | 0.0015 |

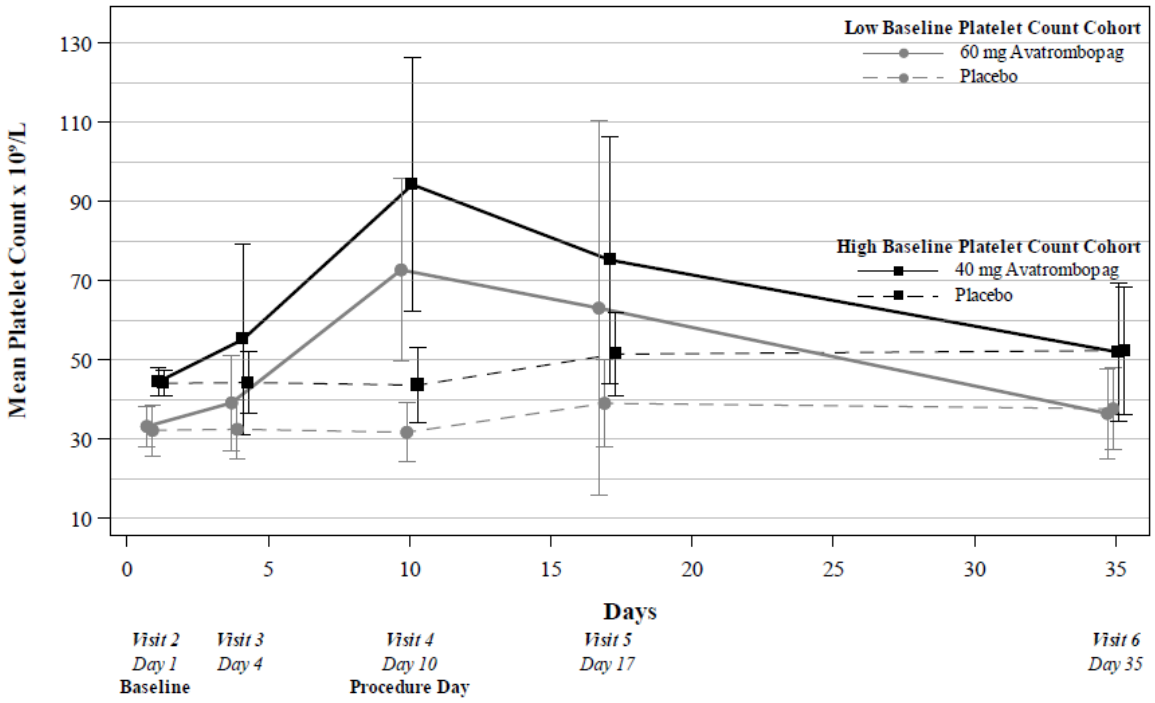
表 2.7.3-40　311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| **Follow-up** | | | | |
| n | 35 | 68 | 30 | 54 |
| Mean (SD) | 41.1 (14.17) | 36.1 (11.17) | 53.1 (15.33) | 50.9 (16.92) |
| Median | 39.0 | 34.0 | 50.0 | 47.0 |
| Min, Max | 16, 88 | 17, 73 | 30, 105 | 22, 126 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 35 | 68 | 30 | 54 |
| Mean (SD) | 8.1 (12.61) | 3.4 (10.06) | 8.5 (14.31) | 6.5 (16.90) |
| Median | 6.0 | 2.5 | 4.8 | 3.8 |
| Min, Max | –19, 53 | –16, 34 | –11, 60 | –27, 84 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0483 | | 0.4522 |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
Unit for platelet count is ×10$^9$/L.
a) P value was based on Wilcoxon Rank Sum Test for each avatrombopag treatment group versus placebo within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.2.3.1

なお、ad-hoc 解析として、FAS からアバトロンボパグ群で血小板輸血を受けた被験者及びプラセボ群で血小板輸血を回避した被験者を除いた FAS Subset で、血小板数の推移を検討した［Module 5.3.5.3-5, ISE AdHoc Analysis］。平均血小板数の経時推移は FAS と大きく異ならなかった（図 2.7.3-15）。

図 2.7.3-15　311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－Ad-hoc 解析（FAS Subset）




Note: Subjects in the active treatment arms (both low and high platelet count cohorts) who received a platelet transfusion and subjects in the placebo treatment arms who did not receive a platelet transfusion were excluded from Subset of Full Analysis Set.

FAS Subset: Low Baseline Platelet Count Cohort; 60 mg Avatrombopag N=51, Placebo N=25,
High Baseline Platelet Count Cohort; 40 mg Avatrombopag N=53, Placebo N=21
Source: Module 5.3.5.3-5, ISE AdHoc Analysis, Table 54

### 日本人部分集団

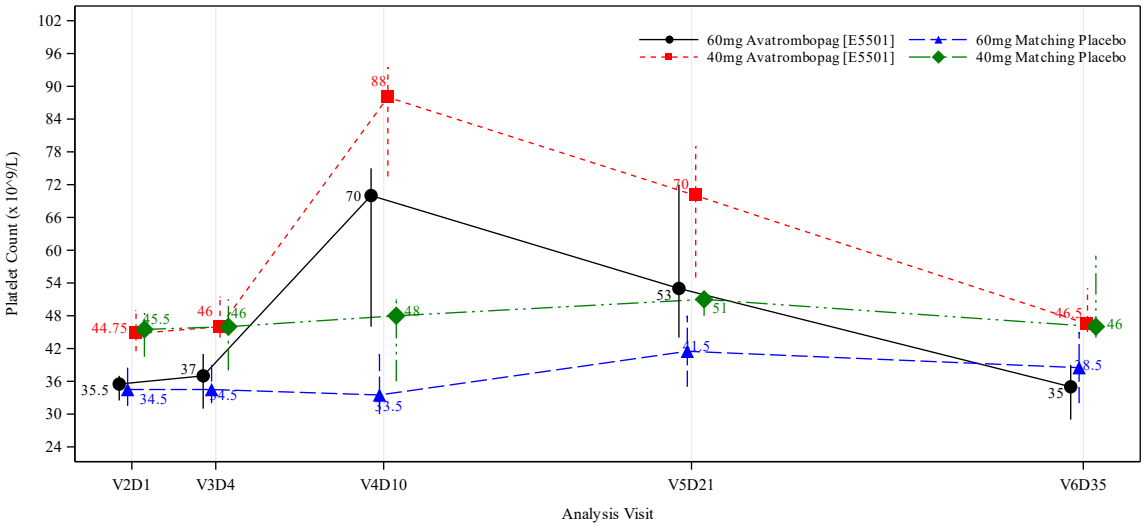
日本人部分集団の解析結果は全体集団の結果と同様であり、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートのいずれでも、アバトロンボパグ投与後に予測可能な血小板数の増加が認められ、その後試験期間中にベースライン値に戻るという再現性のある経時推移が認められた。両アバトロンボパグ群の平均血小板数は Day 10～13（待機的処置日）にピークに達し、その後、Day 35（追跡調査）までにベースライン値に戻った（図 2.7.3-16 及び表 2.7.3-41）。アバトロンボパグによる血小板数増加は Day 4 から認められた。

Day 10～13（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群で $65.4\times10^9$/L（平均変化量：$31.3\times10^9$/L）、血小板数が高いコホートでは $84.4\times10^9$/L（平均変化量：$39.5\times10^9$/L）と、いずれも各コホートのベースライン値の約 2 倍であった。待機的処置日のプラセボ群の平均血小板数はそれぞれ $34.2\times10^9$/L（平均変化量：$0.1\times10^9$/L）、$44.0\times10^9$/L（平均変化量：$-1.3\times10^9$/L）と、いずれもベースライン値とほとんど変わらなかった。

待機的処置の 7 日後までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はピーク値から減少し始め、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 62.1×$10^9$/L、血小板数が高いコホートでは 68.4×$10^9$/L に減少していた。Day 35（追跡調査）までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はベースラインに近い値に戻っていた。

日本人被験者では、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［Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.2.3.2］。

**図 2.7.3-16　311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－日本人部分集団（FAS）**




D = Day, V = Visit.
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation analysis, Figure 14.2.3.1.1

表 2.7.3-41　311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－日本人部分集団（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=12) |
| **Baseline** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 34.2 (4.28) | 34.1 (4.52) | 45.3 (3.67) | 44.9 (3.72) |
| Median | 34.5 | 35.5 | 45.5 | 44.8 |
| Min, Max | 25, 39 | 23, 40 | 41, 49 | 40, 50 |
| **Day 4** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 34.7 (5.62) | 35.7 (6.92) | 45.0 (6.27) | 49.1 (7.35) |
| Median | 34.5 | 37.0 | 46.0 | 46.0 |
| Min, Max | 24, 43 | 24, 47 | 36, 53 | 43, 64 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 0.6 (2.51) | 1.6 (5.26) | -0.3 (3.53) | 4.2 (6.78) |
| Median | 0.5 | 1.5 | 1.5 | 3.5 |
| Min, Max | -3, 5 | -9, 11 | -5, 5 | -6, 18 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.4589 | | 0.1277 |
| **Procedure Day** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 34.2 (6.30) | 65.4 (24.03) | 44.0 (7.57) | 84.4 (17.16) |
| Median | 33.5 | 70.0 | 48.0 | 88.0 |
| Min, Max | 25, 43 | 21, 114 | 35, 51 | 56, 112 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 0.1 (4.36) | 31.3 (24.06) | -1.3 (6.39) | 39.5 (18.43) |
| Median | 0.3 | 32.5 | -0.5 | 43.5 |
| Min, Max | -8, 8 | -12, 87 | -12, 7 | 7, 69 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0003 | | 0.0005 |
| **Post-procedure day** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 43.1 (9.46) | 62.1 (30.67) | 50.0 (2.83) | 68.4 (17.62) |
| Median | 41.5 | 53.0 | 51.0 | 70.0 |
| Min, Max | 33, 60 | 25, 153 | 45, 53 | 45, 104 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 9.0 (8.87) | 28.1 (30.13) | 4.7 (5.16) | 23.5 (20.13) |
| Median | 5.3 | 19.5 | 5.5 | 28.5 |
| Min, Max | 1, 25 | -8, 126 | -4, 12 | -5, 62 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0279 | | 0.0572 |

表 2.7.3-41　311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－日本人部分集団（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count >=40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=12) |
| **Follow-up** | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 37.4 (9.73) | 35.2 (8.44) | 53.4 (24.25) | 49.0 (7.22) |
| Median | 38.5 | 35.0 | 46.0 | 46.5 |
| Min, Max | 16, 50 | 21, 52 | 30, 105 | 40, 66 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 10 | 21 | 7 | 12 |
| Mean (SD) | 3.3 (10.00) | 1.2 (7.66) | 8.1 (23.65) | 4.1 (5.19) |
| Median | 5.5 | 0.5 | -0.5 | 4.0 |
| Min, Max | -19, 19 | -10, 22 | -11, 60 | -4, 17 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.2535 | | 0.5532 |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
Unit for platelet count is ×10$^9$/L.
a) P value was based on Wilcoxon Rank Sum Test for each avatrombopag treatment group versus placebo within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation analysis, Table 14.2.3.1

### (3)　併合解析

2 試験を併合したアバトロンボパグ群では、いずれのコホートでも治験薬投与後に予測可能な血小板数の増加を示し、その後試験期間中にベースライン値に戻るという再現性のある経時推移が認められた（図 2.7.3-17 及び表 2.7.3-42）。

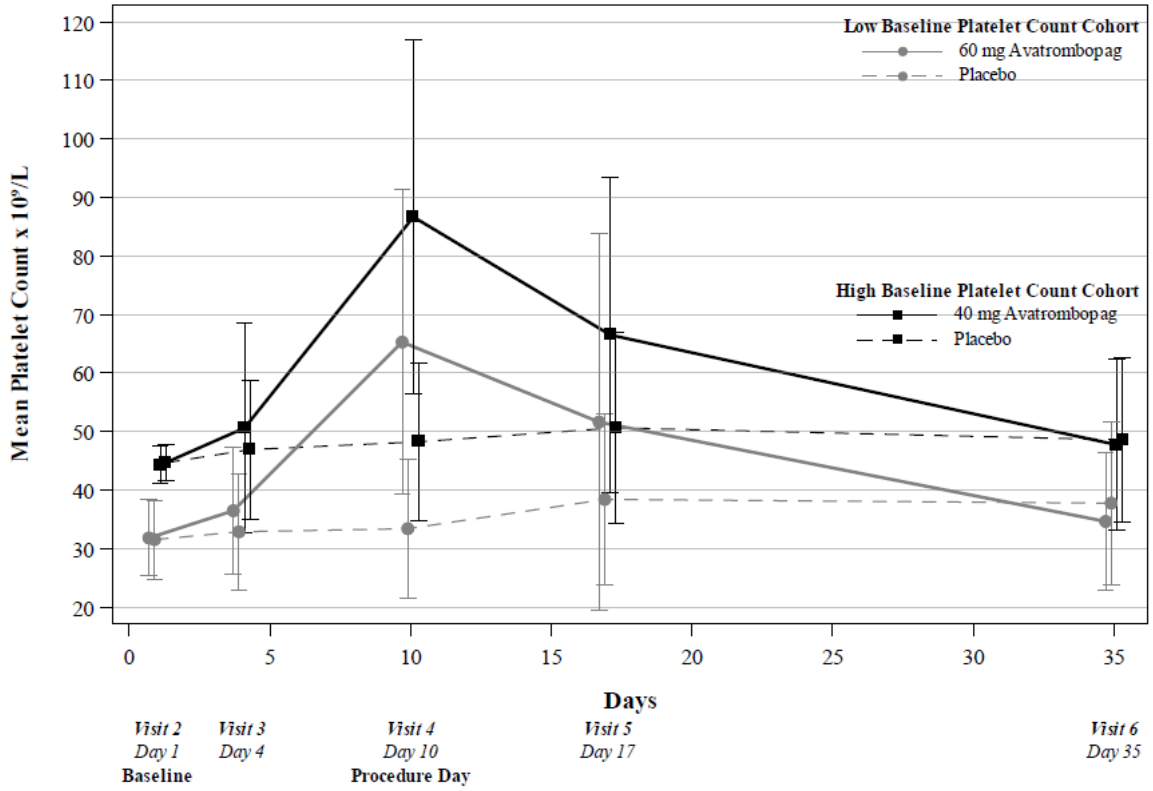
個々の第 3 相試験の結果と同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートでいずれも、アバトロンボパグ群の平均血小板数は Day 10～13（待機的処置日）にピークに達し、その後、Day 35（追跡調査）までにベースライン値に戻った。アバトロンボパグ投与後の血小板数の経時推移は第 2 相試験と同様であった。第 3 相試験を併合した FAS では、アバトロンボパグによる血小板数増加が Day 4 から認められ、ベースラインの血小板数別のいずれのコホートでも、アバトロンボパグ群とプラセボ群の群間差は統計学的に有意であった（ベースラインの血小板数が低いコホート：P=0.0002、高いコホート：P=0.0188、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

第 3 相試験を併合した FAS では、Day 10～13（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群で 65.3×10$^9$/L、血小板数が高いコホートでは 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。アバトロンボパグ群とプラセボ群の変化量の群間差は、医学的判断に影響を及ぼす臨床的に重要なものであり、統計学的に有意であった（ベースラインの血小板数が低いコホート：P<0.0001、高いコホ

ート：P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。待機的処置日のプラセボ群の平均血小板数はそれぞれ 33.4×$10^9$/L、48.3×$10^9$/L と、いずれもベースライン値の約 1.1 倍に過ぎなかった。

待機的処置の 7 日後までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はピーク値から減少し始め、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 51.6×$10^9$/L、血小板数が高いコホートでは 66.5×$10^9$/L に減少したが、プラセボ群と比較したベースラインからの血小板数変化量の群間差は、両コホートともに統計学的有意差を維持していた（ベースラインの血小板数が低いコホート：P<0.0001、高いコホート：P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。Day 35（追跡調査）までに、両アバトロンボパグ群の平均血小板数はベースラインに近い値に戻っていた。

**図 2.7.3-17　310 試験及び 311 試験：投与群別及び Visit 別の平均血小板数－併合データ（FAS）**




Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 18

表 2.7.3-42　310 試験及び 311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－併合データ（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| **Baseline** | | | | |
| n | 91 | 159 | 67 | 116 |
| Mean (SD) | 31.6 (6.73) | 31.8 (6.51) | 44.7 (3.09) | 44.3 (3.18) |
| Median | 33.0 | 33.5 | 44.8 | 44.0 |
| Min, Max | 12, 45 | 10, 40 | 36, 51 | 37, 50 |
| **Day 4** | | | | |
| n | 89 | 151 | 64 | 113 |
| Mean (SD) | 32.9 (9.90) | 36.5 (10.88) | 46.9 (11.83) | 50.6 (17.81) |
| Median | 33.0 | 36.0 | 44.0 | 47.0 |
| Min, Max | 11, 76 | 10, 90 | 31, 97 | 30, 201 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 89 | 151 | 64 | 113 |
| Mean (SD) | 1.4 (6.92) | 4.5 (8.12) | 2.4 (10.89) | 6.4 (17.41) |
| Median | 0.5 | 3.0 | 0.5 | 3.0 |
| Min, Max | -12, 41 | -10, 59 | -11, 50 | -16, 154 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0002 | | 0.0188 |
| **Procedure Day** | | | | |
| n | 82 | 147 | 61 | 112 |
| Mean (SD) | 33.4 (11.78) | 65.3 (26.05) | 48.3 (13.56) | 86.7 (30.19) |
| Median | 33.5 | 62.0 | 46.0 | 83.5 |
| Min, Max | 9, 87 | 11, 175 | 27, 100 | 39, 219 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 82 | 147 | 61 | 112 |
| Mean (SD) | 2.1 (8.56) | 33.4 (24.71) | 3.7 (12.74) | 42.4 (30.01) |
| Median | 0.5 | 29.0 | 1.0 | 39.3 |
| Min, Max | -13, 52 | -12, 139 | -17, 53 | -4, 173 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | <0.0001 | | <0.0001 |
| **Post-procedure Day** | | | | |
| n | 68 | 143 | 60 | 108 |
| Mean (SD) | 38.4 (14.65) | 51.6 (32.17) | 50.7 (16.33) | 66.5 (26.96) |
| Median | 37.0 | 47.0 | 47.0 | 57.0 |
| Min, Max | 13, 89 | 13, 328 | 28, 144 | 38, 192 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 68 | 143 | 60 | 108 |
| Mean (SD) | 6.7 (13.16) | 19.9 (31.26) | 6.1 (15.93) | 22.1 (26.78) |
| Median | 4.5 | 14.5 | 2.3 | 12.5 |
| Min, Max | -22, 69 | -12, 300 | -20, 101 | -7, 148 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | <0.0001 | | <0.0001 |

表 2.7.3-42　310 試験及び 311 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－併合データ（FAS）（続き）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| **Follow-up** | | | | |
| n | 80 | 151 | 62 | 107 |
| Mean (SD) | 37.8 (13.87) | 34.7 (11.70) | 48.6 (13.97) | 47.7 (14.67) |
| Median | 36.0 | 33.0 | 46.0 | 45.0 |
| Min, Max | 8, 88 | 13, 93 | 30, 105 | 16, 126 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 80 | 151 | 62 | 107 |
| Mean (SD) | 6.3 (12.14) | 2.7 (11.03) | 4.0 (13.86) | 3.4 (14.69) |
| Median | 4.3 | 0.0 | 2.3 | 0.5 |
| Min, Max | -19, 57 | -16, 80 | -15, 60 | -27, 84 |
| P value by Wilcoxon rank sum test[a] | | 0.0042 | | 0.8105 |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
Unit for platelet count is ×10$^9$/L.
a) P-value is based on Wilcoxon rank sum test for each avatrombopag treatment group vs placebo within each Baseline platelet count cohort.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 54

第 3 相試験を併合した FAS での、血小板数が低いコホートと高いコホートのアバトロンボパグ群及びプラセボ群の平均血小板数を、実際の Study Day 別に表 2.7.3-43 に示す。310 試験及び 311 試験の治験実施計画書では、待機的処置日は治験薬最終投与から 5～8 日後の期間と規定されていた。これは Day 10～13 に該当するため、Visit 4（待機的処置日）の実際の Study Day は被験者によって異なっていた。併合した第 3 相試験の有効性データでは、実際の Study Day（Day 10～13）別の平均血小板数は、血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群で 64.9～70.3×10$^9$/L の範囲であった。これは目標値である 50×10$^9$/L 以上よりも高く、そのため、アバトロンボパグ最終投与から 5～8 日後に、血小板輸血を行うことなく予定された待機的処置を実施することが可能であった。同様に、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群でも、平均血小板数は 50×10$^9$/L よりも高く、82.2～98.4×10$^9$/L の範囲であった。アバトロンボパグの効果持続期間は、慢性肝疾患患者を対象とした第 2 相試験（202 試験、204 試験）及び第 3 相試験（310 試験、311 試験）のデータを用いた PK/PD 解析により、さらに裏づけられた［Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 31］。

表 2.7.3-43　310 試験及び 311 試験：実際の Study Day（Day 10～13）別の平均血小板数の要約－併合データ（FAS）

| Study Day[a] | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N = 91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| **Day 10 (n)** | **23** | **54** | **15** | **36** |
| Platelet count (×10$^9$/L) | 31.4 (13.07) | 64.9(24.83) | 52.4 (18.94) | 84.4 (24.77) |
| **Day 11 (n)** | **29** | **32** | **19** | **35** |
| Platelet count (×10$^9$/L) | 33.9 (9.43) | 70.3 (29.83) | 50.8 (10.26) | 82.2 (25.63) |
| **Day 12 (n)** | **14** | **34** | **11** | **19** |
| Platelet count (×10$^9$/L) | 36.4 (17.03) | 65.3 (18.83) | 43.1 (10.62) | 90.8 (27.10) |
| **Day 13 (n)** | **9** | **19** | **12** | **16** |
| Platelet count (×10$^9$/L) | 34.9 (6.31) | 65.4 (34.60) | 46.5 (11.41) | 98.4 (50.55) |

N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group
a) Study drug was administered on Study Days 1 to 5; subjects with platelet counts <50×10$^9$/L on Procedure Day were to receive platelet transfusions.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 55

### 2.7.3.3.2.5.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

コホート A 及びコホート B の血小板数及びベースラインからの血小板数の経時推移を、投与群別に図 2.7.3-18 に示す。202 試験の期間中、コホート A 及びコホート B ともに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。

コホート A では、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アバトロンボパグ 80 mg 群の 2 名（11.8%）のみであった。血小板数の増加と同時期に有害事象が発現することはなかった。コホート B では、いずれの Visit でも血小板数が 200×10$^9$/L 以上となった被験者はいなかった。

コホート A のベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 未満の被験者では、各投与群のベースラインの平均血小板数はいずれも類似しており、プラセボ群で 33.3×10$^9$/L、アバトロンボパグ 20 mg 群で 28.4×10$^9$/L、40 mg 群で 29.4×10$^9$/L、80 mg 群で 32.1×10$^9$/L であった（表 2.7.3-44）。予定された待機的処置前には、全てのアバトロンボパグ群で平均血小板数が増加していたが、プラセボ群では増加はみられなかった。平均血小板数は、プラセボ群で 38.0×10$^9$/L、アバトロンボパグ 20 mg 群で 48.3×10$^9$/L、40 mg 群で 58.6×10$^9$/L、80 mg 群で 64.9×10$^9$/L であり、ベー

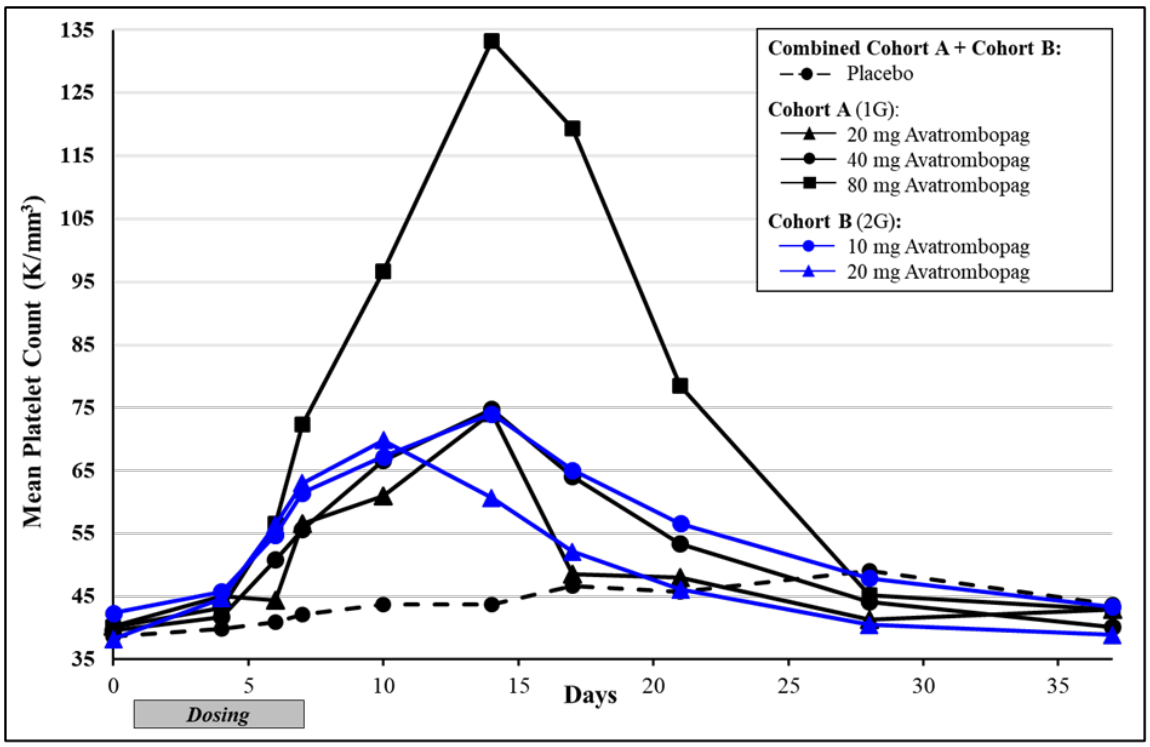
スラインからの平均変化量はそれぞれ 4.7、19.9、29.1、32.7×$10^9$/L であった［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.2.3.1d］。

コホート A のベースラインの血小板数が 40×$10^9$/L 以上の被験者でも、各投与群のベースラインの平均血小板数はいずれも類似しており、プラセボ群で 47.7×$10^9$/L、アバトロンボパグ 20 mg 群で 55.3×$10^9$/L、40 mg 群で 47.6×$10^9$/L、80 mg 群で 45.6×$10^9$/L であった（表 2.7.3-45）。予定された待機的処置前には、全てのアバトロンボパグ群で平均血小板数が増加していたが、プラセボ群では増加はみられなかった。平均血小板数は、プラセボ群で 41.5×$10^9$/L、アバトロンボパグ 20 mg 群で 77.6×$10^9$/L、40 mg 群で 66.2×$10^9$/L、80 mg 群で 92.0×$10^9$/L であり、ベースラインからの平均変化量はそれぞれ–6.2、22.4、18.7、46.4×$10^9$/L であった［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.2.3.1d］。

コホート B のベースラインの血小板数が 40×$10^9$/L 未満の被験者では、各投与群のベースラインの平均血小板数はいずれも類似しており、プラセボ群で 33.4×$10^9$/L、アバトロンボパグ 10 mg 群で 33.6×$10^9$/L、20 mg 群で 29.3×$10^9$/L であった（表 2.7.3-46）。予定された待機的処置前には、両アバトロンボパグ群で平均血小板数が増加していたが、プラセボ群では増加はみられなかった。平均血小板数は、プラセボ群で 38.9×$10^9$/L、アバトロンボパグ 10 mg 群で 53.5×$10^9$/L、20 mg 群で 52.4×$10^9$/L であり、ベースラインからの平均変化量はそれぞれ 5.5、19.9、23.1×$10^9$/L であった［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.2.3.1e］。

コホート B のベースラインの血小板数が 40×$10^9$/L 以上の被験者でも、各投与群のベースラインの平均血小板数はいずれも類似しており、プラセボ群で 45.3×$10^9$/L、アバトロンボパグ 10 mg 群で 47.8×$10^9$/L、20 mg 群で 48.0×$10^9$/L であった（表 2.7.3-47）。予定された待機的処置前には、両アバトロンボパグ群で平均血小板数が増加していたが、プラセボ群では増加はみられなかった。平均血小板数は、プラセボ群で 45.9×$10^9$/L、アバトロンボパグ 10 mg 群で 66.6×$10^9$/L、20 mg 群で 75.4×$10^9$/L であり、ベースラインからの平均変化量はそれぞれ 0.6、18.8、27.4×$10^9$/L であった［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.2.3.1e］。

図 2.7.3-18　202 試験：治験実施医療機関の検査データに基づく、ベースラインからの Visit 別の平均血小板数の推移－コホート A 及びコホート B（ITT 集団）




Bioavailability of the 2G avatrombopag tablet formulation used in Cohort B was 67% higher than the 1G tablet formulation used in Cohort A.

Cohort A (1G):　100 mg avatrombopag loading dose or placebo on Day 1.　Then 20 mg, 40 mg, or 80 mg avatrombopag, or placebo on Day 2 to Day 7.

Cohort B (2G):　80 mg avatrombopag loading dose on Day 1.　Then 10 mg avatrombopag once daily on Day 2 to Day 7 (total dose 140 mg avatrombopag) OR 20 mg on Day 2 to Day 4, then once daily placebo on Day 5 to Day 7 (total dose 140 mg avatrombopag) OR placebo once daily on Day 2 to Day 7.

Note:　Units for platelet count change is presented as $K/mm^3$.

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, ITT = intent-to-treat.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 9

表 2.7.3-44　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート A（ITT 集団）、ベースラインの血小板数<40×10$^9$/L の被験者

| Visit<br>Statistics | Cohort A | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=10)** | **20 mg (N=10)** | **40 mg (N=7)** | **80 mg (N=7)** | **Total (N=24)** |
| **Visit 2 (Baseline)** | | | | | |
| n | 10 | 10 | 7 | 7 | 24 |
| Mean (SD) | 33.3 (6.41) | 28.4 (6.96) | 29.4 (3.69) | 32.1 (5.73) | 29.8 (5.80) |
| Median | 35.5 | 30.5 | 29.0 | 34.0 | 30.5 |
| Min, max | 18, 39 | 18, 38 | 23, 35 | 21, 39 | 18, 39 |
| **Visit 5 (EOT Day)** | | | | | |
| n | 8 | 10 | 7 | 7 | 24 |
| Mean (SD) | 40.9 (23.41) | 45.5 (9.17) | 48.1 (15.91) | 60.6 (15.48) | 50.7 (14.31) |
| Median | 33.0 | 47.0 | 44.0 | 57.0 | 49.5 |
| Min, max | 24, 96 | 23, 53 | 31, 72 | 40, 85 | 23, 85 |
| Change from Baseline | | | | | |
| n | 8 | 10 | 7 | 7 | 24 |
| Mean (SD) | 7.8 (21.45) | 17.1 (7.89) | 18.7 (13.29) | 28.4 (11.79) | 20.9 (11.48) |
| Median | 2.0 | 15.5 | 15.0 | 24.0 | 19.5 |
| Min, max | -10, 58 | 1, 28 | 3, 40 | 19, 51 | 1, 51 |
| **Visit 6 (D10, 3 days post last dose)** | | | | | |
| n | 8 | 8 | 6 | 4 | 18 |
| Mean (SD) | 40.0 (9.17) | 50.9 (15.20) | 63.2 (20.37) | 76.5 (27.45) | 60.7 (21.37) |
| Median | 37.0 | 51.5 | 55.5 | 68.0 | 58.5 |
| Min, max | 30, 57 | 32, 71 | 42, 89 | 54, 116 | 32, 116 |
| Change from Baseline | | | | | |
| n | 8 | 8 | 6 | 4 | 18 |
| Mean (SD) | 6.0 (14.51) | 23.3 (14.83) | 33.5 (18.37) | 47.3 (23.37) | 32.0 (19.44) |
| Median | 1.5 | 20.5 | 29.5 | 37.0 | 30.5 |
| Min, max | -6, 39 | 7, 52 | 12, 56 | 33, 82 | 7, 82 |
| **Visit 7 (D14, 7 days post last dose)** | | | | | |
| n | 5 | 3 | 2 | 4 | 9 |
| Mean (SD) | 36.8 (5.07) | 57.3 (11.93) | 67.5 (30.41) | 90.8 (17.06) | 74.4 (22.69) |
| Median | 35.0 | 52.0 | 67.5 | 95.5 | 71.0 |
| Min, max | 32, 45 | 49, 71 | 46, 89 | 67, 105 | 46, 105 |
| Change from Baseline | | | | | |
| n | 5 | 3 | 2 | 4 | 9 |
| Mean (SD) | 3.0 (2.74) | 30.0 (5.20) | 37.0 (28.28) | 55.5 (15.76) | 42.9 (18.72) |
| Median | 3.0 | 33.0 | 37.0 | 58.5 | 34.0 |
| Min, max | -1, 6 | 24, 33 | 17, 57 | 34, 71 | 17, 71 |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).

Unit for platelet count is ×10$^9$/L.

Only subjects with non-missing data at both Baseline and the relevant postbaseline visit are included in the change from Baseline summary statistics.

D = Day, EOT = end-of-treatment.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 17

表 2.7.3-45　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート A（ITT 集団）、ベースラインの血小板数≥40×$10^9$/L の被験者

| Visit<br>Statistics | Cohort A | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=6)** | **20 mg (N=8)** | **40 mg (N=9)** | **80 mg (N=10)** | **Total (N=27)** |
| **Visit 2 (Baseline)** | | | | | |
| n | 6 | 8 | 9 | 10 | 27 |
| Mean (SD) | 47.7 (3.50) | 55.3 (21.33) | 47.6 (3.64) | 45.6 (3.44) | 49.1 (12.16) |
| Median | 48.0 | 48.0 | 48.0 | 46.0 | 47.0 |
| Min, max | 43, 52 | 43, 107 | 40, 51 | 40, 51 | 40, 107 |
| **Visit 5 (EOT Day)** | | | | | |
| n | 5 | 8 | 9 | 10 | 27 |
| Mean (SD) | 42.8 (8.11) | 70.4 (30.24) | 61.3 (14.64) | 80.5 (24.02) | 71.1 (24.06) |
| Median | 41.0 | 64.5 | 55.0 | 83.0 | 68.0 |
| Min, max | 35, 54 | 43, 140 | 45, 82 | 48, 118 | 43, 140 |
| Change from Baseline | | | | | |
| n | 5 | 8 | 9 | 10 | 27 |
| Mean (SD) | -4.4 (7.09) | 15.1 (13.27) | 13.8 (13.96) | 34.9 (22.42) | 22.0 (19.58) |
| Median | -5.0 | 17.0 | 7.0 | 37.5 | 24.0 |
| Min, max | -14, 3 | -3, 33 | -1, 34 | 1, 69 | -3, 69 |
| **Visit 6 (D10, 3 days post last dose)** | | | | | |
| n | 4 | 4 | 7 | 6 | 17 |
| Mean (SD) | 41.3 (7.80) | 81.3 (15.11) | 69.6 (16.09) | 110.0 (50.26) | 86.6 (35.62) |
| Median | 43.5 | 79.5 | 69.0 | 119.0 | 76.0 |
| Min, max | 30, 48 | 65, 101 | 50, 97 | 51, 160 | 50, 160 |
| Change from Baseline | | | | | |
| n | 4 | 4 | 7 | 6 | 17 |
| Mean (SD) | -4.8 (5.50) | 33.5 (12.87) | 21.3 (17.36) | 64.3 (48.93) | 39.4 (35.74) |
| Median | -2.0 | 31.5 | 21.0 | 72.5 | 31.0 |
| Min, max | -13, -2 | 20, 51 | -1, 49 | 5, 114 | -1, 114 |
| **Visit 7 (D14, 7 days post last dose)** | | | | | |
| n | 4 | 6 | 5 | 5 | 16 |
| Mean (SD) | 41.0 (16.27) | 82.7 (15.60) | 77.6 (18.72) | 167.4 (75.10) | 107.6 (58.47) |
| Median | 37.5 | 85.5 | 82.0 | 194.0 | 91.5 |
| Min, max | 26, 63 | 55, 99 | 48, 93 | 63, 256 | 48, 256 |
| Change from Baseline | | | | | |
| n | 4 | 6 | 5 | 5 | 16 |
| Mean (SD) | -5.5 (12.77) | 34.5 (12.19) | 29.8 (19.47) | 120.6 (73.65) | 59.9 (58.19) |
| Median | -8.0 | 37.0 | 34.0 | 148.0 | 38.0 |
| Min, max | -17, 11 | 12, 49 | -2, 48 | 21, 210 | -2, 210 |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).

Unit for platelet count is ×$10^9$/L.

Only subjects with non-missing data at both Baseline and the relevant postbaseline visit are included in the change from Baseline summary statistics.

D = Day, EOT = end-of-treatment.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 18

表 2.7.3-46　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート B（ITT 集団）、ベースラインの血小板数<40×10$^9$/L の被験者

| Visit<br>Statistics | Cohort B[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=12)** | **10 mg (N=8)** | **20 mg (N=11)** | **Total (N=19)** |
| **Visit 2 (Baseline)** | | | | |
| n | 12 | 8 | 11 | 19 |
| Mean (SD) | 33.4 (5.87) | 33.6 (5.04) | 29.3 (5.90) | 31.1 (5.84) |
| Median | 35.5 | 35.0 | 31.0 | 33.0 |
| Min, max | 20, 38 | 24, 39 | 18, 36 | 18, 39 |
| **Visit 5 (EOT)** | | | | |
| n | 10 | 7 | 11 | 18 |
| Mean (SD) | 39.3 (14.88) | 53.0 (9.38) | 49.0 (16.27) | 50.6 (13.81) |
| Median | 37.5 | 51.0 | 45.0 | 47.5 |
| Min, max | 19, 64 | 45, 73 | 33, 94 | 33, 94 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 10 | 7 | 11 | 18 |
| Mean (SD) | 6.8 (15.75) | 18.9 (8.43) | 19.7 (15.52) | 19.4 (12.92) |
| Median | 2.0 | 18.0 | 13.0 | 17.5 |
| Min, max | -11, 39 | 7, 34 | 3, 60 | 3, 60 |
| **Visit 6 (D10, 3 days post last dose)** | | | | |
| n | 5 | 6 | 7 | 13 |
| Mean (SD) | 44.8 (10.31) | 60.7 (20.38) | 60.6 (21.01) | 60.6 (19.85) |
| Median | 40.0 | 55.5 | 57.0 | 57.0 |
| Min, max | 39, 63 | 36, 89 | 38, 101 | 36, 101 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 5 | 6 | 7 | 13 |
| Mean (SD) | 8.2 (11.17) | 27.0 (20.22) | 29.1 (21.98) | 28.2 (20.33) |
| Median | 4.0 | 21.5 | 26.0 | 23.0 |
| Min, max | 1, 28 | 0, 58 | 5, 67 | 0, 67 |
| **Visit 7 (D14, 7 days post last dose)** | | | | |
| n | 7 | 6 | 9 | 15 |
| Mean (SD) | 43.6 (9.09) | 59.8 (22.34) | 49.6 (11.57) | 53.7 (16.79) |
| Median | 39.0 | 55.5 | 47.0 | 50.0 |
| Min, max | 38, 63 | 37, 96 | 34, 67 | 34, 96 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 7 | 6 | 9 | 15 |
| Mean (SD) | 7.9 (9.26) | 26.2 (21.72) | 19.4 (14.04) | 22.1 (17.11) |
| Median | 4.0 | 19.5 | 13.0 | 19.0 |
| Min, max | 2, 28 | 4, 65 | 7, 43 | 4, 65 |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).

Unit for platelet count is ×10$^9$/L.

Only subjects with non-missing data at both Baseline and the relevant postbaseline visit are included in the change from Baseline summary statistics

D = Day, EOT = end-of-treatment.

a) In Cohort B, avatrombopag was dosed as follows: 80-mg loading dose on Day 1 followed by either 10 mg on Days 2 - 7, or 20 mg on Days 2 - 4 and then matching placebo on Days 5 through 7, or matching placebo for a maximum of 7 days at a ratio of 1:1:1.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 19

表 2.7.3-47　202 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約－コホート B（ITT 集団）、ベースラインの血小板数≥40×$10^9$/L の被験者

| Visit<br>Statistics | Cohort B[a] | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo (N=9)** | **10 mg (N=13)** | **20 mg (N=10)** | **Total (N=23)** |
| **Visit 2 (Baseline)** | | | | |
| n | 9 | 13 | 10 | 23 |
| Mean (SD) | 45.3 (5.92) | 47.8 (4.96) | 48.0 (5.73) | 47.9 (5.19) |
| Median | 42.0 | 46.0 | 47.5 | 47.0 |
| Min, max | 40, 55 | 42, 56 | 40, 57 | 40, 57 |
| **Visit 5 (EOT)** | | | | |
| n | 8 | 11 | 10 | 21 |
| Mean (SD) | 46.3 (8.35) | 66.9 (10.11) | 78.5 (23.39) | 72.4 (18.23) |
| Median | 45.5 | 65.0 | 79.5 | 70.0 |
| Min, max | 35, 56 | 55, 87 | 41, 111 | 41, 111 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 8 | 11 | 10 | 21 |
| Mean (SD) | 0.4 (5.78) | 19.0 (11.38) | 30.5 (19.44) | 24.5 (16.42) |
| Median | 0.0 | 17.0 | 31.0 | 24.0 |
| Min, max | -8, 8 | -1, 34 | -2, 54 | -2, 54 |
| **Visit 6 (Day 10, 3 days post last dose)** | | | | |
| n | 5 | 7 | 9 | 16 |
| Mean (SD) | 50.8 (17.08) | 72.7 (15.17) | 76.9 (24.81) | 75.1 (20.62) |
| Median | 47.0 | 74.0 | 76.0 | 75.0 |
| Min, max | 29, 70 | 40, 84 | 36, 115 | 36, 115 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 5 | 7 | 9 | 16 |
| Mean (SD) | 4.6 (10.74) | 24.4 (14.80) | 29.8 (22.24) | 27.4 (18.95) |
| Median | 5.0 | 27.0 | 33.0 | 30.0 |
| Min, max | -12, 15 | -6, 42 | -11, 58 | -11, 58 |
| **Visit 7 (Day 14, 7 days post last dose)** | | | | |
| n | 4 | 9 | 9 | 18 |
| Mean (SD) | 55.5 (8.50) | 83.4 (22.98) | 71.9 (27.38) | 77.7 (25.24) |
| Median | 54.0 | 81.0 | 64.0 | 70.5 |
| Min, max | 47, 67 | 50, 118 | 42, 129 | 42, 129 |
| Change from Baseline | | | | |
| n | 4 | 9 | 9 | 18 |
| Mean (SD) | 6.5 (3.87) | 34.9 (23.87) | 24.3 (23.04) | 29.6 (23.40) |
| Median | 5.5 | 39.0 | 17.0 | 24.5 |
| Min, max | 3, 12 | -3, 72 | -1, 72 | -3, 72 |

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).

Unit for platelet count is ×$10^9$/L.

Only subjects with non-missing data at both Baseline and the relevant postbaseline visit are included in the change from Baseline summary statistics

EOT = end-of-treatment.

a) In Cohort B, avatrombopag was dosed as follows: 80-mg loading dose on Day 1 followed by either 10 mg on Days 2 - 7, or 20 mg on Days 2 - 4 and then matching placebo on Days 5 through 7, or matching placebo for a maximum of 7 days at a ratio of 1:1:1.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 20

(2)　204 試験

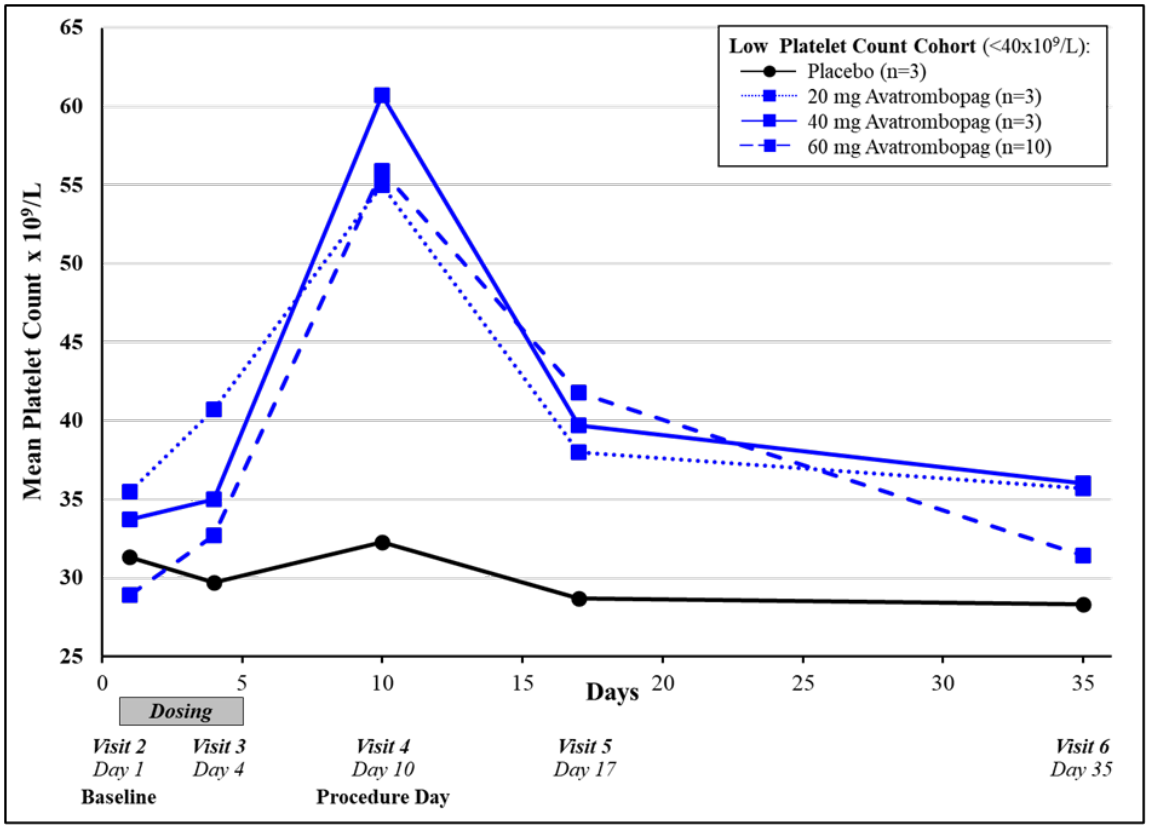
2 つのコホートを併合した全ての用量のアバトロンボパグ群で、投与後に予測可能な血小板数の増加が試験期間を通して認められた。3 つのアバトロンボパグ群全てで、平均血小板数は待機的処置日（Day 10）にピークに達し、各併合群のベースライン値の約 1.3～1.9 倍となった。その後、徐々に減少し、Day 35 までにベースライン値に戻った。アバトロンボパグによる血小板数増加は、各投与群で Day 4 から認められた。

待機的処置日［Day 10（+3）］の血小板数のベースラインからの平均変化量（SD）は、併合アバトロンボパグ 20 mg 群で $12.7\times10^9$/L（9.49）、併合 40 mg 群で $38.1\times10^9$/L（22.78）、併合 60 mg 群で $27.1\times10^9$/L（22.70）であったのに対し、併合プラセボ群では $3.3\times10^9$/L（7.16）であった（表 2.7.3-48）。プラセボ群に対する群間差は全てのアバトロンボパグ群で有意であり、P 値は、アバトロンボパグ 20 mg 群で 0.012、40 mg 群及び 60 mg 群で 0.001 であった（Wilcoxon Rank Sum 検定）。

血小板数増加のパターンは、血小板数が低いコホートでも高いコホートでも概ね類似していたが、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 20 mg 群では変化が少なかった。ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの各アバトロンボパグ群の血小板数の変化（図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20）は、併合アバトロンボパグ群で示された変化と一貫していた。

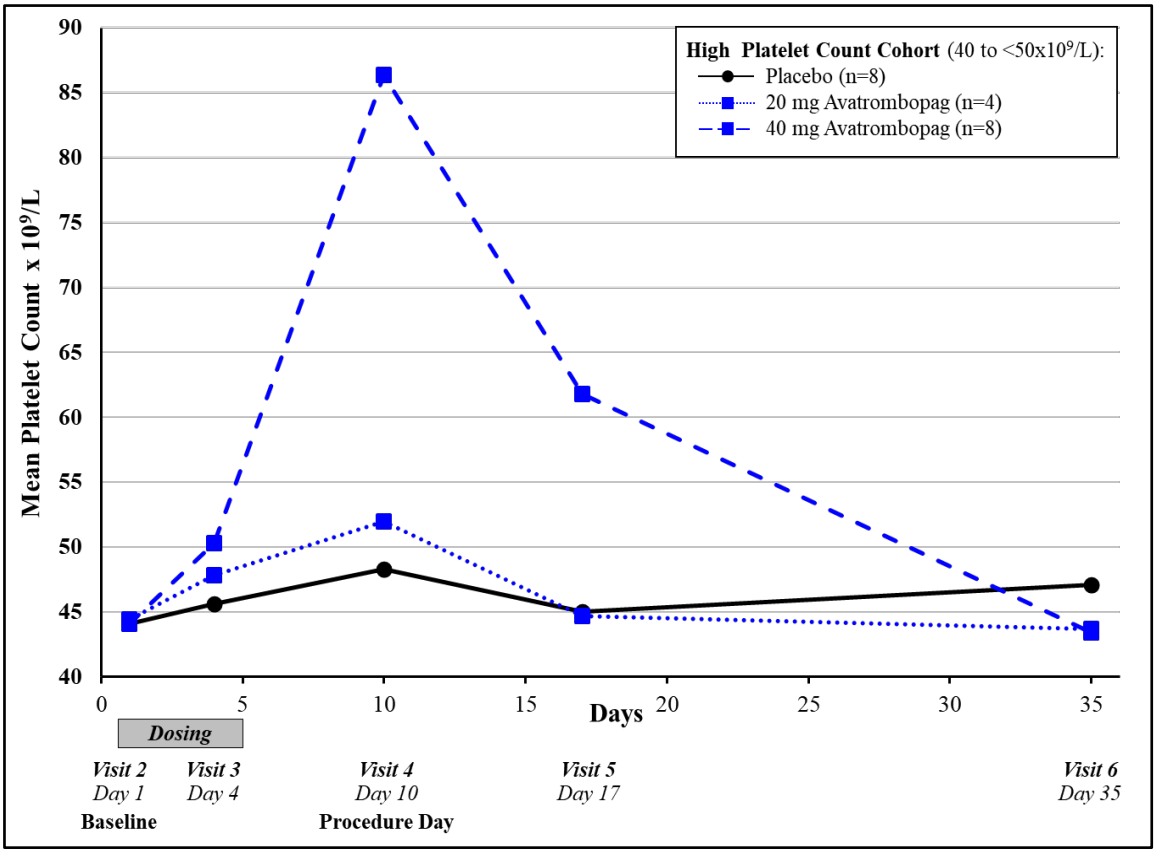
なお、204 試験では、試験期間中のいずれの Visit でも、血小板数が $200\times10^9$/L 以上となったアバトロンボパグ群の被験者はいなかった［Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 14.2.1.4］。

図 2.7.3-19　204 試験：平均血小板数の推移－血小板数が低いコホート（FAS）




Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 11

図 2.7.3-20　204 試験：平均血小板数の推移－血小板数が高いコホート（FAS）




Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 12

表 2.7.3-48　204 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS）

| Visit<br>Category | Placebo<br>(N=11) | Avatrombopag<br>20 mg<br>(N=7) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=11) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=10) |
|---|---|---|---|---|
| **Visit 2 (Baseline)** | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 40.59 (7.024) | 40.57 (5.556) | 41.23 (5.159) | 28.85 (7.568) |
| Median | 42.00 | 41.00 | 43.00 | 31.25 |
| Min, Max | 26.5, 49.5 | 33.0, 48.0 | 31.5, 46.0 | 10.5, 37.5 |
| **Visit 3 (Day 4 or Day 5)** | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 41.27 (8.344) | 44.71 (6.102) | 46.09 (8.860) | 32.70 (9.967) |
| Median | 45.00 | 46.00 | 48.00 | 35.00 |
| Min, Max | 24.0, 49.0 | 36.0, 55.0 | 30.0, 63.0 | 11.0, 42.0 |
| Change from baseline | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 0.68 (2.848) | 4.14 (7.099) | 4.86 (6.569) | 3.85 (6.223) |
| Median | 1.00 | 4.00 | 3.50 | 3.75 |
| Min, Max | –3.5, 4.5 | –2.5, 14.0 | –3.0, 21.5 | –7.5, 12.0 |
| P-value vs. Placebo[a] | | 0.296 | 0.070 | 0.138 |
| **Visit 4 (Day 10)** | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 43.91 (10.568) | 53.29 (5.678) | 79.36 (24.800) | 55.90 (22.507) |
| Median | 45.00 | 52.00 | 87.00 | 48.00 |
| Min, Max | 29.0, 69.0 | 45.0, 61.0 | 42.0, 107.0 | 30.0, 97.0 |
| Change from baseline | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 3.32 (7.163) | 12.71 (9.486) | 38.14 (22.781) | 27.05 (22.700) |
| Median | 2.50 | 9.50 | 52.00 | 19.00 |
| Min, Max | –3.5, 22.5 | 3.0, 28.0 | –0.5, 62.5 | 2.5, 72.5 |
| P-value vs. Placebo[a] | | 0.012 | 0.001 | 0.001 |
| **Visit 5 (Day 17)** | | | | |
| n | 10 | 6 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 40.10 (9.916) | 41.33 (4.803) | 55.73 (14.826) | 41.80 (16.578) |
| Median | 40.50 | 40.50 | 63.00 | 42.50 |
| Min, Max | 22.0, 52.0 | 36.0, 48.0 | 36.0, 73.0 | 12.0, 78.0 |
| Change from baseline | | | | |
| n | 10 | 6 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 0.40 (5.243) | 1.75 (3.402) | 14.50 (11.874) | 12.95 (12.857) |
| Median | 1.25 | 1.50 | 19.00 | 9.50 |
| Min, Max | –7.5, 7.5 | –2.0, 6.0 | –1.5, 28.0 | 1.5, 44.0 |
| P-value vs. Placeboa | | 0.624 | 0.009 | 0.010 |

表 2.7.3-48　204 試験：Visit 別の血小板数及びベースラインからの変化量の要約（FAS（続き）

| Visit<br>Category | Placebo<br>(N=11) | Avatrombopag<br>20 mg<br>(N=7) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=11) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=10) |
|---|---|---|---|---|
| **Visit 6 (Day 35)** | | | | |
| n | 10 | 6 | 11 | 9 |
| Mean (SD) | 41.50 (10.845) | 39.67 (5.574) | 41.36 (8.262) | 31.44 (8.353) |
| Median | 45.00 | 39.50 | 40.00 | 34.00 |
| Min, Max | 19.0, 56.0 | 31.0, 47.0 | 30.0, 61.0 | 14.0, 44.0 |
| Change from baseline | | | | |
| n | 10 | 6 | 11 | 9 |
| Mean (SD) | 1.80 (4.614) | 0.08 (1.686) | 0.14 (8.382) | 2.33 (4.265) |
| Median | 2.50 | –0.25 | –1.50 | 3.50 |
| Min, Max | –7.5, 9.5 | –2.0, 2.0 | –9.5, 19.5 | –3.5, 10.0 |
| P-value vs. Placebo[a] | | 0.154 | 0.216 | 0.901 |

Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.
Unit for platelet count is $\times 10^9$/L.
a) P-value is based on Wilcoxon rank sum test at a two-sided significance level of α = 0.05 for each avatrombopag treatment group vs. placebo.
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 19

### 2.7.3.3.2.6　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

**主要な試験：併合解析**

アバトロンボパグを投与したほぼ全ての被験者で、投与後に予測された血小板数の増加が認められ、Day 35 までにベースライン値に戻った。特筆すべき点として、2 つの第 3 相試験の試験期間中、アバトロンボパグ投与後にいずれかの 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、血小板数は次の来院時には低下し、無症状であった。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を表 2.7.3-49 に要約する。

Day 4（±1）

Day 4 に血小板数が 50×$10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 8.6%（13 名）、プラセボ群で 3.4%（3 名）であった。ベースラインの血小板数が高いコホートは低いコホートよりもその割合が高く、アバトロンボパグ 40 mg 群で 39.8%（45 名）、プラセボ群で 31.3%（20 名）であった。

Day 4 に血小板数が 75×$10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 0.7%（1 名）、プラセボ群で 1.1%（1 名）であった。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 40 mg 群で 4.4%（5 名）、プラセボ群で 3.1%（2 名）であった。

**待機的処置日（Day 10～13）**

待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 74.1%（109 名）、プラセボ群で 6.1%（5 名）であり、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 94.6%（106 名）、プラセボ群で 32.8%（20 名）であった。

待機的処置日に血小板数が $75\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 25.2%（37 名）、プラセボ群で 1.2%（1 名）であり、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 62.5%（70 名）、プラセボ群で 4.9%（3 名）であった。

**待機的処置から 7（+3）日後**

待機的処置から 7 日後に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 44.8%（64 名）、プラセボ群で 17.6%（12 名）であり、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 75.0%（81 名）、プラセボ群で 41.7%（25 名）であった。

待機的処置から 7 日後に血小板数が $75\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 9.8%（14 名）、プラセボ群で 2.9%（2 名）であり、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 25.9%（28 名）、プラセボ群で 6.7%（4 名）であった。

**最終投与から 30（+3）日後**

最終投与から 30 日後に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 8.6%（13 名）、プラセボ群で 16.3%（13 名）であり、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 31.8%（34 名）、プラセボ群で 33.9%（21 名）であった。

最終投与から 30 日後に血小板数が $75\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、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 群で 0.7%（1 名）、プラセボ群で 2.5%（2 名）であり、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 5.6%（6 名）、プラセボ群で 6.5%（4 名）であった。

表 2.7.3-49　310 試験及び 311 試験：血小板数が 50、75、200×$10^9$/L 以上に達した被験者の割合の Visit 別の要約－併合データ（FAS）

| Visit Category | Baseline Platelet Count <40×$10^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×$10^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| **Day 4** | | | | |
| Platelet count ≥50×$10^9$/L | | | | |
| n | 89 | 151 | 64 | 113 |
| Yes | 3 (3.4) | 13 (8.6) | 20 (31.3) | 45 (39.8) |
| No | 86 (96.6) | 138 (91.4) | 44 (68.8) | 68 (60.2) |
| Platelet count ≥75×$10^9$/L | | | | |
| n | 89 | 151 | 64 | 113 |
| Yes | 1 (1.1) | 1 (0.7) | 2 (3.1) | 5 (4.4) |
| No | 88 (98.9) | 150 (99.3) | 62 (96.9) | 108 (95.6) |
| Platelet count ≥200×$10^9$/L | | | | |
| n | 89 | 151 | 64 | 113 |
| Yes | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| No | 89 (100) | 151 (100) | 64 (100) | 112 (99.1) |
| **Procedure Day** | | | | |
| Platelet count ≥50×$10^9$/L | | | | |
| n | 82 | 147 | 61 | 112 |
| Yes | 5 (6.1) | 109 (74.1) | 20 (32.8) | 106 (94.6) |
| No | 77 (93.9) | 38 (25.9) | 41 (67.2) | 6 (5.4) |
| Platelet count ≥75×$10^9$/L | | | | |
| n | 82 | 147 | 61 | 112 |
| Yes | 1 (1.2) | 37 (25.2) | 3 (4.9) | 70 (62.5) |
| No | 81 (98.8) | 110 (74.8) | 58 (95.1) | 42 (37.5) |
| Platelet count ≥200×$10^9$/L | | | | |
| n | 82 | 147 | 61 | 112 |
| Yes | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) |
| No | 82 (100) | 147 (100) | 61 (100) | 111 (99.1) |
| **Post-Procedure Day** | | | | |
| Platelet count ≥50×$10^9$/L | | | | |
| n | 68 | 143 | 60 | 108 |
| Yes | 12 (17.6) | 64 (44.8) | 25 (41.7) | 81 (75.0) |
| No | 56 (82.4) | 79 (55.2) | 35 (58.3) | 27 (25.0) |
| Platelet count ≥75×$10^9$/L | | | | |
| n | 68 | 143 | 60 | 108 |
| Yes | 2 (2.9) | 14 (9.8) | 4 (6.7) | 28 (25.9) |
| No | 66 (97.1) | 129 (90.2) | 56 (93.3) | 80 (74.1) |
| Platelet count ≥200×$10^9$/L | | | | |
| n | 68 | 143 | 60 | 108 |
| Yes | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 |
| No | 68 (100) | 142 (99.3) | 60 (100) | 108 (100) |

表 2.7.3-49 310 試験及び 311 試験：血小板数が 50、75、200×109/L 以上に達した被験者の割合の Visit 別の要約－併合データ（FAS）（続き）

| Visit Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) | Avatrombopag 60 mg (N=160) | Placebo (N=67) | Avatrombopag 40 mg (N=117) |
| **Follow-up** | | | | |
| Platelet count ≥50×10$^9$/L | | | | |
| n | 80 | 151 | 62 | 107 |
| Yes | 13 (16.3) | 13 (8.6) | 21 (33.9) | 34 (31.8) |
| No | 67 (83.8) | 138 (91.4) | 41 (66.1) | 73 (68.2) |
| Platelet count ≥75×10$^9$/L | | | | |
| n | 80 | 151 | 62 | 107 |
| Yes | 2 (2.5) | 1 (0.7) | 4 (6.5) | 6 (5.6) |
| No | 78 (97.5) | 150 (99.3) | 58 (93.5) | 101 (94.4) |
| Platelet count ≥200×10$^9$/L | | | | |
| n | 80 | 151 | 62 | 107 |
| Yes | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 80 (100) | 151 (100) | 62 (100) | 107 (100) |

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 56

### 2.7.3.3.2.7 血小板機能

#### 310 試験及び 311 試験

第 3 相試験では一部の治験実施医療機関で血小板機能を検討するサブスタディを行い、参加施設に対してそのための研修を行った。このサブスタディではベースライン時（Day 1）と、Day 4 及び Day 10 にアバトロンボパグ群及びプラセボ群の被験者（n=30）から、全血フローサイトメトリー用の検体を採取した。理論的に血栓症のリスクを高める可能性のある血小板活性化をアバトロンボパグが亢進するか否かを評価するために、特定のフローサイトメトリーマーカーや血小板凝集能検査を用いて血小板機能を評価した。用いた評価項目は、血小板表面の活性化糖蛋白質（GP）IIb/IIIa、血小板表面の P-セレクチン、血小板表面の GPIb、血小板表面のホスファチジルセリン発現、及び血小板由来微小粒子の生成であった［Module 5.3.5.3-6］。

本サブスタディの主な結果を以下に要約する。

- アバトロンボパグ 60 mg 又は 40 mg 投与により、Day 10 に予測可能な血小板数の有意な増加を示したが、プラセボ投与では増加しなかった。
- 循環血中の活性化された血小板（血小板表面の活性化 GPIIb/IIIa 及び血小板表面の P-セレクチンにより測定）は、プラセボ群と比較してアバトロンボパグ群で増加していなかった。
- 低濃度及び高濃度のアデノシン二リン酸（ADP）、並びに低濃度及び高濃度のトロンビン受容体活性化ペプチド（TRAP）に対する反応により評価した血小板の反応性は、全ての評価項目について、アバトロンボパグ群でプラセボ群に比べて亢進していなかった。

以上の血小板機能のデータをまとめると、第 3 相試験で対象とした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かった。

#### 2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較

予め規定した以下の部分集団カテゴリーでのサブグループ解析を、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合、待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/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、第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）を併合した FAS を用いて実施した。

- 人口統計学的特性：年齢カテゴリー（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）、性別（男性、女性）、人種（白人、黒人、アジア人、その他）
- 地域：北米、東アジア、欧州、その他の地域
- 予定された待機的処置の出血リスク：低、中、高
- MELD スコア：10 未満、10～14、14 超
- CTP グレード：A、B、C
- 慢性肝疾患の病因：アルコール性肝疾患、ウイルス性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎、その他
- ベースラインの血小板数別のコホート：$40\times10^9$/L 未満、$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満

##### 2.7.3.3.3.1　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合

###### 2.7.3.3.3.1.1　年齢

年齢カテゴリー別に、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のサブグループ解析を実施した結果、ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-21）でも高いコホート（図 2.7.3-22）でも、年齢はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす重要な因子ではないことが示された。全ての年齢カテゴリーで、レスポンダーの割合はアバトロンボパグ群の方が高く、群間差は全ての年齢カテゴリーで概ね類似し、FAS 全体の解析結果と一貫していた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、全ての年齢カテゴリーでアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

###### 2.7.3.3.3.1.2　性別

男女別に、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のサブグループ解析を実施した結果、性別はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす重要な因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-21）でも高いコホート（図 2.7.3-22）でも、男性被験者と女性被験者で結果は同様であり、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であった。男女ともに、レスポンダーの割合はプラセボ群よりもアバトロンボパグ群の方が高く、群間差は概ね類似しており、FAS 全体の解析結果と一貫していた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、男女ともにアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

#### 2.7.3.3.3.1.3　人種

人種カテゴリー別に、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のサブグループ解析を実施した結果、ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-21）でも高いコホート（図 2.7.3-22）でも、人種はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす重要な因子ではないことが示された。全ての人種カテゴリーで、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高く、群間差は概ね類似し、FAS 全体の解析結果と一貫していた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、全ての人種カテゴリーでアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

#### 2.7.3.3.3.1.4　地理的地域

サブグループ解析の結果から、地理的地域はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。全ての地域の被験者で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、全ての地理的地域でアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

#### 2.7.3.3.3.1.5　予定された待機的処置の出血リスク

併合した FAS の全ての投与群の合計で、待機的処置の各出血リスクカテゴリーに含まれる被験者の割合は、低リスクが 60.8%、中リスクが 17.2%、高リスクが 22.1%であり、投与群間で概ね均衡がとれていた［Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 40］。サブグループ解析の結果から、予定された待機的処置の出血リスクはアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。低・中・高のいずれの出血リスクカテゴリーでも、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の方が高く、FAS 全体の解析結果と一貫していた。アバトロンボパグの肯定的な治療効果は、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 群及びプラセボ群、低リスク：78.1%及び 45.8%、中リスク：61.9%及び 17.6%、高リスク：55.9%及び 6.7%）（図 2.7.3-21）でも、高いコホート（アバトロンボパグ 40 mg 群及びプラセボ群、低リスク：92.4%及び 34.2%、中リスク：90.0%及び 50.0%、高リスク：88.9%及び 35.7%）（図 2.7.3-22）でも、3 つの出血リスクカテゴリーで一貫して認められた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、待機的処置の 3 つの出血リスクカテゴリーでアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

低リスクのカテゴリーでは、中リスク及び高リスクのカテゴリーに比べて、血小板輸血又は止血処置が行われた被験者の割合が総じて低かった。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群（n=160）で輸血又は止血処置が行われた被験者の割合は、低リスクカテゴリーで 21.9%（21 名）、中リスクで 38.1%（8 名）、高リスクで 44.1%（15 名）であった。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群（n=117）ではそれぞれ 7.6%（5 名）、10.0%（2 名）、11.1%（3 名）であった［Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 3.5.1］。

#### 2.7.3.3.3.1.6　Model for End-Stage Liver Disease スコア

サブグループ解析の結果から、MELD スコアはアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。なお、試験の組入れ基準に従い、MELD スコアは 24 以下である必要があった。いずれの MELD スコアカテゴリーでも、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、FAS 全体の結果と一貫していた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、全ての MELD スコアカテゴリーでアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

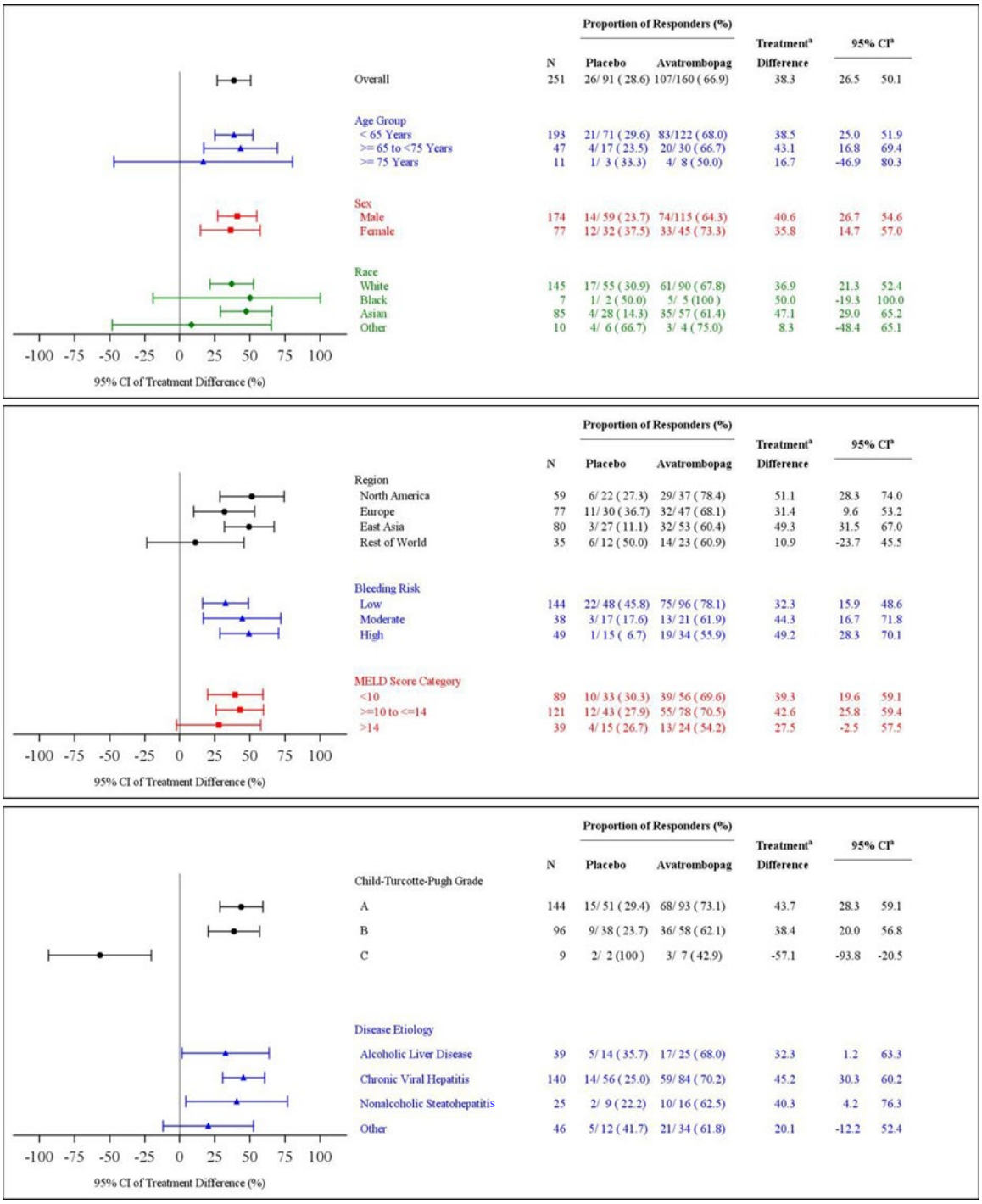
#### 2.7.3.3.3.1.7　Child-Turcotte-Pugh グレード

サブグループ解析の結果から、CTP グレード A 及び B はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が高いコホートでは、CTP グレード C もアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではなく、いずれの CTP グレードでもアバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり（図 2.7.3-22）、FAS 全体の結果と一貫していた。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、CTP グレード C の被験者が少なく（n=9、欠測あり）［Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 3.7.1］、プラセボ群の効果が誇張された可能性があり、このサブセットの解釈には限界があった（図 2.7.3-21）。有効性の主解析では、データが欠測であった被験者はノンレスポンダーとみなした。ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析では、解析に含まれる被験者数が増えたため、全ての CTP グレード（グレード A、B、C）でアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

#### 2.7.3.3.3.1.8　慢性肝疾患の病因

サブグループ解析の結果から、アルコール性肝疾患、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、及びその他の慢性肝疾患の病因はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。いずれの病因カテゴリーでもアバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。同様に、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析でも、慢性肝疾患の全ての病因カテゴリーでアバトロンボパグの肯定的な治療効果が一貫して認められた（図 2.7.3-23）。

図 2.7.3-21　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のフォレストプロットーベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）

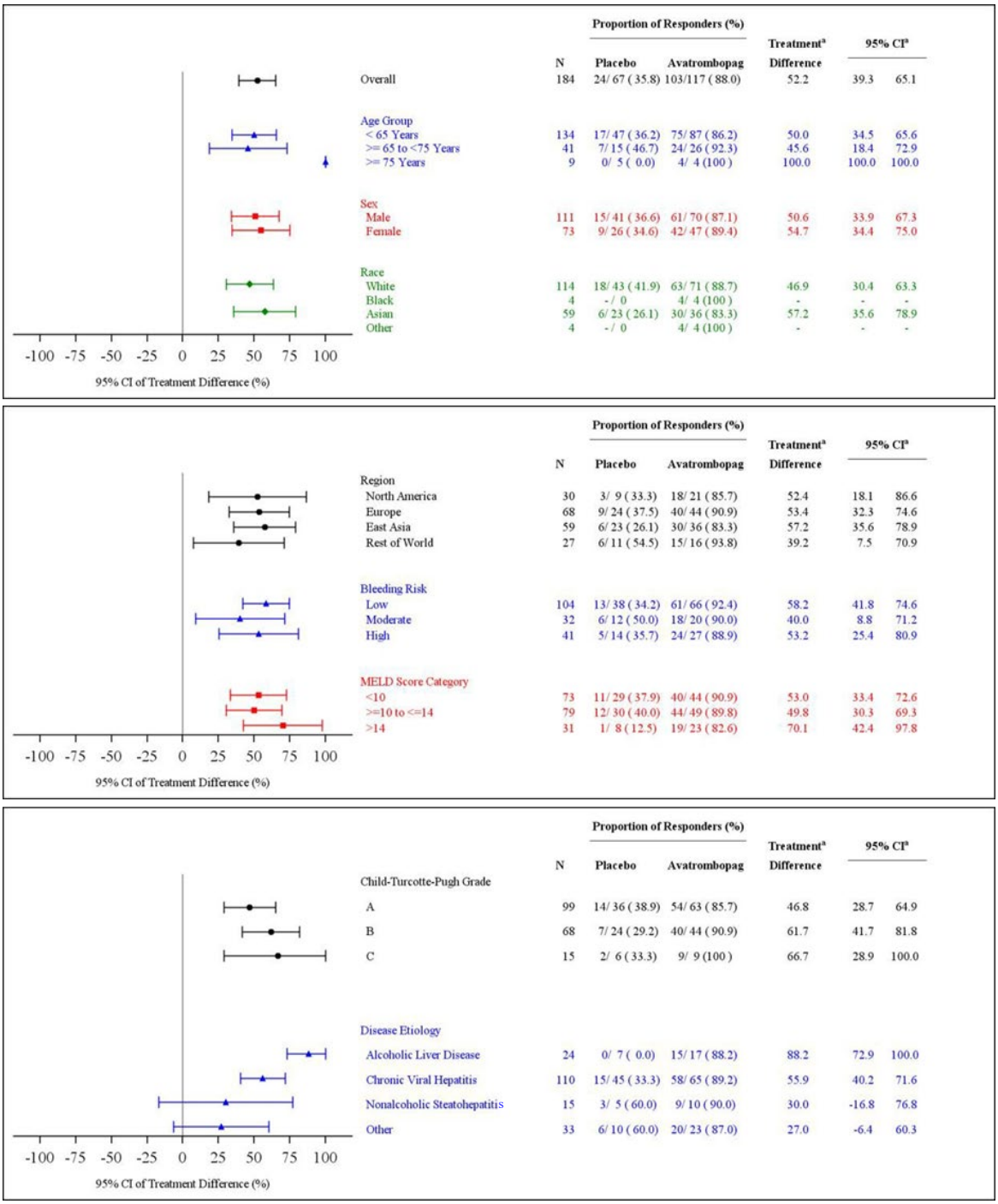



CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Treatment difference = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 19

図 2.7.3-22　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のフォレストプロットーベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）

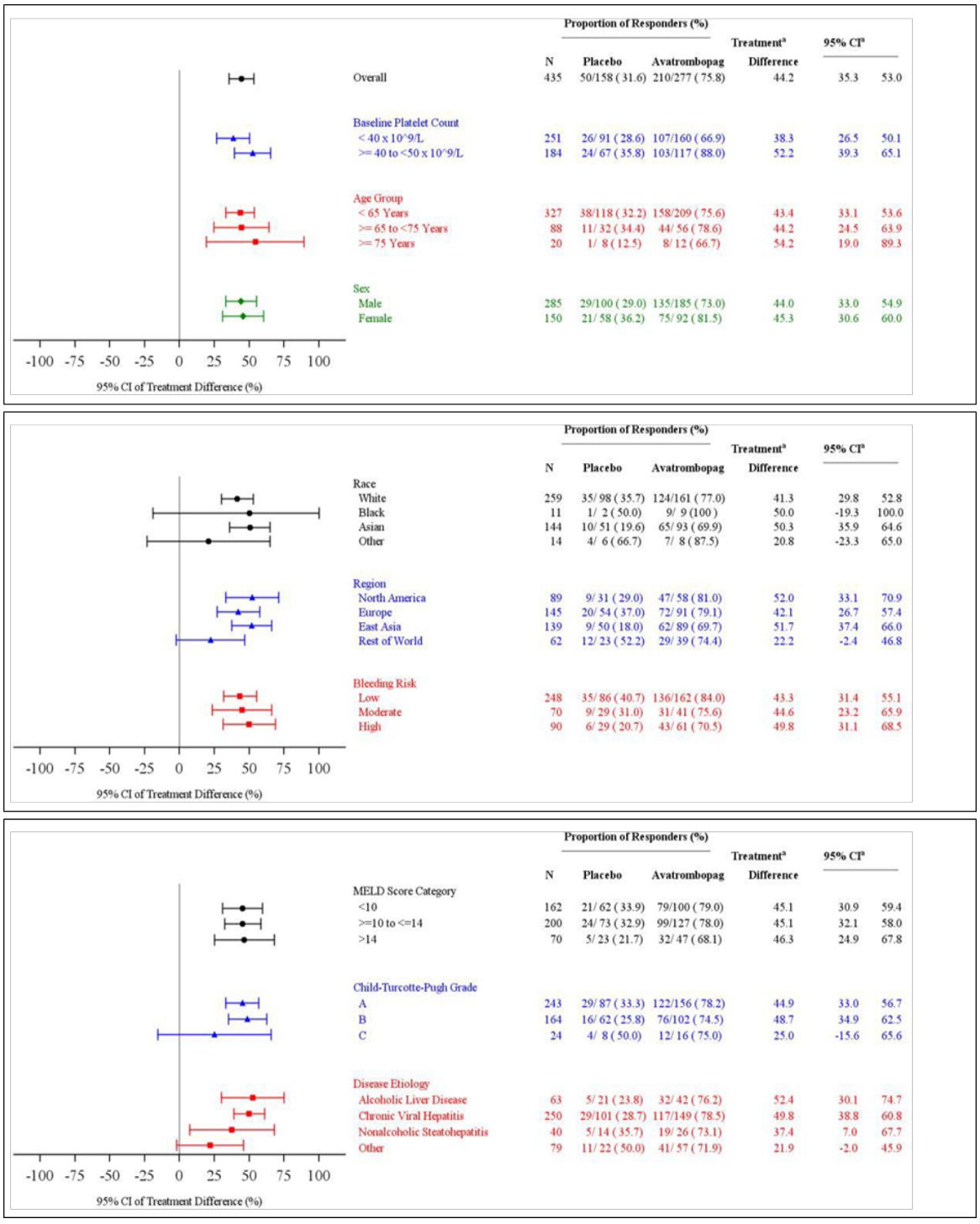



CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Treatment difference = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 20

図 2.7.3-23　血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合のフォレストプロットーベースラインの血小板数別の 2 つのコホートの併合解析（FAS）




CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Treatment difference = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 21

#### 2.7.3.3.3.2　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

##### 2.7.3.3.3.2.1　年齢

血小板数が 50×10$^9$/L 以上に達した被験者の割合について、310 試験及び 311 試験の併合データのサブグループ解析を実施した結果、ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-24）でも高いコホート（図 2.7.3-25）でも、年齢はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす重要な因子ではないことが示された。いずれの年齢カテゴリー（65 歳未満、65 歳以上 75 歳未満、75 歳以上）でも、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であった。結果は全ての年齢カテゴリーで類似しており、全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.2.2　性別

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に関するサブグループ解析の結果から、性別はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-24）でも高いコホート（図 2.7.3-25）でも、男性被験者と女性被験者の結果は同様で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.2.3　人種

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に関するサブグループ解析の結果から、人種はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-24）でも高いコホート（図 2.7.3-25）でも、全ての人種カテゴリー（白人、黒人、アジア人、その他）で結果は同様で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.2.4　地理的地域

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に関するサブグループ解析の結果から、地理的地域はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-24）でも高いコホート（図 2.7.3-25）でも、北米、欧州、東アジア、その他の地域の被験者の結果は同様で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.2.5　予定された待機的処置の出血リスク

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に関するサブグループ解析の結果から、予定された待機的処置の出血リスクはアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-24）でも高いコホート（図 2.7.3-25）でも、低・中・高の出血リスクカテゴリーの被験者の結果は同様で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

#### 2.7.3.3.3.2.6　Model for End-Stage Liver Disease スコア

待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合に関するサブグループ解析の結果から、MELD スコアはアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された（図 2.7.3-24 及び図 2.7.3-25）。なお、試験の組入れ基準に従い、MELD スコアは 24 以下である必要があった。いずれの MELD スコアのカテゴリーでも、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

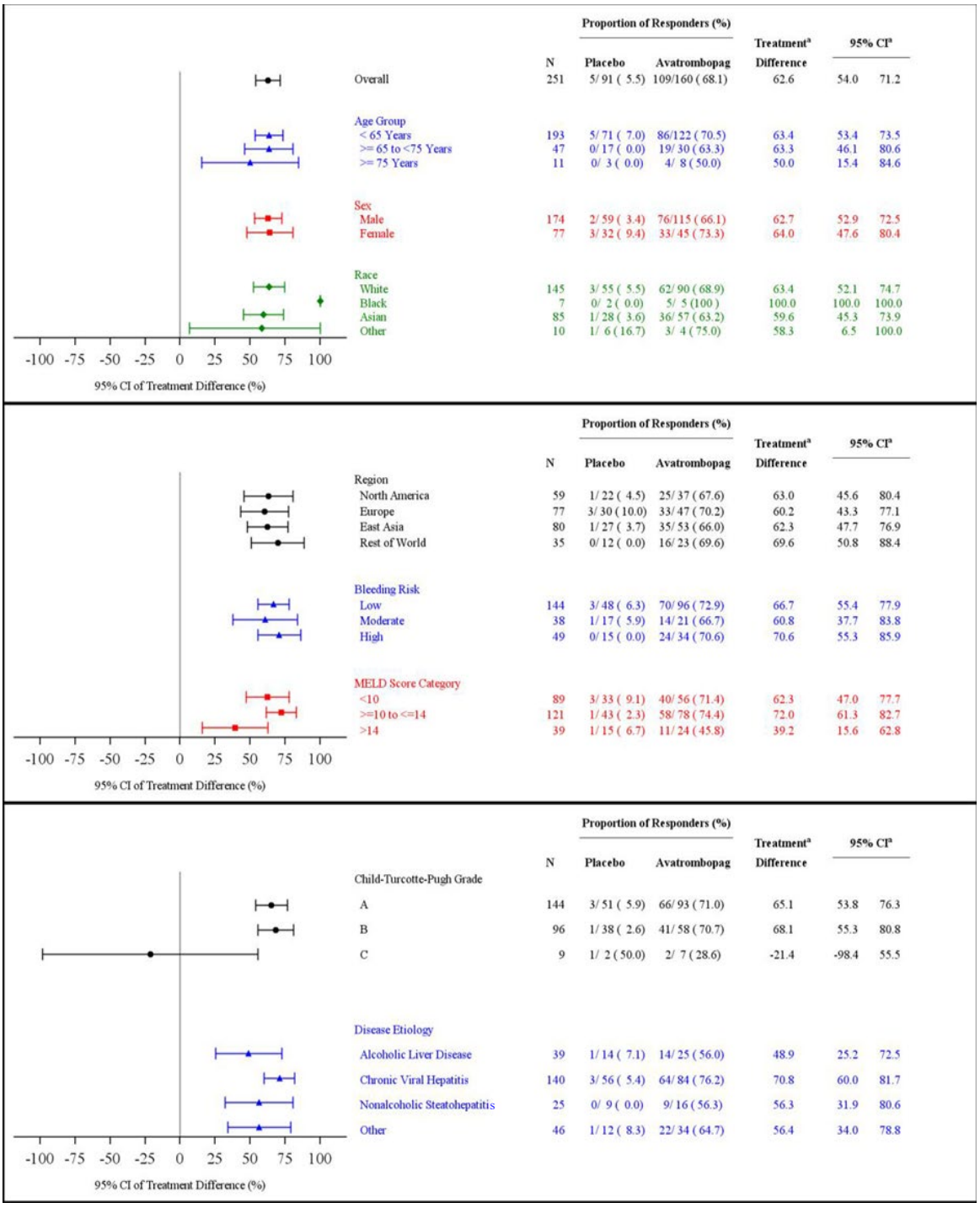
#### 2.7.3.3.3.2.7　Child-Turcotte-Pugh グレード

待機的処置日に血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合に関するサブグループ解析の結果から、CTP グレード A 及び B はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が高いコホートでは、CTP グレード C もアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではなく、いずれの CTP グレードでもアバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり（図 2.7.3-25）、全体の結果と一貫していた。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、CTP グレードが C であった被験者が少なく（n=9）、欠測があったため［Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 3.7.2］、このサブセットの結果の解釈には限界があった（図 2.7.3-24）。解析では、データが欠測であった被験者はノンレスポンダーとみなした。

#### 2.7.3.3.3.2.8　慢性肝疾患の病因

サブグループ解析の結果から、アルコール性肝疾患、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、及びその他の慢性肝疾患の病因はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された（図 2.7.3-24 及び図 2.7.3-25）。いずれの病因カテゴリーでもアバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

図 2.7.3-24　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フォレストプロットーベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）

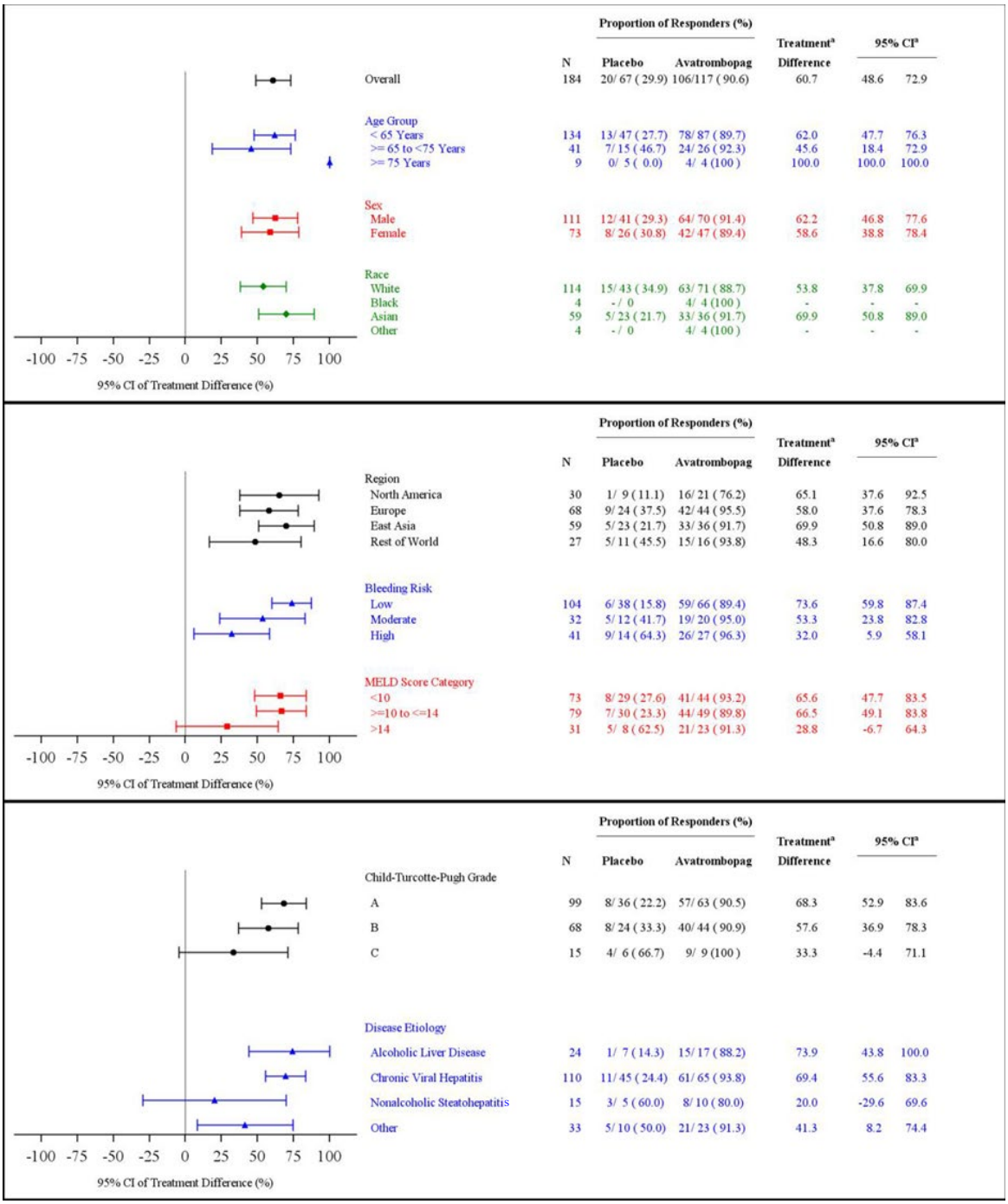



CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Treatment difference = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 22

図 2.7.3-25　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フォレストプロットーベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）




CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Treatment difference = proportion of Responders for avatrombopag — proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 23

#### 2.7.3.3.3.3　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量

##### 2.7.3.3.3.3.1　年齢

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関するサブグループ解析の結果、全ての年齢カテゴリーで、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であった（図 2.7.3-26 及び図 2.7.3-27）。

##### 2.7.3.3.3.3.2　性別

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関するサブグループ解析の結果から、性別はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-26）でも高いコホート（図 2.7.3-27）でも、男女いずれでもアバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.3.3　人種

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関するサブグループ解析の結果から、人種はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された（図 2.7.3-26 及び図 2.7.3-27）。全ての人種（白人、黒人、アジア人、その他）で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であった。

##### 2.7.3.3.3.3.4　地理的地域

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関するサブグループ解析の結果から、地理的地域はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-26）でも高いコホート（図 2.7.3-27）でも、北米、欧州、東アジア、その他の全ての地域で、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.3.5　予定された待機的処置の出血リスク

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関するサブグループ解析の結果から、予定された待機的処置の出血リスクはアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-26）でも高いコホート（図 2.7.3-27）でも、低・中・高のリスクカテゴリーで結果は全体の結果と一貫していた。

##### 2.7.3.3.3.3.6　Model for End-Stage Liver Disease スコア

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関するサブグループ解析の結果から、MELD スコアはアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。なお、試験の組入れ基準に従い、MELD スコアは 24 以下である必要があった。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-26）でも高いコホート（図 2.7.3-27）でも、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

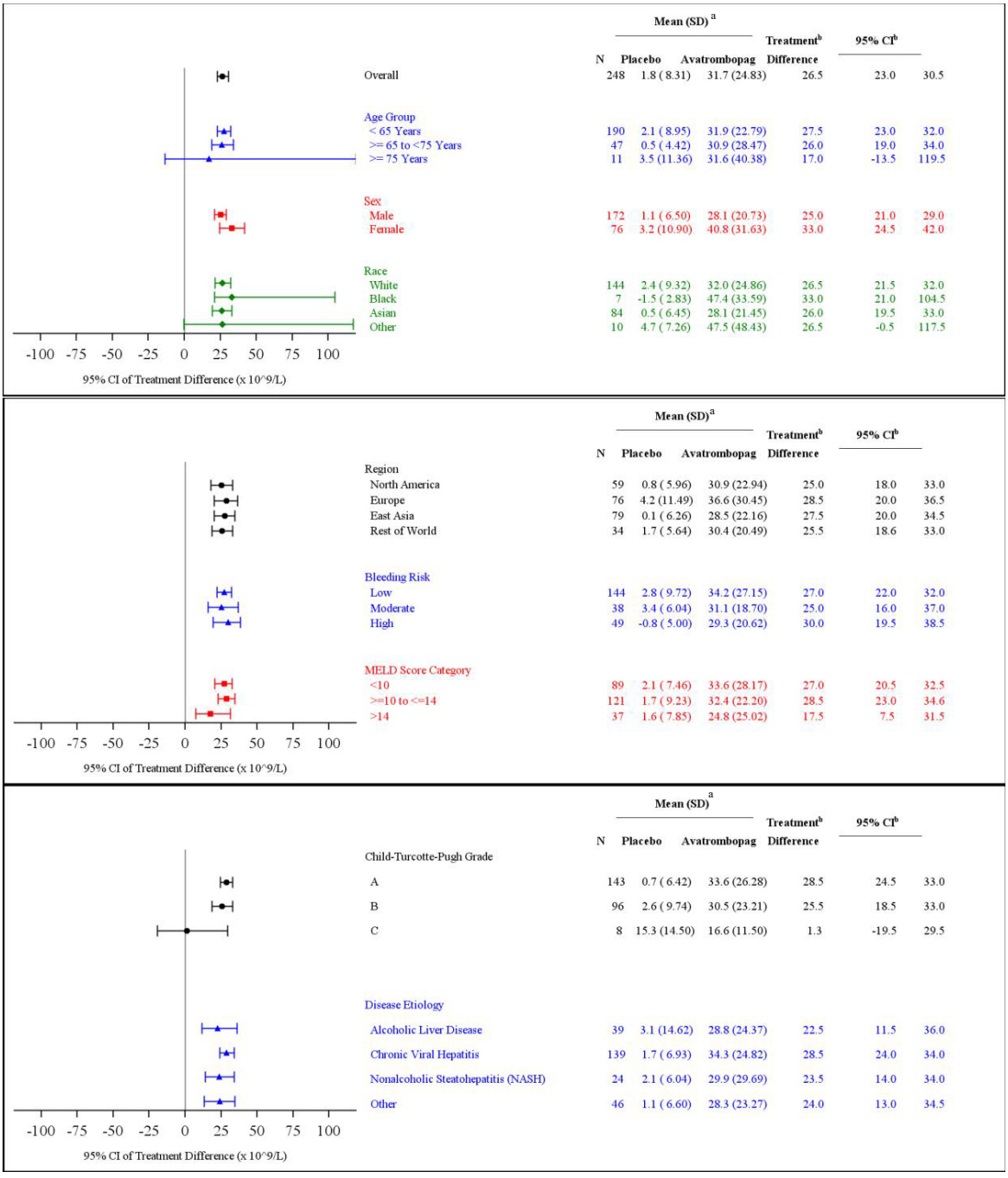
#### 2.7.3.3.3.3.7　Child-Turcotte-Pugh グレード

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関するサブグループ解析の結果から、CTP グレード A 及び B はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が高いコホートでは、CTP グレード C もアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではなく、いずれの CTP グレードでもアバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり（図 2.7.3-27）、全体の結果と一貫していた。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、CTP グレード C の被験者が少なかったため（n=8、待機的処置日）［Module 5.3.5.3-1, ISE, Table 3.7.3］、プラセボ群の効果が誇張された可能性があり、このサブセットの解釈には限界があった（図 2.7.3-26）。

#### 2.7.3.3.3.3.8　慢性肝疾患の病因

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関するサブグループ解析の結果から、アルコール性肝疾患、慢性ウイルス性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎、及びその他の慢性肝疾患の病因はアバトロンボパグの有効性に影響を及ぼす因子ではないことが示された。ベースラインの血小板数が低いコホート（図 2.7.3-26）でも高いコホート（図 2.7.3-27）でも、慢性肝疾患の全ての病因カテゴリーで、アバトロンボパグ群の方が好ましい結果であり、全体の結果と一貫していた。

図 2.7.3-26　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロット－ベースラインの血小板数が低いコホート（FAS）



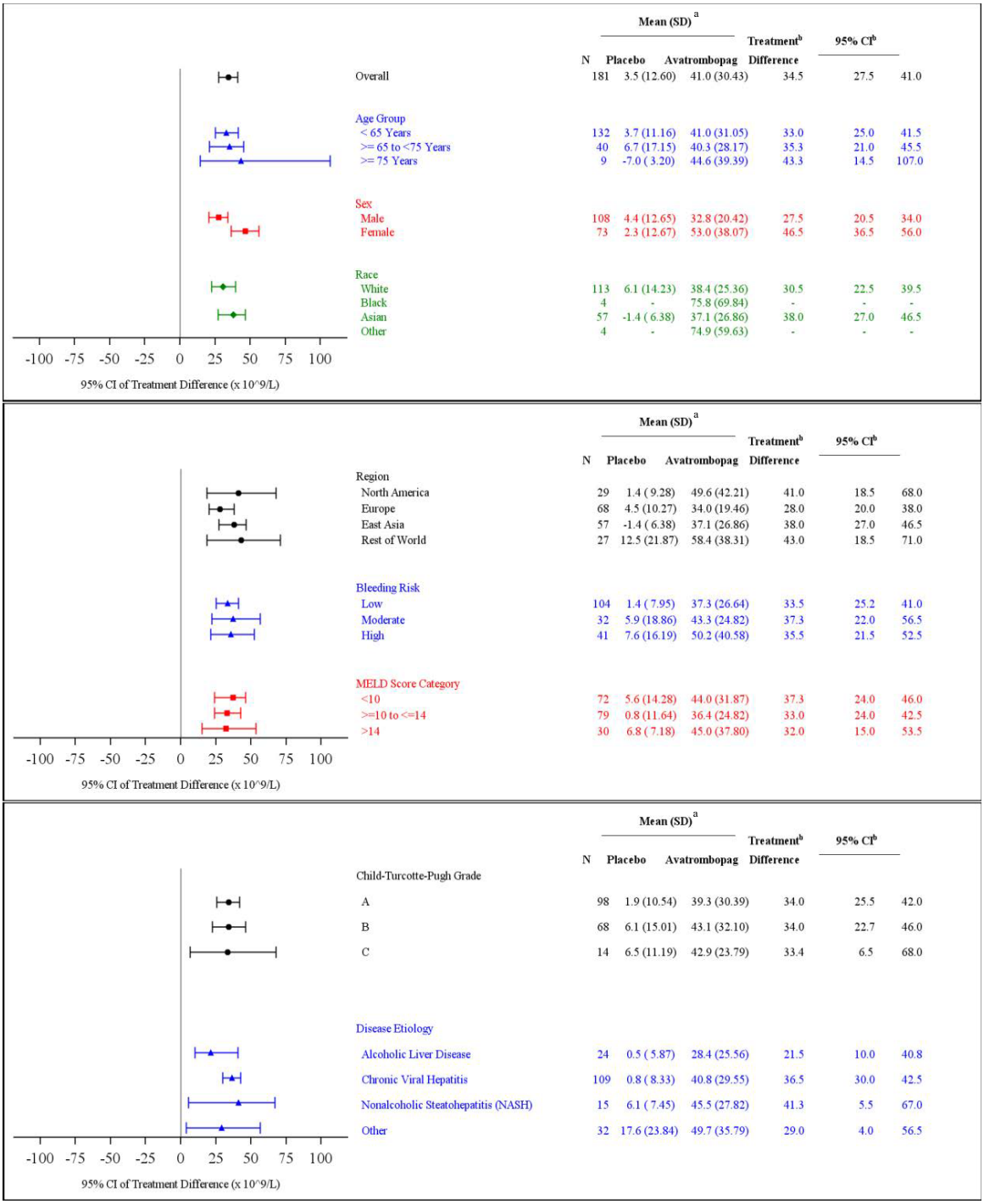

CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Last-observation-carried-forward is 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 is based on Hodges-Lehmmann estimation; 95% confidence interval is the asymptotic (Moses) CI.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 24

図 2.7.3-27　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量のフォレストプロットーベースラインの血小板数が高いコホート（FAS）




CI = confidence interval, MELD = Model for End-Stage Liver Disease.

a) Last-observation-carried-forward is 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 is based on Hodges-Lehmmann estimation; 95% confidence interval is the asymptotic (Moses) CI.

Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 25

### 2.7.3.4　推奨される投与法に関する臨床データの分析

#### 2.7.3.4.1　基本的な薬物動態と作用発現までの時間

アバトロンボパグの薬物動態学的挙動は日本人と日本人以外で同様であった［2.7.2.3.5.1 項］。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、1 日 1 回投与に適していた。母集団薬物動態解析で推定した分布容積は大きく、細胞内に分布すると考えられる［2.7.2.3.2 項］。アバトロンボパグは主に糞中に排泄され、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［2.7.2.2.1.1 項］。慢性肝疾患患者を対象とした 202 試験では、血小板数は予測どおりに増加し、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）でいずれも初回投与後 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。慢性肝疾患患者を対象とした 204 試験でも同様に、血小板数の増加は予測どおりで、ベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグの各用量群で初回投与後 Day 10（+3）に最大となり、平均血小板数は Day 35（+7）までにベースライン値に戻った（2.7.3.3.2.5.2 項）。

第 3 相試験の試験ごとのデータ及び併合データでも、同様の血小板数の増加パターンが認められた（2.7.3.3.2.5.1 項）。2 つのアバトロンボパグ群（40 mg 及び 60 mg）のいずれでも、平均血小板数は 1 日 1 回投与の 5 日目の 5～8 日後に当たる Day 10～13 に最高となり、Day 35（+3）までにほぼベースライン値に戻った。

#### 2.7.3.4.2　用量反応に関する情報

##### 2.7.3.4.2.1　第 3 相試験で評価する用量の選択

第 3 相試験の用量を選択するための母集団薬物動態及び PK/PD 解析は、202 試験のデータを用いて実施した［2.7.2.2.6.1 項］。結果を本項に要約する。

第 2 相試験では、5 日間投与レジメンで同程度の総投与量を、毎日同じ用量で投与した場合と Day 1 にローディングドーズを行った場合を比較して、ローディングドーズを行っても血小板数への効果に対して利点がないことが示されたことから、第 3 相試験ではローディングドーズを行わないこととした。

血小板数に対するシミュレーション結果から、ベースラインの血小板数が $40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の被験者と $40\times10^9$/L 未満の被験者に対して異なる用量を用いると、各コホートで同程度のレスポンダーが得られる利点が示された。ベースラインの血小板数が異なる 2 つのコホート、すなわち 60 mg を 5 日間投与するコホートと 40 mg を 5 日間投与するコホート

で、それぞれ 89%及び 91%の被験者が Day 12 に目標の血小板数 $50\times10^9$/L 以上を達成すると推定された。

この投与法では、他の TPO 受容体作動薬であるエルトロンボパグの ELEVATE 試験（Afdhal, 2012）で報告されたように、門脈血栓症のリスクが高まるとされる、血小板数が $200\times10^9$/L を超える被験者数を最小限に抑えることができた点は特筆すべきである。ELEVATE 試験では、被験者の 25%超で血小板数が $200\times10^9$/L 以上となり、その多くが長期にわたり高値であった。そのため、第 3 相試験の用量選択にあたっては、予測可能な血小板数の増加を示し、血栓・塞栓イベントのリスクを最小限に抑えて、血小板輸血を回避する（第 3 相試験の主要評価項目）ことで、好ましいリスク・ベネフィット比を保つことに焦点を当てた。第 3 相試験のアバトロンボパグ群で血小板数が $200\times10^9$/L を超えた被験者は、試験期間中の全ての Visit を通して、ベースラインの血小板数別の 2 つのコホートで 1.1%であり、これらの被験者は全員無症状であった。

#### 2.7.3.4.2.2　母集団 PK/PD モデリング

母集団薬物動態及び PK/PD 解析は、202 試験、204 試験、310 試験及び 311 試験のデータに基づき再度実施した［2.7.2.2.6.2 項］。

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薬物動態は、1 次吸収と 0 次吸収の組み合わせ、及び線形消失の 1 コンパートメントモデルで説明された［2.7.2.2.6.2 項］。見かけのクリアランス（CL/F）に対しては、性別、用量、体重、年齢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアルブミンの影響について共変量検討を行い、見かけの分布容積（V/F）に対しては、性別、体重、年齢及びアルブミンの影響を検討した。検討した共変量のうち、V/F については慢性肝疾患であることと体重が有意な影響を示したが、CL/F については有意な共変量関係は認められなかった。CL/F 及び V/F は、慢性肝疾患患者では 40 mg と 60 mg の用量で同程度であった。体重の影響については 2.7.3.4.3.1 項で考察する。

薬物の効果を線形とし、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からなる 6-コンパートメント PK/PD life-span モデルを、202 試験、204 試験、310 試験及び 311 試験の血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の血小板数データに適用した。薬物効果の傾きに対する人種、TPO、アルブミン、体重、肝細胞癌の有無、及び年齢の影響、血小板前駆体の 1 次成熟速度に対する体重及び慢性肝疾患の病因の影響、並びに血小板前駆体の 0 次産生速度に対する TPO 及び体重の影響を評価した。また、ベースラインの血小板数に対する慢性肝疾患の病因の影響も評価した。アバトロンボパグの最終的な PK/PD モデルによると、東アジア系人種（日本人、中国人及び韓国人）、TPO、及びアルブミンは、薬物効果の傾きに統計学的に有意な影響を与えることが示された。アルブミン及び TPO の濃度を変化させて PK/PD モデルをシミュレーションしたところ、血小板数に対するこれらの共変量の影響は共変量の中央値と比較してわずかであった。東アジア系人種の影響については、2.7.3.4.3.1 項で考察する。

#### 2.7.3.4.3　アバトロンボパグの薬理に対する内因性及び外因性要因の影響

詳細は、2.7.2.2.2 項（個々の試験結果の要約、内因性要因を検討した試験）、2.7.2.2.4 項（個々の試験結果の要約、外因性要因を検討した薬物動態試験）、2.7.1.2.2 項（個々の試験結果の要約、食事の影響に関する試験）、2.7.2.3.5 項（内因性要因）、2.7.2.3.6 項（外因性要因）、及び 2.7.1.3.3 項（食事の影響）を参照のこと。

##### 2.7.3.4.3.1　年齢、人種、性別、及び体重

年齢（18～86 歳）、体重（39～175 kg）、性別、及び人種［白人、黒人／アフリカ系アメリカ人、東アジア系（日本人、中国人及び韓国人）］は、アバトロンボパグの薬物動態に対して臨床的に重要な影響を及ぼさなかった［2.7.2.3.5.1 項及び 2.7.2.3.5.2 項］。

202 試験では、アバトロンボパグの PK/PD パラメータに対して、年齢、体重、性別、及び人種の統計学的に有意な影響はなかった［2.7.2.2.6.1 項］。

最終的な母集団 PK/PD 解析［2.7.2.2.6.2 項］では、年齢及び性別は、薬物動態及び PK/PD パラメータに対して、アバトロンボパグの用量調節を必要とするような統計学的に有意な影響を及ぼさなかった。体重はアバトロンボパグの V/F に対して統計学的に有意な共変量であった。慢性肝疾患患者での年齢別及び性別のサブグループ解析の結果（第 3 相試験の併合データ）は、血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合、血小板数が $50\times10^9$/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、それぞれ 2.7.3.3.3.1.1 項、2.7.3.3.3.2.1 項、及び 2.7.3.3.3.3.1 項（年齢別）、並びに 2.7.3.3.3.1.2 項、2.7.3.3.3.2.2 項、及び 2.7.3.3.3.3.2 項（性別）に示した。体重別のサブグループ解析は実施しなかった。

薬物動態及び PK/PD モデルで有意な共変量は、シミュレーションによりその影響を評価した［2.7.2.2.6.2 項］。体重 50 kg 及び 100 kg の慢性肝疾患患者にアバトロンボパグ 40 mg を 5 日間投与したときの血中濃度及び血小板数の時間プロファイルを比較した結果、体重がアバトロンボパグの曝露量及び血小板数に及ぼす影響はわずかであった。したがって、体重に基づく用量調節は不要と考えられた。

PK/PD モデルでは、血小板数に対するアバトロンボパグの効果の傾きが、他の被験者と比較して日本人／中国人／韓国人被験者で小さいことが明らかになった。日本人、中国人、及び韓国人被験者を個別に評価した場合にも、それぞれ同様の影響が認められた［Module 5.3.3.5-2, Figure 8-6］。アバトロンボパグ曝露量の血小板数に対する効果は、東アジア系の慢性肝疾患患者で他の人種と比較して 32%小さかったが、薬物動態に対する人種の影響はなかった［2.7.2.3.5.1 項、図 2.7.2-27］。PK/PD シミュレーションに基づき、東アジアの慢性肝疾患患者に対してアバトロンボパグの用量を調整（増量）する必要はないと考えられた。また、人種別のサブグループ解析（第 3 相試験の併合データ）では、有効性に意味のある違いはみられなかった（2.7.3.3.3.1.3 項、2.7.3.3.3.2.3 項、2.7.3.3.3.3.3 項）。

### 2.7.3.4.3.2　薬物相互作用の可能性

In vitro 特性評価に基づき、P-糖蛋白質（P-gp）、チトクローム P450（CYP）2C9 及び CYP3A4 の相互作用薬がアバトロンボパグの薬物動態に及ぼす影響を評価する臨床試験を実施した［2.7.2.2.4 項］。

強い P-gp 阻害薬を併用したときのアバトロンボパグ単回投与時の薬物動態への影響は、ベラパミル（240 mg 定常状態）及びシクロスポリン（400 mg 単回投与）を用いて、第 1 相試験［2.7.2.2.4.1 項］で評価した。アバトロンボパグをベラパミルと併用投与したときの $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の増加（60.9%）は $C_{max}$ の増加（26.2%）よりも大きく、半減期は有意に（P<0.0001）5.44 時間長くなった。一方、アバトロンボパグをシクロスポリンと併用単回投与したとき、$C_{max}$ は有意に低かった（約 34%）が $AUC_{(0\text{-}inf)}$の低下はわずかで（約 18%）、半減期に有意な変化は認められなかった。主な薬力学パラメータの $AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び $E_{max}$ は薬物動態パラメータの変化と同様の傾向を示したが、薬力学パラメータの差は薬物動態パラメータほど大きくなかった。上記の結果から、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などの強い阻害薬によるアバトロンボパグ全身曝露量への影響は比較的小さいと考えられる。中でも、シクロスポリンはアバトロンボパグと併用した場合に臨床的に重要な影響を示さなかった。

別の第 1 相試験では、アバトロンボパグを CYP2C9 及び CYP3A の相互作用薬と併用したときの、アバトロンボパグの薬物動態、薬力学及び安全性に対する影響を検討した［2.7.2.2.4.2 項］。中等度の CYP2C9 及び CYP3A 二重阻害薬であるフルコナゾール、強い CYP3A 阻害薬のイトラコナゾール、及び CYP2C9 及び CYP3A の二重誘導薬（強い CYP3A 誘導薬、中等度の CYP2C9 誘導薬）のリファンピシンを評価した。フルコナゾール及びリファンピシンはアバトロンボパグの AUC（それぞれ約 2.2 倍及び 0.5 倍）に対して $C_{max}$（それぞれ約 1.2 倍及び 1.0 倍）に対するよりも大きな影響を及ぼし、アバトロンボパグの半減期はフルコナゾールとの併用で約 20 時間長く、リファンピシンとの併用で約 10 時間短くなった。フルコナゾールは中等度の薬物動態学的相互作用を、リファンピシンは軽度から中等度の薬物動態学的相互作用を示した。アバトロンボパグを CYP2C9 及び CYP3A の二重阻害薬／誘導薬（すなわちフルコナゾール及びリファンピシン）と併用したときの薬力学的作用に対する影響は、薬物動態に対する影響と同様の傾向を示したが、薬力学的作用の差はアバトロンボパグを単独で投与した場合と、フルコナゾール又はリファンピシンと併用した場合とでそれほど大きくなかった。これは、アバトロンボパグの曝露量－反応関係から予測されうる結果であった。一方、強い CYP3A 阻害薬で CYP2C9 には影響しないイトラコナゾールは、フルコナゾールやリファンピシンと比較してアバトロンボパグの薬物動態への影響が小さく、アバトロンボパグ単回投与時の薬力学的作用に対しては影響がなかった。これらの結果から、in vivo でアバトロンボパグの代謝クリアランスに主要な役割を果たしているのは CYP3A4 よりも CYP2C9 と考えられる。

母集団薬物動態解析では、被験者にプロトンポンプ阻害剤又は H2 ブロッカーを併用したときのアバトロンボパグのクリアランスや AUC に対する影響の有無を、共変量探索により評価

した。母集団薬物動態データセットの被験者 787 名のうち 173 名にプロトンポンプ阻害剤が、18 名に H2 ブロッカーが、10 名に制酸剤が併用投与されていた。胃酸分泌抑制薬の投与とアバトロンボパグの投与との時間的な関係に関するデータはなかったものの、解析結果から、胃酸分泌抑制薬の併用は定常状態でのアバトロンボパグの薬物動態に影響しないことが示された。

薬物相互作用に関する PK/PD モデリング及びシミュレーションは、2.7.2.3.6.2 項で詳細に考察する。

高脂肪食又は低脂肪食の摂取後にアバトロンボパグを投与したとき、アバトロンボパグの吸収速度や吸収量に影響はなかったが、食事の種類にかかわらず、食後投与は空腹時投与と比較してアバトロンボパグの薬物動態パラメータの個体間及び個体内変動を最大 50%低下させた［2.7.1.3.3 項］。したがって、アバトロンボパグは食後投与が推奨される。食事の影響とバイオアベイラビリティに関する詳細は、2.7.1.3.3 項を参照のこと。

#### 2.7.3.4.3.3　腎機能障害及び肝機能障害

##### (1)　腎機能障害

軽度から中等度の腎機能障害［クレアチニンクリアランス（CLcr） 30 mL/min 以上］はアバトロンボパグの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかったが、血液透析を必要とする患者を含む重度腎機能障害（CLcr 30 mL/min 未満、Cockcroft-Gault 式による）の影響は不明である。

放射性同位元素を用いたマスバランス試験の結果から、アバトロンボパグは広範には代謝されず、クリアランス全体に対する腎排泄の相対的寄与は小さいことが示された。放射性同位元素で標識されたアバトロンボパグの投与量のうち、尿中に回収されたのはわずか 6%であった［2.7.2.2.1.3 項］。そのため、腎機能障害がアバトロンボパグの薬物動態や PK/PD に対して臨床的に重要な影響を及ぼす可能性は低い。このことは、母集団薬物動態解析で実施したアバトロンボパグのクリアランスに対する腎機能障害の影響に関する詳細な評価によって裏づけられた。

慢性肝疾患を有する被験者及び健康被験者の腎機能障害の程度を、CLcr（Cockcroft-Gault 式による）と推定糸球体濾過速度（Modification of Diet in Renal Disease により算出）に基づいて定義した。母集団薬物動態解析対象には、健康被験者 391 名と慢性肝疾患の被験者 396 名を含めた。母集団薬物動態解析対象の CLcr は 25.6～509 mL/min、推定糸球体濾過速度は 29.9～208 mL/min の範囲であり、対象被験者の大多数は軽度又は中等度の腎機能障害であった。アバトロンボパグのクリアランスとクレアチニンクリアランス及び推定糸球体濾過速度の関係を、2.7.2.3.5.4 項、図 2.7.2-31 の散布図に示す。

母集団薬物動態解析でも同様であり、アバトロンボパグの経口クリアランスは軽度又は中等度の腎機能障害による影響を受けなかった。

### (2)　肝機能障害

肝機能障害の程度（CTP グレード A、B、C、又は MELD スコア 4～23）は、アバトロンボパグの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした 202 試験の母集団 PK/PD 解析では、健康被験者と比較して意味のあるクリアランスの差や、MELD スコアや CTP スコアに基づく軽度から中等度の肝機能障害の重症度との関係も認められなかった。202 試験では、アバトロンボパグの血漿中濃度は血小板前駆体の産生増加に比例定数をもって関係し、血小板前駆体の 1 次成熟速度は慢性肝疾患の病因に有意に影響を受けることが示された[2.7.2.2.6.1 項]。310 試験、311 試験、202 試験及び 204 試験の併合データを用いた母集団 PK/PD 解析［2.7.2.2.6.2 項］から、製品情報の指針が示唆された。

申請適応症は慢性肝疾患患者の血小板減少症であるため、アバトロンボパグに対する肝機能障害の影響は第 2 相及び第 3 相試験の併合データセットの母集団薬物動態解析の中で評価した［2.7.2.2.6.2 項、2.7.2.3.5.3 項］。

母集団薬物動態及び PK/PD の解析対象には、CTP スコア 5～12 の被験者 394 名が含まれた。この集団の MELD スコアは 4～23 であった。母集団薬物動態解析によると、慢性肝疾患であることは V/F に対する有意な共変量であったが、CL/F の共変量ではなかった。慢性肝疾患の被験者では健康被験者よりも V/F が約 65%高かった。ただし、CL/F には影響がなく、アバトロンボパグの総血漿曝露量は慢性肝疾患の被験者と健康被験者で同程度であった。さらに、CL/F と肝機能障害の程度の間に関連はみられず、CL/F は、重度肝機能障害の被験者を含む全ての肝機能障害の程度で同程度であった。母集団 PK/PD 解析の結果は一貫しており、アバトロンボパグの PK/PD 関係は肝機能障害の程度、MELD スコア、CTP スコア、及び疾患の病因の影響を受けないことが示された。したがって、肝機能障害者に対する用量調節の必要はないと考えられる。

第 3 相試験の MELD スコア、CTP グレード、及び肝疾患の病因別のサブグループ解析により、PK/PD 解析の結果が確認された［2.7.3.3.3.1.6 項、2.7.3.3.3.1.7 項、及び 2.7.3.3.3.1.8 項（血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合）、2.7.3.3.3.2.6 項、2.7.3.3.3.2.7 項、及び 2.7.3.3.3.2.8 項（血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合）、並びに 2.7.3.3.3.3.6 項、2.7.3.3.3.3.7 項、及び 2.7.3.3.3.3.8 項（待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量）］。

MELD スコア、CTP スコア、慢性肝疾患の病因、肝細胞癌の有無、及び脾腫は、アバトロンボパグの用量調節が必要となるような統計学的に有意な影響を薬力学パラメータに対して及ぼさなかった。

#### 2.7.3.4.3.4　高齢及び小児の被験者

2 つの第 3 相ランダム化臨床試験でアバトロンボパグを投与された被験者 277 名のうち、209 名（75.5%）が 65 歳未満、56 名（20.2%）が 65 歳以上 75 歳未満、12 名（4.3%）が 75 歳以上であった（年齢範囲：19～86 歳）。

これらの試験では、高齢者と非高齢者間で有効性［2.7.3.3.3.1.1 項（血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合）、2.7.3.3.3.2.1 項（血小板数が $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合）、2.7.3.3.3.3.1 項（待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量）］、薬物動態［2.7.2.2.6.2 項］、及び安全性［2.7.4.2.7.1 項］に総じて違いはなかった。

#### 2.7.3.4.4　日本人患者への投与

202 試験で得られた知見に基づいて、日本人被験者を対象とした 204 試験でアバトロンボパグ 20、40、又は 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認められた。待機的処置日に血小板数が目標の $50\times10^9$/L 以上に達し、かつベースラインからの変化量が $20\times10^9$/L 以上となった被験者の割合（主要有効性評価項目）は、40 mg 群と 60 mg 群でプラセボ群よりも有意に高かった（それぞれ、63.6%、40.0%、及び 9.1%、Shirley-Williams 検定、P<0.025）（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 $3.32\times10^9$/L、20 mg 群で $12.71\times10^9$/L、40 mg 群で $38.14\times10^9$/L、60 mg 群で $27.05\times10^9$/L であり、上記の被験者の割合と同様に、40 mg 群と 60 mg 群でプラセボ群より有意に大きかった（表 2.7.3-50）。以上の結果から、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。

表 2.7.3-50　204 試験：Visit 別の血小板数のベースラインからの変化量（FAS）

| **Visit** / **Category** | **Placebo (N=11)** | **Avatrombopag** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **20 mg (N=7)** | **40 mg (N=11)** | **60 mg (N=10)** |
| **Baseline** | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 40.59 (7.024) | 40.57 (5.556) | 41.23 (5.159) | 28.85 (7.568) |
| Median | 42.00 | 41.00 | 43.00 | 31.25 |
| Min, Max | 26.5, 49.5 | 33.0, 48.0 | 31.5, 46.0 | 10.5, 37.5 |
| **Procedure Day (Day 10)** | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 43.91 (10.568) | 53.29 (5.678) | 79.36 (24.800) | 55.90 (22.507) |
| Median | 45.00 | 52.00 | 87.00 | 48.00 |
| Min, Max | 29.0, 69.0 | 45.0, 61.0 | 42.0, 107.0 | 30.0, 97.0 |
| Change from baseline | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 |
| Mean (SD) | 3.32 (7.163) | 12.71 (9.486) | 38.14 (22.781) | 27.05 (22.700) |
| Median | 2.50 | 9.50 | 52.00 | 19.00 |
| Min, Max | –3.5, 22.5 | 3.0, 28.0 | –0.5, 62.5 | 2.5, 72.5 |
| P-value vs. Placebo[a] | | 0.012 | 0.001 | 0.001 |

Max = maximum, Min = minimum, SD = standard deviation.

a) P-value is based on Wilcoxon rank sum test at a two-sided significance level of α = 0.05 for each avatrombopag treatment group vs. placebo.

Unit for platelet count is $\times10^9$/L.

Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 19

311 試験の日本人部分集団でも、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ではアバトロンボパグ 60 mg 群でプラセボ群より高く（71.4%及び 10.0%）、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 群でプラセボ群よりも高く（100%及び 28.6%）、いずれも群間に有意差が認められた（それぞれ P=0.0022、P=0.0020、Cochran–Mantel–Haenszel 検定）（表 2.7.3-19）。待機的処置日に血小板数が目標の $50\times10^9$/L 以上に達した被験者の割合も、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 群でプラセボ群よりも高く（71.4%及び 0%）、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 群でプラセボ群よりも高く（100%及び 42.9%）、いずれも群間に有意差が認められた（表 2.7.3-25）。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（SD）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 群でプラセボ群より大きく［$31.3\times10^9$/L（24.06）及び $0.1\times10^9$/L（4.36）］、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 群でプラセボ群よりも大きかった［$39.5\times10^9$/L（18.43）及び$-1.3\times10^9$/L（6.39）］（表 2.7.3-35）。日本人部分集団での結果は全体集団での結果と一貫していた。

日本人と日本人以外の被験者で薬物動態が類似していることも、国際共同試験に基づいて設定した用法・用量の妥当性を支持すると考えられる［2.7.2.3.5.1 項］。

#### 2.7.3.4.5　推奨される用量：結論

推奨されるアバトロンボパグの 1 日用量は、患者のベースラインの血小板数に基づく（表 2.7.3-51）。アバトロンボパグは 1 日 1 回、5 日間連続して食後に経口投与する。待機的処置の予定日の 10～13 日前に投与を開始し、最終投与後 5～8 日以内に処置を行う。薬力学に基づいた用量範囲及び用量反応に関しては、2.7.2.2.6 項及び 2.7.2.3.10 項に記述する。

**表 2.7.3-51　推奨されるアバトロンボパグの 1 日用量**

| Baseline Platelet Count ($\times10^9$/L) | Daily Dose | Duration of Dosing |
|---|---|---|
| <40 | 60 mg (3×20 mg) | 5 days |
| ≥40 to <50 | 40 mg (2×20 mg) | 5 days |

### 2.7.3.5　有効性及び／又は忍容性の持続性

第 3 相試験の試験ごとのデータ及び併合データに基づいて 2.7.3.3.2.5.1 項に記載したとおり、アバトロンボパグの 5 日間投与により、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 群と血小板数が高いコホートの 40 mg 群でいずれも、血小板数は Day 4 に増加し始め、待機的処置日に $50\times10^9$/L を超える最高平均血小板数に到達した。その後、血小板数は徐々に低下して、Day 35（治験薬の最終投与から 30 日後）までにベースライン値に戻った。

慢性肝疾患患者を対象とした第 2 相試験（202 試験、204 試験）及び第 3 相試験（310 試験、311 試験）のデータを用いた PK/PD モデリングから、アバトロンボパグ投与による血小板数増加の平均プロファイルが予測され［Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 31］、アバトロンボパグの血小板数に対する効果は投与開始から 17～21 日後まで（すなわち待機的処置のおよそ 7 日後まで）持続することが示された。

### 2.7.3.6　付録

#### (1)　310 試験の感度分析

**表 2.7.3-52　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（治験実施計画書に適合した解析対象集団）**

| Category | Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=36) | Avatrombopag 60 mg (N=77) | Placebo (N=26) | Avatrombopag 40 mg (N=55) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 7 (19.4) | 58 (75.3) | 7 (26.9) | 52 (94.5) |
| No | 29 ( 80.6) | 18 ( 23.4) | 19 ( 73.1) | 3 ( 5.5) |
| Missing[b] | 0 | 1 ( 1.3) | 0 | 0 |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (6.5, 32.4) | (65.7, 85.0) | (9.9, 44.0) | (88.5, 100.0) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 55.9 (39.8, 72.0) | | 67.6 (49.5, 85.7) |
| P value by CMH test[e] | | <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 are 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.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis, ie, a Non-Responder.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag - proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.2.1.2

表 2.7.3-53　310 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－observed case（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=90) | Placebo (N=34) | Avatrombopag 40 mg (N=59) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| n[b] | 43 | 85 | 32 | 56 |
| Yes | 11 (25.6) | 59 (69.4)) | 13 (40.6) | 52 (92.9) |
| No | 32 ( 74.4) | 26 ( 30.6) | 19 ( 59.4) | 4 ( 7.1) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (12.5, 38.6) | (59.6, 79.2) | (23.6, 57.6) | (86.1, 99.6) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI) [d] | | 43.8 (27.5, 60.1) | | 52.2 (33.9, 70.5) |
| P value by CMH test[e] | | <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 are 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.

b) n = the number of subjects with non-missing value.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag - proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.2.1.3

(2) 311 試験の感度分析

表 2.7.3-54 311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合（治験実施計画書に適合した解析対象集団）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=34) | Avatrombopag 60 mg (N=61) | Placebo (N=27) | Avatrombopag 40 mg (N=50) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| Yes | 9 (26.5) | 45 (73.8) | 9 (33.3) | 47 (94.0) |
| No | 25 ( 73.5) | 16 ( 26.2) | 18 ( 66.7) | 3 ( 6.0) |
| Missing[b] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (11.6, 41.3) | (62.7, 84.8) | (15.6, 51.1) | (87.4, 100.0) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI)[d] | | 47.3 (28.8, 65.8) | | 60.7 (41.7, 79.6) |
| P value by CMH test[e] | | <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 are 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.

b) Subjects with missing information due to early withdrawal or other reasons were conservatively considered as having received a transfusion in the analysis, ie, Non-Responders.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag - proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.2.1.2

表 2.7.3-55　311 試験：血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合－observed case（FAS）

| Category | Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=58) |
| Responder[a], n (%) | | | | |
| n[b] | 40 | 68 | 32 | 57 |
| Yes | 15 (37.5) | 48 (70.6) | 11 (34.4) | 51 (89.5) |
| No | 25 ( 62.5) | 20 ( 29.4) | 21 ( 65.6) | 6 ( 10.5) |
| 95% CI for proportion of Responders[c] | (22.5, 52.5) | (59.8, 81.4) | (17.9, 50.8) | (81.5, 97.4) |
| Difference of proportion vs placebo (95% CI)[d] | | 33.1 (14.6, 51.6) | | 55.1 (36.8, 73.4) |
| P value by CMH test[e] | | 0.0011 | | <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 are 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.

b) n = the number of subjects with non-missing value.

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

d) Difference of proportion vs placebo = proportion of Responders for avatrombopag - proportion of Responders for placebo; 95% confidence interval is calculated based on normal approximation.

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.2.1.3