# 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

## 2.7.4　臨床的安全性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

略語・略号一覧 15
2.7.4　臨床的安全性 16
2.7.4.1　総括的安全性評価計画 16
2.7.4.1.1　血小板減少症を伴う慢性肝疾患を対象とした臨床試験の概要 19
2.7.4.1.2　血小板減少症を伴う C 型肝炎を対象とした臨床試験 21
2.7.4.1.3　血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした臨床試験 21
2.7.4.1.4　健康被験者を対象とした単回・反復投与による臨床試験 22
2.7.4.1.5　被験者数及びアバトロンボパグの曝露量 22
2.7.4.1.6　統合解析グループの安全性データの解析方法 23
2.7.4.1.7　有害事象の評価方法 30
2.7.4.2　血小板減少症を伴う慢性肝疾患 32
2.7.4.2.1　試験デザイン－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 32
2.7.4.2.1.1　310 試験及び 311 試験 32
2.7.4.2.1.2　202 試験 34
2.7.4.2.1.3　204 試験 34
2.7.4.2.2　全般的な曝露状況－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 38
2.7.4.2.2.1　被験者の内訳／解析対象集団－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 38
2.7.4.2.2.2　曝露量－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 55
2.7.4.2.3　人口統計学的特性及びその他の特性－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 62
2.7.4.2.3.1　人口統計学的特性－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 62
2.7.4.2.3.2　待機的処置の出血リスク及び種類－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 99
2.7.4.2.3.3　併用薬－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 112
2.7.4.2.4　有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 123
2.7.4.2.4.1　有害事象の概要－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 123
2.7.4.2.4.2　事象別の有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 139
2.7.4.2.4.3　Grade 3 又は 4 の有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 156
2.7.4.2.4.4　死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 166
2.7.4.2.5　臨床検査値の評価－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 208
2.7.4.2.5.1　血小板数－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 208
2.7.4.2.5.2　血液学的検査－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 214
2.7.4.2.5.3　凝固因子－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 215
2.7.4.2.5.4　血液生化学的検査－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 215
2.7.4.2.5.5　尿検査－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 215
2.7.4.2.6　バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性評価項目－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 216

2.7.4.2.6.1　バイタルサイン－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 ..... 216
2.7.4.2.6.2　心電図－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 ..... 216
2.7.4.2.7　特別な患者集団及び状況下での安全性－血小板減少症に伴う慢性肝疾患 ..... 216
2.7.4.2.7.1　内因性要因－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 ..... 216
2.7.4.2.7.2　外因性要因－血小板減少症を伴う慢性肝疾患 ..... 228
2.7.4.3　血小板減少症を伴う C 型肝炎－補助的な安全性データ ..... 229
2.7.4.3.1　試験デザイン及び方法－血小板減少症に伴う C 型肝炎 ..... 229
2.7.4.3.2　曝露状況及び被験者の内訳－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 231
2.7.4.3.3　人口統計学的特性及びその他の特性－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 233
2.7.4.3.4　併用薬－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 235
2.7.4.3.5　有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 236
2.7.4.3.5.1　有害事象の概要－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 236
2.7.4.3.5.2　比較的よくみられる有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 241
2.7.4.3.5.3　Grade 3 又は 4 の有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 244
2.7.4.3.5.4　死亡－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 245
2.7.4.3.5.5　重篤な有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 245
2.7.4.3.5.6　注目すべき有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 247
2.7.4.3.5.7　治験薬の中止、中断、又は減量に至った有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 247
2.7.4.3.6　臨床検査値の評価－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 248
2.7.4.3.7　その他の安全性評価項目－血小板減少症を伴う C 型肝炎 ..... 249
2.7.4.4　血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病－補助的な安全性データ ..... 249
2.7.4.4.1　試験デザイン及び方法－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 249
2.7.4.4.2　曝露状況及び被験者の内訳－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 251
2.7.4.4.3　人口統計学的特性及びその他の基準値－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 254
2.7.4.4.4　有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 256
2.7.4.4.4.1　有害事象の概要－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 256
2.7.4.4.4.2　比較的よくみられる有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 257
2.7.4.4.4.3　Grade 3 又は 4 の有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 259
2.7.4.4.4.4　死亡－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 259
2.7.4.4.4.5　重篤な有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 259
2.7.4.4.4.6　注目すべき有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 262
2.7.4.4.4.7　治験薬の中止に至った有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 265
2.7.4.4.5　臨床検査値の評価－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 266

2.7.4.4.6　その他の安全性評価項目－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 ..... 266
2.7.4.5　健康被験者－補助的な安全性データ ..... 266
2.7.4.5.1　試験のデザインと方法－健康被験者 ..... 267
2.7.4.5.2　被験者の内訳－健康被験者 ..... 271
2.7.4.5.3　曝露量－健康被験者 ..... 271
2.7.4.5.4　人口統計学的特性及びその他の基準値－健康被験者 ..... 275
2.7.4.5.5　有害事象－健康被験者 ..... 278
2.7.4.5.5.1　有害事象の概要－健康被験者 ..... 278
2.7.4.5.5.2　比較的よくみられる有害事象－健康被験者 ..... 281
2.7.4.5.5.3　重症度別の有害事象－健康被験者 ..... 285
2.7.4.5.5.4　死亡－健康被験者 ..... 285
2.7.4.5.5.5　重篤な有害事象－健康被験者 ..... 285
2.7.4.5.5.6　注目すべき有害事象－健康被験者 ..... 285
2.7.4.5.5.7　投与・試験中止に至った有害事象－健康被験者 ..... 287
2.7.4.5.6　臨床検査－健康被験者 ..... 289
2.7.4.5.7　その他の安全性評価項目－健康被験者 ..... 290
2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下での安全性 ..... 290
2.7.4.6.1　薬物相互作用 ..... 290
2.7.4.6.2　妊娠及び授乳時の使用 ..... 290
2.7.4.6.3　過量投与 ..... 290
2.7.4.6.4　薬物乱用 ..... 290
2.7.4.6.5　離脱症状及び反跳現象 ..... 290
2.7.4.6.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ..... 291
2.7.4.7　市販後データ ..... 291
2.7.4.8　付録 ..... 292
2.7.4.8.1　許容された待機的処置とその出血リスク ..... 292
2.7.4.8.2　注目すべき有害事象の定義 ..... 293
2.7.4.8.3　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とする試験から得た安全性データ ... 297
2.7.4.8.4　血小板減少症を伴うC型肝炎患者を対象とする試験から得た安全性データ ..... 395
2.7.4.8.5　血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした全ての試験から得た安全性データ ..... 397
2.7.4.8.6　健康被験者を対象とした試験から得た安全性データ ..... 411

表目次

表 2.7.4-1　アバトロンボパグの臨床試験－第 1 相、第 2 相、第 3 相試験の試験番号及び使用した製剤 ..... 18
表 2.7.4-2　全ての臨床試験でアバトロンボパグが投与された被験者数－安全性解析対象集団 ..... 23
表 2.7.4-3　統合解析グループ別の解析対象集団 ..... 27
表 2.7.4-4　注目すべき有害事象 ..... 31
表 2.7.4-5　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグの臨床試験の試験デザイン ..... 36
表 2.7.4-6　310 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由 ..... 39
表 2.7.4-7　311 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由 ..... 41
表 2.7.4-8　311 試験：被験者の内訳（日本人部分集団） ..... 42
表 2.7.4-9　202 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コホート A） ..... 44
表 2.7.4-10　202 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コホート B） ..... 45
表 2.7.4-11　204 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由 ..... 46
表 2.7.4-12　Group A-1：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（310 試験及び 311 試験） ..... 48
表 2.7.4-13　Group A-1：ベースライン血小板数コホート別及び投与群別の安全性解析対象集団（310 試験及び 311 試験） ..... 49
表 2.7.4-14　Group A-1：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団） ..... 51
表 2.7.4-15　Group A-1：ベースライン血小板数コホート別及び投与群別の安全性解析対象集団（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団） ..... 52
表 2.7.4-16　Group A-2：安全性解析対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） ..... 53
表 2.7.4-17　Group A-2：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） ..... 54
表 2.7.4-18　Group A-2：安全性解析対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（日本人部分集団） ..... 54
表 2.7.4-19　Group A-2：安全性解析対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団） ..... 55
表 2.7.4-20　Group A-2：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団） ..... 55
表 2.7.4-21　310 試験：投与期間－安全性解析対象集団 ..... 56
表 2.7.4-22　311 試験：投与期間－安全性解析対象集団 ..... 57
表 2.7.4-23　202 試験：投与期間－安全性解析対象集団（コホート A） ..... 58
表 2.7.4-24　202 試験：投与期間－安全性解析対象集団（コホート B） ..... 58
表 2.7.4-25　204 試験：投与期間－安全性解析対象集団 ..... 59
表 2.7.4-26　Group A-1：投与期間（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団 ..... 60

表 2.7.4-27　Group A-1：投与期間（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）.....61
表 2.7.4-28　310 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団.....63
表 2.7.4-29　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団.....68
表 2.7.4-30　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団（日本人部分集団）.....73
表 2.7.4-31　202 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団（コホート A と B の併合）.....76
表 2.7.4-32　204 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団.....78
表 2.7.4-33　Group A-1：人口統計学的特性（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団.....82
表 2.7.4-34　Group A-1：その他の基準値（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団...83
表 2.7.4-35　Group A-1：人口統計学的特性（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）.....85
表 2.7.4-36　Group A-1：その他の基準値（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）.....86
表 2.7.4-37　Group A-2：人口統計学的特性（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）－安全性解析対象集団.....89
表 2.7.4-38　Group A-2：その他の基準値（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）－安全性解析対象集団.....90
表 2.7.4-39　Group A-2：人口統計学的特性及びその他の基準値（204 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（日本人部分集団）.....93
表 2.7.4-40　Group A-2：人口統計学的特性及びその他の基準値（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）.....96
表 2.7.4-41　310 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団.....100
表 2.7.4-42　311 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団.....103
表 2.7.4-43　311 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団（日本人部分集団）.....105
表 2.7.4-44　202 試験：予定された待機的外科的処置の種類－ランダム割付け被験者（コホート A と B の併合）.....107
表 2.7.4-45　204 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団.....108
表 2.7.4-46　Group A-1：出血リスク別待機的処置の種類の概要（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団.....110
表 2.7.4-47　310 試験：いずれかの群で 15%以上の被験者に投与された併用薬－安全性解析対象集団.....113
表 2.7.4-48　311 試験：いずれかの群で 15%以上の被験者に投与された併用薬－安全性解析対象集団.....116

表 2.7.4-49　202 試験：いずれかの群で 10%以上に投与された併用薬－安全性解析対象集団（コホート A と B の併合）..... 119
表 2.7.4-50　204 試験：プラセボ群又は併合アバトロンボパグ群のいずれかで 10%以上に投与された併用薬－安全性解析対象集団..... 121
表 2.7.4-51　310 試験：有害事象の概要..... 124
表 2.7.4-52　311 試験：有害事象の概要..... 126
表 2.7.4-53　311 試験：有害事象の概要（日本人部分集団）..... 127
表 2.7.4-54　202 試験：有害事象の概要（コホート A と B の併合）..... 128
表 2.7.4-55　204 試験：有害事象の概要..... 129
表 2.7.4-56　Group A-1：有害事象の概要（310 試験及び 311 試験）..... 132
表 2.7.4-57　Group A-1：有害事象の概要（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）..... 133
表 2.7.4-58　Group A-2：有害事象の概要（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）..... 135
表 2.7.4-59　Group A-2：有害事象の概要（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）..... 137
表 2.7.4-60　Group A-2：有害事象の概要（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）..... 138
表 2.7.4-61　310 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 5%超）（SOC 及び PT 別）..... 140
表 2.7.4-62　311 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 5%超）（SOC 及び PT 別）..... 142
表 2.7.4-63　311 試験：よくみられた有害事象（いずれかの併合群で 2 名以上）（SOC 及び PT 別）（日本人部分集団）..... 143
表 2.7.4-64　202 試験：よくみられた有害事象（いずれかの併合群で 5%以上）（SOC 及び PT 別）（コホート A とコホート B の併合）..... 145
表 2.7.4-65　204 試験：よくみられた有害事象（併合アバトロンボパグ群で 2 名以上）（SOC 及び PT）..... 148
表 2.7.4-66　Group A-1：よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群で 3%超）（310 試験及び 311 試験）..... 150
表 2.7.4-67　Group A-1：よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群で 2.5%超）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）..... 151
表 2.7.4-68　Group A-2：よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%超、かつ併合アバトロンボパグ群で 3%超）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）..... 153
表 2.7.4-69　Group A-2：よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%超、かつ併合アバトロンボパグ群で 3%超）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）..... 154

表 2.7.4-70　Group A-2：よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%超、かつ併合アバトロンボパグ群で 3%超）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験）（外国人部分集団）.....155
表 2.7.4-71　Group A-1：よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 2 名以上）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（310 試験及び 311 試験）.....159
表 2.7.4-72　Group A-1：よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 2 名以上）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）.....160
表 2.7.4-73　Group A-2：よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象（併合群で 2 名以上）（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験）.....162
表 2.7.4-74　Group A-2：Grade 3 又は 4 の有害事象（SOC 及び PT 別）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）.....164
表 2.7.4-75　Group A-1：試験期間中に死亡した被験者の一覧.....167
表 2.7.4-76　Group A-2：試験期間中に死亡した被験者の一覧.....169
表 2.7.4-77　310 試験：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）.....171
表 2.7.4-78　311 試験：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）.....174
表 2.7.4-79　202 試験：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（コホート A、コホート B、及びコホート A と B の併合）.....176
表 2.7.4-80　Group A-1：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）.....179
表 2.7.4-81　Group A-1：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）.....182
表 2.7.4-82　Group A-2：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....184
表 2.7.4-83　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....187
表 2.7.4-84　310 試験：注目すべき有害事象.....189
表 2.7.4-85　311 試験：注目すべき有害事象.....191
表 2.7.4-86　311 試験：注目すべき有害事象（日本人部分集団）.....192
表 2.7.4-87　Group A-1：注目すべき有害事象（310 試験及び 311 試験）.....195
表 2.7.4-88　Group A-1：注目すべき有害事象（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）.....196
表 2.7.4-89　Group A-2：注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）198
表 2.7.4-90　Group A-2：注目すべき有害事象（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）.....199
表 2.7.4-91　Group A-2：注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）.....200
表 2.7.4-92　Group A-1：出血イベント（最大重症度別）（310 試験及び 311 試験）.....202

表 2.7.4-93　Group A-1：治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）.....206
表 2.7.4-94　Group A-2：治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....207
表 2.7.4-95　Group A-1：有害事象の発現割合（年齢別）（310 試験及び 311 試験）.....217
表 2.7.4-96　Group A-2：有害事象の発現割合（年齢別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....217
表 2.7.4-97　Group A-1：有害事象の発現割合（性別）（310 試験及び 311 試験）.....218
表 2.7.4-98　Group A-2：有害事象の発現割合（性別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....218
表 2.7.4-99　Group A-1：有害事象の発現割合（人種別）（310 試験及び 311 試験）.....219
表 2.7.4-100　Group A-2：有害事象の発現割合（人種別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....220
表 2.7.4-101　Group A-1：有害事象の発現割合（地域別）（310 試験及び 311 試験）.....221
表 2.7.4-102　Group A-2：有害事象の発現割合（地域別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....221
表 2.7.4-103　Group A-1：有害事象の発現割合（ベースラインの血小板数別）（310 試験及び 311 試験）.....222
表 2.7.4-104　Group A-2：有害事象の発現割合（ベースラインの血小板数別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....222
表 2.7.4-105　Group A-1：有害事象の発現割合（出血リスク別）（310 試験及び 311 試験）.223
表 2.7.4-106　Group A-1：有害事象の発現割合（肝細胞癌の有無別）（310 試験及び 311 試験）.....224
表 2.7.4-107　Group A-2：有害事象の発現割合（肝細胞癌の有無別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....224
表 2.7.4-108　Group A-1：有害事象の発現割合（MELD スコア別）（310 試験及び 311 試験）.....225
表 2.7.4-109　Group A-2：有害事象の発現割合（MELD スコア別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....225
表 2.7.4-110　Group A-1：有害事象の発現割合（CTP グレード別）（310 試験及び 311 試験）.....226
表 2.7.4-111　Group A-2：有害事象の発現割合（CTP グレード別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....227
表 2.7.4-112　Group A-1：有害事象の発現割合（慢性肝疾患の病因別）（310 試験及び 311 試験）.....228
表 2.7.4-113　Group A-2：有害事象の発現割合（慢性肝疾患の病因別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....228

表 2.7.4-114　血小板減少症を伴う C 型肝炎患者を対象とした試験のデザインの要約－補助的な安全性データ ..... 230
表 2.7.4-115　203 試験：被験者の内訳及びコア試験中止の主な理由－コア試験の最大の解析対象集団 ..... 231
表 2.7.4-116　203 試験：被験者の内訳及び OLE 期間中止の主な理由－OLE 期間の最大の解析対象集団 ..... 232
表 2.7.4-117　203 試験：投与期間（コア試験）－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 232
表 2.7.4-118　203 試験：投与期間（コア試験及び OLE 期間）－OLE 期間の安全性解析対象集団 ..... 233
表 2.7.4-119　203 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（コア試験）－コア試験の最大の解析対象集団 ..... 234
表 2.7.4-120　203 試験：コア試験の投与期 A1 での有害事象の概要－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 237
表 2.7.4-121　203 試験：コア試験での有害事象の概要－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 238
表 2.7.4-122　203 試験：コア試験及び OLE 期間での有害事象の概要－OLE 期間の安全性解析対象集団 ..... 239
表 2.7.4-123　203 試験：コア試験での有害事象の概要（投与期間で補正）－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 240
表 2.7.4-124　203 試験：コア試験の投与期 A1 でよくみられた有害事象（いずれかの群で 5%超）（発現割合が高い順）－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 242
表 2.7.4-125　203 試験：コア試験でよくみられた有害事象（併合アバトロンボパグ群で 5%超）（発現割合が高い順）－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 243
表 2.7.4-126　203 試験：コア試験及び OLE 期間でよくみられた有害事象（5%超）（発現割合が高い順）－OLE 期間の安全性解析対象集団 ..... 244
表 2.7.4-127　203 試験：コア試験での重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）－コア試験の安全性解析対象集団 ..... 246
表 2.7.4-128　203 試験：コア試験及び OLE 期間での重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）－OLE 期間の安全性解析対象集団 ..... 247
表 2.7.4-129　203 試験：コア試験の投与期 A1 の Day 21 までに血小板数が目標（$100\times10^9$/L 以上）に達した被験者－コア試験の最大の解析対象集団 ..... 248
表 2.7.4-130　血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病を対象とした試験のデザイン－補助的な安全性データ ..... 250
表 2.7.4-131　Group C：安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験） ..... 251
表 2.7.4-132　Group C：被験者の内訳及びコア試験の主な中止理由（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－ランダム割付けされた被験者 ..... 252

表 2.7.4-133　Group C：被験者の内訳及び OLE 期間の主な中止理由（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....252
表 2.7.4-134　Group C：投与期間（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団.....253
表 2.7.4-135　Group C：累積投与量（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団.....253
表 2.7.4-136　Group C：平均 1 日投与量（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団.....254
表 2.7.4-137　Group C：人口統計学的特性（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団.....255
表 2.7.4-138　Group C：その他の基準値（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団.....256
表 2.7.4-139　Group C：有害事象の概要（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....257
表 2.7.4-140　Group C：よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群で 5%超）（発現割合が高い順）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....258
表 2.7.4-141　Group C：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....260
表 2.7.4-142　Group C：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....262
表 2.7.4-143　Group C：注目すべき有害事象（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....263
表 2.7.4-144　Group C：出血イベントの要約（最大の重症度別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....265
表 2.7.4-145　健康被験者を対象とした試験の試験デザイン－補助的な安全性データ.....268
表 2.7.4-146　Group D：被験者の内訳及び試験中止の主な理由－全ての組入れ被験者.....271
表 2.7.4-147　Group D：曝露量：単回投与－安全性解析対象集団.....273
表 2.7.4-148　Group D：累積曝露量：反復投与－安全性解析対象集団.....274
表 2.7.4-149　Group D：人口統計学的特性：単回投与－安全性解析対象集団.....276
表 2.7.4-150　Group D：人口統計学的特性：反復投与－安全性解析対象集団.....277
表 2.7.4-151　Group D：有害事象の概要（実用量別）：単回投与.....279
表 2.7.4-152　Group D：有害事象の概要：反復投与.....280
表 2.7.4-153　Group D：多くみられた有害事象（いずれかの群で 2%以上）（発現割合が高い順／実用量別）：単回投与.....282
表 2.7.4-154　Group D：多くみられた有害事象（いずれかの群で 2%以上）（発現割合が高い順）：反復投与.....283
表 2.7.4-155　Group D：注目すべき有害事象（実用量別）：単回投与.....286

表 2.7.4-156　Group D：試験中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別／実用量別）：単回投与 ..... 288
表 2.7.4-157　310 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 ..... 292
表 2.7.4-158　204 試験：許容された待機的処置とその出血リスク ..... 292
表 2.7.4-159　注目すべき有害事象の定義 ..... 293
表 2.7.4-160　骨髄病理イベントの基本語一覧 ..... 294
表 2.7.4-161　310 試験：CTCAE Grade 別の有害事象 ..... 297
表 2.7.4-162　311 試験：いずれかの群で 15%以上に投与された併用薬－安全性解析対象集団（日本人部分集団） ..... 298
表 2.7.4-163　311 試験：有害事象（SOC 及び PT 別）（日本人部分集団） ..... 304
表 2.7.4-164　311 試験：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（日本人部分集団） ..... 308
表 2.7.4-165　311 試験：CTCAE Grade 別の有害事象 ..... 309
表 2.7.4-166　311 試験：CTCAE Grade 別の有害事象（日本人部分集団） ..... 310
表 2.7.4-167　204 試験：CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（PT 別） ..... 311
表 2.7.4-168　Group A-1：被験者の分布（地域・国別）（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団 ..... 312
表 2.7.4-169　Group A-1：いずれかの群で 15%以上に投与された併用薬（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団 ..... 314
表 2.7.4-170　Group A-1：いずれかの群で 15%以上に投与された併用薬（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団） ..... 317
表 2.7.4-171　Group A-1：有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験） ..... 320
表 2.7.4-172　Group A-1：有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団） ..... 330
表 2.7.4-173　Group A-1：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験） ..... 340
表 2.7.4-174　Group A-1：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団） ..... 343
表 2.7.4-175　Group A-1：ランダム割付けから待機的処置実施の 7 日後までに出血イベント（WHO 出血 Grade2～4）を発現した被験者の一覧（310 試験及び 311 試験）－最大の解析対象集団 ..... 346
表 2.7.4-176　Group A-1：血小板数の要約（カテゴリー別／Visit 別）（310 試験及び 311 試験） ..... 347
表 2.7.4-177　Group A-2：被験者の分布（地域・国別）－安全性解析対象集団 ..... 349
表 2.7.4-178　Group A-2：有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験） ..... 351

表 2.7.4-179　Group A-2：有害事象（SOC 及び PT 別）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）.....366
表 2.7.4-180　Group A-2：有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、301 試験、311 試験）（外国人部分集団）.....370
表 2.7.4-181　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....384
表 2.7.4-182　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）.....389
表 2.7.4-183　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）.....390
表 2.7.4-184　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....394
表 2.7.4-185　203 試験：コア試験の投与期 A1 での CTCAE Grade 別の有害事象－コア試験の安全性解析対象集団.....395
表 2.7.4-186　203 試験：コア試験での CTCAE Grade 別の有害事象－コア試験の安全性解析対象集団.....396
表 2.7.4-187　203 試験：コア試験及び OLE 期間での CTCAE Grade 別の有害事象－OLE 期間の安全性解析対象集団.....396
表 2.7.4-188　Group C：被験者の分布（地域・国別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団.....397
表 2.7.4-189　Group C：有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....398
表 2.7.4-190　Group C：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....405
表 2.7.4-191　Group C：治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）.....409
表 2.7.4-192　Group D：試験別の被験者数：単回投与－安全性解析対象集団.....411
表 2.7.4-193　Group D：投与量別被験者数（2G 製剤換算量別／投与群別）：単回投与.....412
表 2.7.4-194　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別／実用量別）：単回投与.....413
表 2.7.4-195　Group D：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別／実用量別）：単回投与.....422
表 2.7.4-196　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別／最大の重症度別／実用量別）：単回投与.....425
表 2.7.4-197　Group D：血小板数（$10^9$/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量（Visit 別／実用量別）：単回投与－安全性解析対象集団.....426
表 2.7.4-198　Group D：試験別の登録被験者：反復投与.....429
表 2.7.4-199　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別）：反復投与.....430

表 2.7.4-200　Group D：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）：反復投与.....433
表 2.7.4-201　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別／最大の重症度別）：反復投与.....434
表 2.7.4-202　Group D：血小板数（$10^9$/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量（Visit 別）：反復投与－安全性解析対象集団.....435

図目次

図 2.7.4-1　安全性の統合解析グループ.....26
図 2.7.4-2　主要な第 3 相試験のデザインの概要（310 試験及び 311 試験）.....33
図 2.7.4-3　Group A-1：被験者の内訳及び試験中止の主な理由.....47
図 2.7.4-4　Group A-1：投与群別、Visit 別の平均血小板数－310 試験と 311 試験の併合データ（最大の解析対象集団）.....209
図 2.7.4-5　Group A-1：血小板数の分布（カテゴリー・Visit 別）（310 試験、311 試験）.....210
図 2.7.4-6　Group A-2：血小板数の分布（カテゴリー・Visit 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）.....211
図 2.7.4-7　202 試験：医療機関での検査データに基づく 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.....212
図 2.7.4-8　204 試験：血小板数が低いコホートの平均血小板数の推移－最大の解析対象集団.....213
図 2.7.4-9　204 試験：血小板数が高いコホートの平均血小板数の推移－最大の解析対象集団.....214

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 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| BARC | Bleeding Academic Research Consortium | Bleeding Academic Research Consortium |
| BCLC | Barcelona-Clinic Liver Cancer | Barcelona-Clinic Liver Cancer |
| c-Mpl | thrombopoietin receptor | トロンボポエチン受容体 |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse events | 有害事象共通用語規準 |
| CTP | Child-Turcotte-Pugh | Child-Turcotte-Pugh |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| EOT | End-of-treatment | 投与終了 |
| IFN | interferon | インターフェロン |
| ISE | Integrated Summary of Efficacy | － |
| ISS | Integrated Summary of Safety | － |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| MELD | Model for End-Stage Liver Disease | － |
| OLE | open-label extension | 非盲検延長 |
| PK/PD | pharmacokinetic(s) | 薬物動態／薬力学 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 独立行政法人医薬品医療機器総合機構 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| SAP | Statistical Analysis Plan | 統計解析計画書 |
| SMQ | Standardized MedDRA Query | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TEAE | treatment-emergent adverse event | 有害事象 |
| TPO | thrombopoietin | トロンボポエチン |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

## 2.7.4　臨床的安全性

### 2.7.4.1　総括的安全性評価計画

アバトロンボパグマレイン酸塩（別名 E5501、AKR-501 モノマレイン酸塩、YM477 モノマレイン酸塩、及び YM-301477 モノマレイン酸塩）（以下、アバトロンボパグ）は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の現在の標準療法である血小板輸血に代わる選択肢として開発された。アバトロンボパグ（1 日 1 回 5 日間経口投与）は、出血リスクを伴う待機的処置を予定する慢性肝疾患患者の血小板を増加させ、副反応の可能性がある予防的血小板輸血の必要性を減らすことが期待されている。この臨床的安全性の概要には、アバトロンボパグを評価した治験依頼者主導の 24 試験の安全性データを包括的に要約した。これら 24 試験は血小板減少症を伴う慢性肝疾患、血小板減少症を伴う C 型肝炎、血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病（ITP）などの種々の疾患を対象とした 4 つの第 3 相試験及び 5 つの第 2 相試験、並びに健康被験者を対象とした 15 の第 1 相試験でから成り、世界各国で実施した。

アバトロンボパグの 24 試験から得た安全性データを、対象集団及び開発フェーズに基づいて 4 つのカテゴリー（血小板減少症を伴う慢性肝疾患、血小板減少症を伴う C 型肝炎、及び慢性特発性血小板減少性紫斑病の患者、並びに健康被験者）に分類した（図 2.7.4-1）。本書では臨床試験は略称（試験 ID）で表し、統合安全性データは安全性の統合解析グループ番号で表す。表 2.7.4-1 に、これらの試験の試験番号、試験略称（試験 ID）を開発フェーズ別に示す。表 2.7.4-3 に示すように、複数の統合解析グループに含まれる試験がある。

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

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

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

2） 併合解析から得た安全性データ

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

b） Group A-2
Group A-2 は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患の全ての試験［第 2 相及び第

3 相試験（310 試験、311 試験、202 試験、及び 204 試験）］から得た統合安全性データ（n=599 名）である。Group A-2 には日本人 89 名（311 試験 50 名、204 試験 39 名）が含まれる。

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

（3） Group C：血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした試験から得た安全性データ
第 2 相及び第 3 相試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験、及び CL-004 試験）の安全性データから得た統合安全性データ（n=161 名）である。

（4） Group D：健康被験者を対象とした試験から得た安全性データ
バイオアベイラビリティ試験、薬物相互作用試験、tQT 試験などの単回・反復投与による臨床薬理試験から得た統合安全性データ（単回投与 517 名、反復投与 64 名）である。臨床薬理試験の内訳は、単回投与が 901 試験、902 試験、CL-001 試験、001 試験、005 試験、006 試験［単回投与パート］、007 試験、008 試験、010 試験、012 試験、015 試験、017 試験、018 試験、及び 019 試験であり、反復投与が CL-002 試験及び 006 試験［反復投与パート］であった。

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

表 2.7.4-1　アバトロンボパグの臨床試験－第 1 相、第 2 相、第 3 相試験の試験番号及び使用した製剤

| 試験番号 | 試験略称（試験 ID） | 対象 | アバトロンボパグ製剤 | 評価・参考／参照先 |
|---|---|---|---|---|
| **第 1 相試験** | | | | |
| 501-PK-901 | 901 試験 | 健康被験者 | 懸濁液 | 参考資料 5.3.3.1-3 |
| 501-PK-902 | 902 試験 | | 懸濁液／1G 製剤 | 参考資料 5.3.1.2-1 |
| 477-CL-001 | CL-001 試験 | | 懸濁液 | 参考資料 5.3.3.1-1 |
| 477-CL-002 | CL-002 試験 | | 懸濁液 | 参考資料 5.3.3.1-2 |
| E5501-A001-001 | 001 試験 | | 1G 製剤 | 参考資料 5.3.4.1-1 |
| E5501-A001-005 | 005 試験 | | 1G／2G 製剤 | 参考資料 5.3.1.2-6 |
| E5501-A001-006 | 006 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.3.3-1 |
| E5501-A001-007 | 007 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.1.2-2 |
| E5501-G000-008 | 008 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.3.4-1 |
| E5501-G000-010 | 010 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.1.2-4 |
| E5501-G000-012 | 012 試験 | | 2G 製剤／プロトタイプ 3G 製剤 | 参考資料 5.3.1.2-5 |
| E5501-J081-015 | 015 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.3.1-4 |
| E5501-A001-017 | 017 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.1.2-3 |
| E5501-A001-018 | 018 試験 | | 2G 製剤 | 評価資料 5.3.3.3-2 |
| E5501-A001-019 | 019 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.3.4-2 |
| **第 2 相試験** | | | | |
| E5501-G000-202 | 202 試験 | 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | 1G 製剤／2G 製剤 | 評価資料 5.3.5.1-1 |
| E5501-J081-204 | 204 試験 | | 2G 製剤 | 評価資料 5.3.5.1-2 |
| E5501-G000-203 | 203 試験 | 血小板減少症を伴う C 型肝炎 | 2G 製剤 | 参考資料 5.3.5.4-1 |
| 501-CL-003 | CL-003 試験 | 血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 | 1G 製剤 | 参考資料 5.3.5.4-2 |
| 501-CL-004 | CL-004 試験 | | 1G 製剤 | 参考資料 5.3.5.4-3 |

| 試験番号 | 試験略称<br>（試験 ID） | 対象 | アバトロンボパグ<br>製剤 | 評価・参考<br>／参照先 |
|---|---|---|---|---|
| **第 3 相試験** | | | | |
| E5501-G000-310 | 310 試験 | 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | 2G 製剤 | 評価資料<br>5.3.5.1-3 |
| E5501-G000-311 | 311 試験 | | 2G 製剤 | 評価資料<br>5.3.5.1-4 |
| E5501-G000-302 | 302 試験 | 血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 | 2G 製剤 | 参考資料<br>5.3.5.4-4 |
| E5501-G000-305 | 305 試験 | | 2G 製剤 | 参考資料<br>5.3.5.4-5 |

1G＝第 1 世代、2G＝第 2 世代（市販予定製剤）
Source：Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 1, Table 10 and Table 11

### 2.7.4.1.1　血小板減少症を伴う慢性肝疾患を対象とした臨床試験の概要

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象に、以下に示す 2 つの第 3 相試験及び 2 つの第 2 相試験の 4 試験を実施した。2 つの主要な第 3 相試験から得た安全性データを統合して Group A-1 とし、4 試験全てから得た安全性データを統合して Group A-2 とした。

**(1)　第 3 相試験**

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の慢性肝疾患患者を対象とした同一デザインの国際共同試験で、これらの試験を統合して Group A-1 とした。主要な安全性データとして申請適応症に対するアバトロンボパグの安全性プロファイルを評価して、添付文書の主要な設定根拠とした。

（1） 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

（2） 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

ベースラインの血小板数に応じて 2 つのコホートのいずれかに被験者を登録し、それぞれのコホートの中で、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（あり・なし）により層別した。2 つのコホートは、ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）及び血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）と定義した。

- ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）では、層ごとに以下に示すアバトロンボパグ（2G 製剤）群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比でランダム割付けした。
  - アバトロンボパグ 60 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

- 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、層ごとに以下に示すアバトロンボパグ群（2G 製剤）又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比でランダム割付けした。
  - アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

(2) 第 2 相試験

血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者を対象に 2 つの第 2 相試験［202 試験（米国で実施）及び 204 試験（日本で実施)］も実施したが、アバトロンボパグの製剤、用量、投与レジメン、主要評価項目、副次的評価項目、血小板輸血の要否が異なっていたため、Group A-1 に含めなかった。これらの試験から得たデータは Group A-1 と統合して Group A-2 とし、申請適応症でのアバトロンボパグの安全性を評価する補助的なデータとした。

（1） 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たアバトロンボパグの 1 日 1 回、最長 7 日間投与の有効性、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

被験者を以下の 2 つにコホートに登録した。

- コホート A：アバトロンボパグ（1G 製剤）の 3 群（初日に 100 mg、その後 20、40 又は 80 mg を最長 6 日間 1 日 1 回投与）又はプラセボ群（最長 7 日間 1 日 1 回投与）に 1：1：1：1 の比でランダム割付けした。
- コホート B：アバトロンボパグ（2G 製剤）の 2 群（初日に 80 mg、その後 10 mg を 6 日間又は 20 mg を 3 日間とプラセボを 3 日間、1 日 1 回投与）又はプラセボ群（最長 7 日間 1 日 1 回投与）に 1：1：1 の比でランダム割付けした。

（2） 204 試験：血小板減少症を伴う日本人慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性、安全性及び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

ベースラインの血小板数に応じて 2 つのコホートに被験者を登録した。

- **血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）**：被験者をプラセボ群、アバトロンボパグの 20 mg 群、40 mg 群、60 mg 群に 1：1：1：3 の比でランダム割付けした。
  - プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - アバトロンボパグ 60 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- **血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）**：被験者をプラセボ群、アバトロンボパグの 20 mg 群、40 mg 群に 2：1：2 の比でランダム割付けした。
  - プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
  - アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

#### 2.7.4.1.2 血小板減少症を伴うC型肝炎を対象とした臨床試験

抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う成人の慢性 C 型肝炎患者を対象に第2相・国際共同試験（203試験）を実施した。本試験をGroup Bとし、申請する適応症でのアバトロンボパグの安全性を評価する補助的なデータとした。試験は以下のとおりである。

（1） 203試験：抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う慢性C型肝炎患者を対象に、アバトロンボパグの有効性、安全性及び薬物動態を評価する、非盲検延長期間を設定した第2相・ランダム化・多施設共同・プラセボ対照・二重盲検・並行群間比較試験
被験者にはアバトロンボパグ（10、20、又は30 mg）又はプラセボを投与した。

#### 2.7.4.1.3 血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病を対象とした臨床試験

血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に、以下に示す 2 つの第 3 相試験及び2つの第2相試験の合計4試験を実施した。これら4試験をGroup Cとし、申請適応症でのアバトロンボパグの安全性を評価する補助的なデータとした。

**(1) 第3相試験**

血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に2つの第3相試験（302試験及び305試験）を実施した。

（1） 302試験：慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せしたアバトロンボパグ経口投与の有効性及び安全性を評価する、非盲検延長期間を設定した第3相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験
被験者にはアバトロンボパグ5～40 mg（適宜調整）又はプラセボを投与した。

（2） 305試験：慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象に、アバトロンボパグ経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検延長期間を設定した第3相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・実薬対照・並行群間比較試験
被験者には以下のいずれかを投与した。

- アバトロンボパグ群：アバトロンボパグ20 mgを投与後、5～40 mgを投与（適宜調整）
- エルトロンボパグ群：エルトロンボパグ50 mgを投与後、25～75 mgを投与（適宜調整）

**(2) 第2相試験**

血小板減少症を伴う成人の特発性血小板減少性紫斑病患者を対象に2つの第2相試験（CL-003試験及びCL-004試験）も実施した。CL-004試験は、CL-003試験での投与を完了した被験者を対象としたロールオーバー・延長試験である。

（1） CL-003 試験：慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象としたアバトロンボパグ錠 1 日 1 回 28 日間経口投与の第 2 相・二重盲検・ランダム化・用量設定・プラセボ対照・並行群間比較試験
被験者にはアバトロンボパグ（2.5、5、10、又は 20 mg）又はプラセボを投与した。

（2） CL-004 試験：CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象としたアバトロンボパグ錠の第 2 相・並行群間比較・ロールオーバー試験
被験者は、CL-003 試験での盲検下での投与量を継続し、非盲検下でアバトロンボパグを 10～40 mg に適宜調整可とした。

### 2.7.4.1.4　健康被験者を対象とした単回・反復投与による臨床試験

健康被験者を対象とした 15 の第 1 相単回･反復投与試験を実施した。これらの試験を Group D とし、申請適応症でのアバトロンボパグの安全性を評価する補助的なデータとした。

#### 単回・反復投与による第 1 相試験

安全性及び忍容性を評価した用量漸増・単回及び反復投与試験（CL-001 試験及び CL-002 試験）、様々な製剤の相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を評価した試験（902 試験、005 試験、007 試験、010 試験、012 試験、及び 017 試験）、日本人を対象に薬物動態を検討した試験（015 試験）を実施した。更に、901 試験ではアバトロンボパグの代謝及び排泄を、001 試験では心室の再分極に及ぼす影響を評価した。006 試験及び 018 試験では人種による安全性及び曝露量への影響、008 試験では P-糖蛋白質阻害薬を併用した際の影響、019 試験ではチトクローム P450（CYP）3A 及び CYP2C9 の阻害薬及び誘導薬との併用投与の影響を評価した。

単回投与した 14 の第 1 相試験（901 試験、902 試験、CL-001 試験、001 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、010 試験、012 試験、015 試験、017 試験、018 試験、及び 019 試験）及び反復投与した 2 つの第 1 相試験（CL-002 試験及び 006 試験）の標題を表 2.7.4-3 に示す。

### 2.7.4.1.5　被験者数及びアバトロンボパグの曝露量

アバトロンボパグの臨床開発プログラムでは、完了した 24 試験に計 1367 名が組み入れられた。内訳は健康被験者 561 名（日本人 51 名を含む）、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者 604 名（日本人 89 名を含む）、抗ウイルス治療を受ける可能性がある血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者 65 名、及び慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 137 名であった。このうちアバトロンボパグの安全性を評価したのは、1 回以上投与されて投与後の安全性データがある計 1107 名（日本人 112 名を含む）であった（表 2.7.4-2）。

表 2.7.4-2　全ての臨床試験でアバトロンボパグが投与された被験者数－安全性解析対象集団

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

a)　単回投与及び反復投与の両方を受けた被験者は 1 回のみ算入した。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 2; Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR; Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR; Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR; Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR; Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR

### 2.7.4.1.6　統合解析グループの安全性データの解析方法

アバトロンボパグの臨床開発プログラムで実施した第 1 相から第 3 相の 24 試験で、様々な用量、投与レジメン、製剤、対象集団、及び適応症を検討した（表 2.7.4-1　）。これらの試験から得た安全性データを包括的に解析するため、対象集団、対象疾患、試験の開発フェーズ、主要な試験か否か、及び投与レジメンによって 4 つのカテゴリー、5 つの統合解析グループに分類した（図 2.7.4-1　）。ただし、いくつかの試験は複数の統合解析グループに含まれる。

#### (1)　主要な統合安全性データ

申請する適応症の患者（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）を対象とし、申請する用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 5 日間、経口投与）、市販予定製剤（2G 錠剤）を用いた主要な第 3 相試験から成る。

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

Group A-1 の安全性データは以下の 4 群にまとめた。

1） 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
- プラセボ群

2） ベースラインの血小板数が高いコホート
- アバトロンボパグ 40 mg 群
- プラセボ群

#### (2)　補助的な統合安全性データ

複数の対象集団及び適応症（待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者、抗ウイルス療法を受ける可能性がある血小板減少症を伴う C 型肝炎患者、特発性血小板減少性

紫斑病患者、及び健康被験者）を対象に、様々な製剤（懸濁液、1G 錠剤、2G 錠剤、プロトタイプ 3G 製剤）を用いて、複数の用量（1～100 mg）を種々の用法（単回投与、反復投与、初日高用量を投与、投与期間：1 日～2.5 年）で投与した、第 1 相、第 2 相、及び第 3 相試験から成る。

（1） Group A-2：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグの主要な 2 つの第 3 相試験（Group A-1）及び 2 つの第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験の計 4 試験（310 試験、311 試験、202 試験、204 試験）から成る。

Group A-2 の安全性データは以下の 6 群にまとめた。

- 併合プラセボ群（全 4 試験）
- アバトロンボパグ累積用量 1～140 mg 群（202 試験と 204 試験のみ）
- アバトロンボパグ累積用量 141～203 mg 群（全 4 試験）
- アバトロンボパグ累積用量 204～346 mg 群（全 4 試験）
- アバトロンボパグ累積用量 347 mg 以上群（202 試験のみ）
- アバトロンボパグを投与した全ての被験者から成る併合アバトロンボパグ群

（2） Group B：血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者を対象とした第 2 相・ランダム化・プラセボ対照試験（203 試験）

（3） Group C：血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした 2 つの第 3 相ランダム化・二重盲検・プラセボ又は実薬対照試験並びに 2 つの第 2 相試験（1 つはランダム化・二重盲検・プラセボ対照・用量設定・並行群間比較試験、もう 1 つは並行群間比較・ロールオーバー・延長試験）の計 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）

Group C の安全性データは以下の 3 群にまとめた。

- プラセボ群
- エルトロンボパグ群
- アバトロンボパグ群

（4） Group D：健康被験者を対象とした 15 の第 1 相・ランダム化／単群・単回／反復投与試験から成る。

Group D の単回投与した試験（901 試験、902 試験、CL-001 試験、001 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、010 試験、012 試験、015 試験、017 試験、018 試験、及び 019 試験）から得た安全性データは以下の 7 群にまとめた。

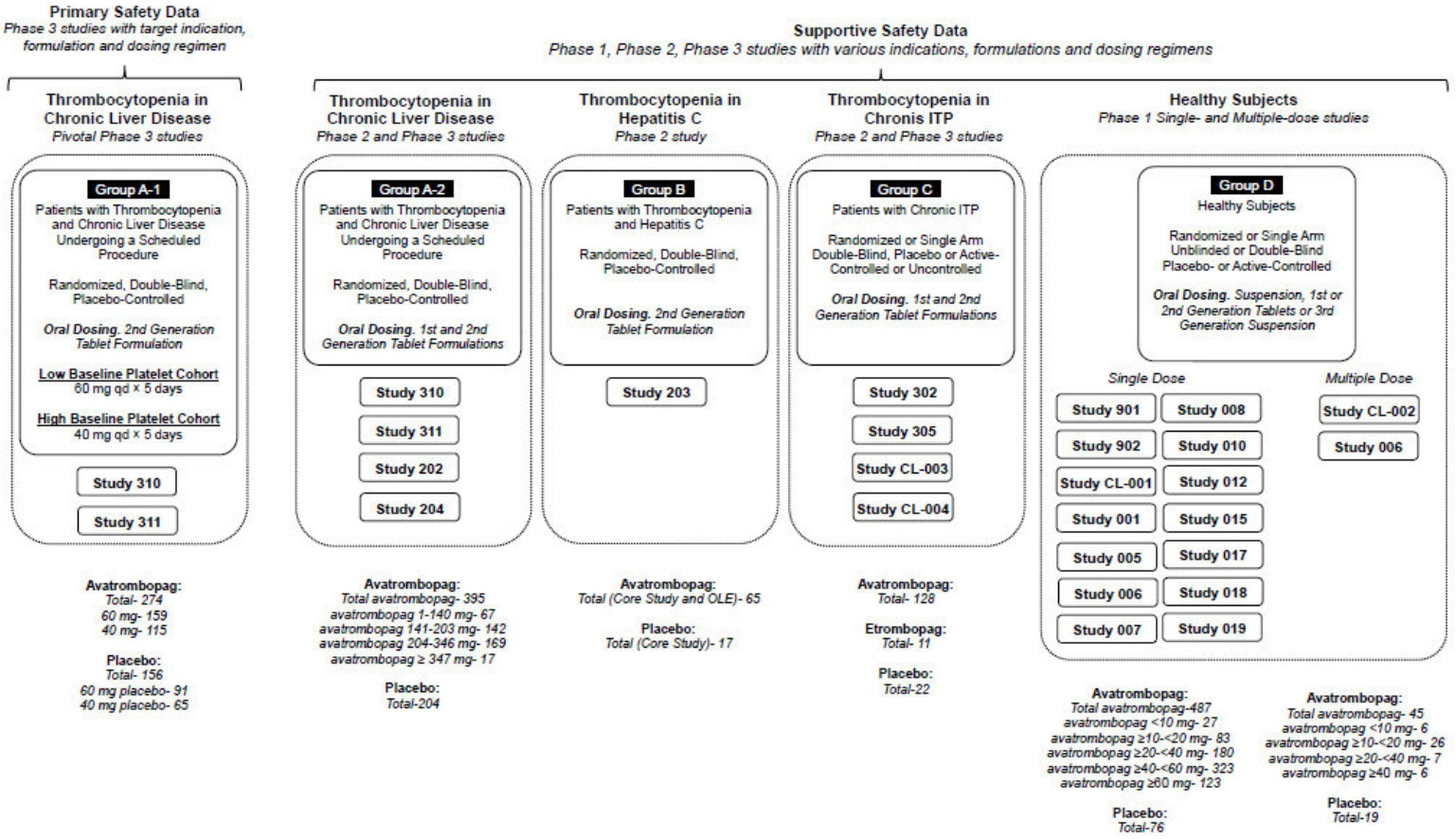
- プラセボ群
- アバトロンボパグ 10 mg 未満群
- アバトロンボパグ 10 mg 以上 20 mg 未満群
- アバトロンボパグ 20 mg 以上 40 mg 未満群
- アバトロンボパグ 40 mg 以上 60 mg 未満群
- アバトロンボパグ 60 mg 以上群

- 併合アバトロンボパグ群

Group D の反復投与した試験（CL-002 試験及び 006 試験）から得た安全性データは以下の 6 群にまとめた。

- プラセボ群
- アバトロンボパグ 10 mg 未満群
- アバトロンボパグ 10 mg 以上 20 mg 未満群
- アバトロンボパグ 20 mg 以上 40 mg 未満群
- アバトロンボパグ 40 mg 以上群
- 併合アバトロンボパグ群

図 2.7.4-1　安全性の統合解析グループ




The number of subjects in each group represents the safety analysis set defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 postdose safety assessment.　Some studies have been included in more than one of the pooled analysis groups.
ITP = immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura, OLE = open label extension
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Figure 1.

表 2.7.4-3　統合解析グループ別の解析対象集団

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

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

| 試験 ID | グループ | 試験番号及び試験の標題 |
|---|---|---|
| **010 試験** | **Group D（つづき）** | **E5501-G000-010 試験：**健康被験者を対象に、2 ロットの E5501 20 mg 錠剤を用いて 40 mg を食後及び空腹時に単回投与したときの個体内及び個体間変動を評価する、ランダム化・非盲検・4 群・2 期・繰り返しデザイン試験 |
| **012 試験** | | **E5501-G000-012 試験：**健康被験者を対象に E5501 の第 3 世代製剤の試作品と第 2 世代錠剤のバイオアベイラビリティを比較する、単一施設・ランダム化・非盲検・2 パート試験 |
| **015 試験** | | **E5501-J081-015 試験：**日本人健康成人男性を対象に E5501 の薬物動態及び薬力学的作用を評価する単回投与試験 |
| **017 試験** | | **E5501-A001-017 試験：**健康被験者を対象に、アバトロンボパグ市販予定製剤 40 mg を低脂肪食摂取後に単回投与したときの個体間及び個体内変動を評価する、ランダム化・非盲検・3 期・部分的繰り返しデザイン試験 |
| **018 試験** | | **E5501-A001-018 試験：**日本人及び白人の健康被験者を対象とした、アバトロンボパグ単回投与の薬物動態及び薬力学的作用を評価するランダム化・非盲検・5 投与期試験 |
| **019 試験** | | **E5501-A001-019 試験**：アバトロンボパグをフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中等度の阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）、又はリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬、CYP2C9 の中程度の誘導薬）と併用したときの薬物動態への薬物相互作用を評価する、3 パート・非盲検試験 |

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

#### 2.7.4.1.7　有害事象の評価方法

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

主要な第 3 相試験では、非臨床試験の所見、市販のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬による既知の副作用、及び慢性肝疾患に伴う合併症から、注目すべき有害事象（AESI）として 1）血小板減少症の再発（最終投与後 30 日以内に血小板数が $10\times10^9$/L 未満となり、かつベースラインより $10\times10^9$/L 以上低いと定義）、2）血栓・塞栓イベント、3）出血イベント（WHO Grade 2～4）の 3 つを評価した。

「血小板減少症の再発」は、第 1 世代の TPO 受容体作動薬で投与後に重度の血小板減少症や汎血球減少症が発現することが明らかになったことから、注目すべき有害事象として評価した。これらの薬剤は、TPO 受容体に結合する組換えヒト巨核球増殖発達因子であり、投与初期には血小板数を増加させるが、構造が TPO と類似しているため内因性 TPO と交差反応する中和抗体も同時に形成させる。これにより TPO の TPO 受容体への正常な結合が妨げられ、その結果、重度の血小板減少症や汎血球減少症が再発した（Kuter, 2007、Kuter, 2013）。第 1 世代とは異なり、アバトロンボパグのような第 2 世代 TPO 受容体作動薬は低分子であり、TPO 受容体に特異的に結合して活性化させることで血小板産生を促進するものの、交差反応性の TPO 抗体を形成させるような内因性 TPO と類似の構造はもたない。第 2 世代の薬剤では、臨床試験でも免疫原性のないことが示されている。第 3 相試験では全ての被験者がアバトロンボパグの 5 日間投与を完了することになっており、最終投与後 30 日間で「血小板減少症の再発」を評価した。

「血栓・塞栓イベント」は慢性肝疾患患者で起こり得る合併症である（Tsochatzis, 2010、Ogren, 2006、Kinjo, 2014、Harding, 2015）。ELEVATE 第 3 相試験では、TPO 受容体作動薬であるエルトロンボパグを投与された慢性肝疾患患者で門脈血栓症の発現割合がプラセボ群の 6 倍と高かった（それぞれ 4.2%、0.7%）（Afdhal, 2012）ことから、「血栓・塞栓イベント」を注目すべき有害事象とした。血栓・塞栓イベントのリスク上昇は、門脈血栓症を発現した 6 名中 5 名（83.3%）で血小板数が $200\times10^9$/L 以上に上昇していたことと関連していた。したがって、第 3 相試験でのアバトロンボパグの用法・用量は、第 2 相試験データと薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリングに基づいて、ベースラインの血小板数で分類した 2 つのコホートで予想可能な血小板の増加をもたらすとともに血小板数が $200\times10^9$/L を超える被験者が最小限となるように設定した［2.7.3.1.2.3 項］。

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者では、特に侵襲的な処置を受けた場合に出血リスクが上昇するため、注目すべき有害事象として出血の発現割合と重症度を評価した。ただし、アバトロンボパグ群とプラセボ群の両群で治験担当医師の判断により血小板輸血を受けられるようにする必要があったため、第 3 相試験では両群での出血の発現割合の差を示すことを目的とはしなかった。

出血イベント、注目すべき有害事象、治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象を発現した被験者数を投与群別に算出した。安全性の統合解析グループそれぞれで評価した注目すべき有害事象を表 2.7.4-4 に、それぞれの注目すべき有害事象に含めた事象を表 2.7.4-159 に示す。「血小板減少症の再発」は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のレベル 2 の標準検索式（SMQ）「造血障害による血小板減少症」に属する PT、血栓・塞栓イベントは ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）「塞栓および血栓」に属する PT、新生物イベントは SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する PT とした。出血イベントは、レベル 2 の SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に属する PT で中等度又は重度の有害事象（902 試験と 015 試験では CTCAE Grade が 2 以上）とした。臨床的に重要な肝機能検査異常は SMQ「肝障害」に属する PT、胃萎縮イベントは PT「慢性胃炎」とした。骨髄病理イベントは (1) SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する PT 以外でレベル 2 の SMQ「血液の前癌状態」に属する PT、又は (2) 表 2.7.4-160 に示す PT とした。

表 2.7.4-4　注目すべき有害事象

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

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

### 2.7.4.2　血小板減少症を伴う慢性肝疾患

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 2 つの主要な第 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）の計 4 試験を実施した。

2.7.4.1 項に記載したとおり、Group A-1 は待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者に対するアバトロンボパグの安全性プロファイルを評価した主要な安全性データであるため、主に本データから添付文書を設定した。本データは、申請する適応症の患者（待機的処置を予定する慢性肝疾患患者：表 2.7.4-5）を対象とした、申請する用法・用量（40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 5 日間、経口投与）、市販予定製剤（2G 錠剤）を用いた 2 つの主要な第 3 相、国際共同、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）の統合安全性データである。これら 2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）を統合し、4 群（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 群とプラセボ群、ベースラインの血小板数が高いコホート：アバトロンボパグ 40 mg 群とプラセボ群）にまとめた。

2 つの第 2 相試験の対象患者は 2 つの主要な第 3 相試験と同じであるが、アバトロンボパグの製剤、用量、投与レジメン、主要評価項目、副次的評価項目、血小板輸血の要否が異なっていたため、Group A-1 に統合しなかった。Group A-2 の 4 試験の統合安全性データは、プラセボ群及び 2G 製剤に換算した総投与量に基づく 5 つのアバトロンボパグ群の計 6 群にまとめた。

#### 2.7.4.2.1　試験デザイン－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とした試験の試験デザインの要約を表 2.7.4-5 に示す。本疾患を対象に 2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）及び 2 つの第 2 相試験（202 試験及び 204 試験）を実施した。

##### 2.7.4.2.1.1　310 試験及び 311 試験

2 つの第 3 相試験（310 試験及び 311 試験）は同一デザインの、国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人の肝疾患患者の治療に対するアバトロンボパグ 1 日 1 回経口投与の有効性及び安全性を評価した。これらの試験の安全性データを、本承認申請での主要な安全性データとした。

試験には 3 つのフェーズ（ランダム化前期間、ランダム化期間、フォローアップ期間）があり（図 2.7.4-2）、ランダム化前期間では Day −14～−1 にスクリーニングを実施した。ランダム化期間にはベースライン期、投与期、及び待機的処置実施日［治験薬の最終投与の 5～8 日後（Day 10～13）］があり、フォローアップ期間では 2 回（待機的処置日の 7 日後及び治験薬の最終投与の 30 日後）来院した。

被験者をベースラインの血小板数に応じて 2 つのコホート［ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）及び血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）］に

分け、それぞれのコホートの中で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（あり・なし）により層別した。

ベースラインの血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）では、以下に示すアバトロンボパグ（2G 製剤）群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で層別にランダム割付けした。

- アバトロンボパグ 60 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

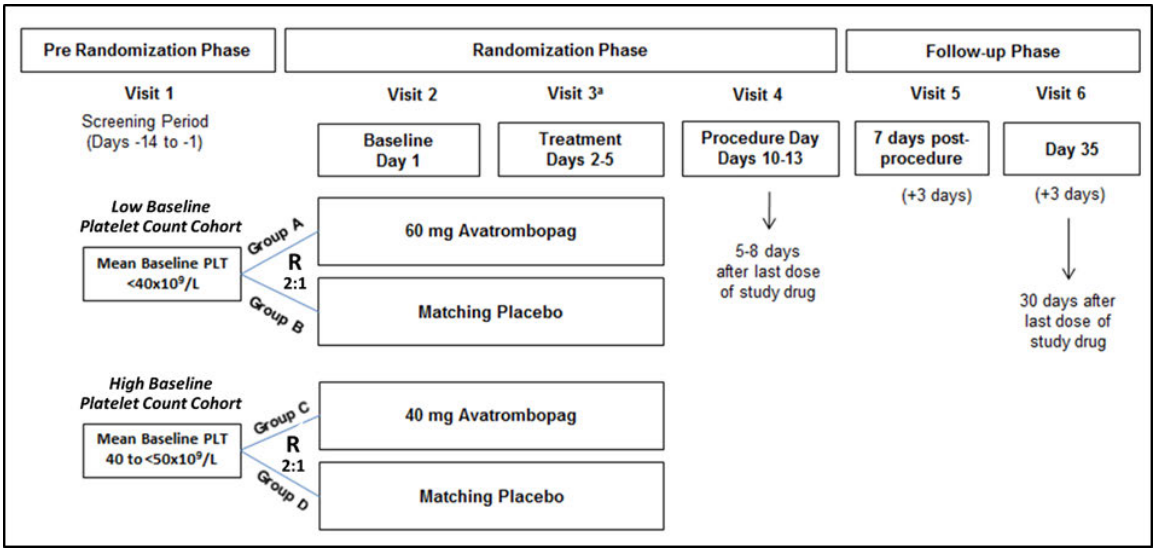
ベースラインの血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）では、以下に示すアバトロンボパグ（2G 製剤）群又はプラセボ群のいずれかに 2：1 の比で層別にランダム割付けした。

- アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

治験薬の最終投与の 5～8 日後である Day 10～13（待機的処置実施日）に待機的処置を実施することとした。310 試験及び 311 試験で許容された待機的処置とそれに関連する出血リスクの一覧を表 2.7.4-157 に示す。処置実施日に血小板数が $200\times10^9$/L を超えた患者では待機的処置を延期することができ、処置の 7 日後にドップラー超音波検査を実施することとした。

安全性として、血小板輸血に伴う合併症を含む全ての有害事象、注目すべき有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング及び記録、血液学的検査・血液生化学検査・尿検査、定期的なバイタルサイン及び心電図検査、身体所見、ドップラー超音波検査を評価した。

図 2.7.4-2　主要な第 3 相試験のデザインの概要（310 試験及び 311 試験）




PLT = platelet count, R = randomization.

a) Visit 3 occurred on Day 4 (±1 day) during the Treatment Period.

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

#### 2.7.4.2.1.2　202 試験

202 試験は、待機的な外科的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たアバトロンボパグの最長 7 日間、1 日 1 回経口投与の第 2 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験であり、米国で実施した。202 試験では、1G 製剤（コホート A）と、吸収率を改善した 2G 錠剤（コホート B）の 2 種類のアバトロンボパグ錠剤を評価した。2G 製剤は市販予定製剤で、第 3 相試験でも使用した。また、本試験で得られた安全性及び有効性データを用いて、アバトロンボパグ血漿中濃度と血小板数の関係を示す母集団 PK/PD モデルを開発し、第 3 相試験でのアバトロンボパグの製剤及び用法・用量を選択した。

202 試験には 3 つの期間（ランダム化前期間、ランダム化期間、フォローアップ期間）があり、ランダム化前期間は Day −7～Day −1 で、ランダム化期間には投与期（Day 1～Day 7）及び投与終了期（血小板反応に応じて Day 4、Day 6、又は Day 8）の 2 つがあり、フォローアップ期間には治験薬の最終投与の 3、7、10、14、21、及び 30 日後に 6 回の来院を実施した。

以下の 2 つのコホートに被験者を登録した。

- コホート A では、アバトロンボパグ 1G 製剤を用いて初日に高用量（100 mg）を投与後、3 用量（20 mg、40 mg、又は 80 mg）のいずれかを 6 日間 1 日 1 回投与、又はプラセボを 7 日間 1 日 1 回投与に、1：1：1：1 の比でランダム割付けした。
- コホート B では、アバトロンボパグ 2G 製剤を用いて初日に高用量（80 mg）を投与後、2 用量（10 mg を 6 日間 1 日 1 回投与、又は 20 mg を 3 日間 + プラセボを 3 日間 1 日 1 回投与）、又はプラセボを 7 日間 1 日 1 回投与に、1：1：1 の比でランダム割付けした。

フォローアップ期間（治験薬の最終投与の 1～4 日後）に待機的処置を実施することとした。

安全性として、有害事象、重篤な有害事象、臨床検査項目、バイタルサイン、及び心電図検査、身体所見を評価した。

#### 2.7.4.2.1.3　204 試験

204 試験は、血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグの 5 日間 1 日 1 回経口投与の第 2 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・並行群間比較試験であり、日本で実施した。被験者は全て日本人で、アバトロンボパグの 2G 錠剤を使用した。

204 試験には 2 つの期間（ランダム化前期間、ランダム化期間）があり、ランダム化前期間はスクリーニング期（Day −28～Day −1、最長 28 日間）及びベースライン期（Day 1）、ランダム化期間は投与期（Day 1～Day 5）及びフォローアップ期（Day 6～Day 35）から成る。本試験では 2G 錠剤を使用した。

ベースラインの血小板数に応じて以下の 2 つのコホートに被験者を登録した。

（1） 血小板数が低いコホート（$40\times10^9$/L 未満）：以下の 4 群に被験者を 1：1：1：3 の比でランダム割付けした。
- プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- アバトロンボパグ 60 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

（2） 血小板数が高いコホート（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）：以下の 3 群に被験者を 2：1：2 の比でランダム割付けした。
- プラセボを 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与
- アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、Day 1～5 に投与

治験薬の最終投与の 5～8 日後の Day 10～13（待機的処置日）に待機的処置を実施した。許容した待機的処置とその出血リスクの一覧を表 2.7.4-158 に示す。血小板数が $200\times10^9$/L 未満の場合は、治験担当医師の判断で待機的処置及び他の治療を実施し、血小板数が $200\times10^9$/L を超えた場合はドップラー超音波検査を実施することとした。

安全性として、有害事象及び重篤な有害事象、定期的な血液学的・血液生化学的・尿検査、定期的なバイタルサイン・心電図検査・身体所見、及びドップラー超音波検査を評価した。

表 2.7.4-5　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグの臨床試験の試験デザイン

| 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **試験** | **相** | **試験実施施設数（実施国）** | **被験者数（ランダム割付け／完了）** | **対象疾患** | **投与群（投与量、投与経路、用法）** |
| **310 試験** | 第 3 相（主要） | 多施設共同（75 施設）：アルゼンチン、オーストラリア、オーストリア、ベルギー、ブラジル、カナダ、中国、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、韓国、ポーランド、ポルトガル、スペイン、台湾、タイ、英国、及び米国 | **ベースラインの血小板数が低いコホート**<br>プラセボ：48 名／46 名<br>アバトロンボパグ 60 mg：90 名／85 名<br>**ベースラインの血小板数が高いコホート**<br>プラセボ：34 名／32 名<br>アバトロンボパグ 40 mg：59 名／55 名 | 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | 以下を 1 日 1 回、食後に 5 日間投与：<br>**ベースラインの血小板数が低いコホート**<br>（$40\times10^9$/L 未満）<br>• アバトロンボパグ 60 mg（3×20 mg 2G 錠）<br>• プラセボ（3×プラセボ錠）<br>**ベースラインの血小板数が高いコホート**<br>（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）<br>• アバトロンボパグ 40 mg（2×20 mg 2G 錠）<br>• プラセボ（2×プラセボ錠） |
| **311 試験** | 第 3 相（主要） | 多施設共同（74 施設）：アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、ブラジル、中国、チェコ共和国、フランス、ドイツ、イスラエル、イタリア、日本、メキシコ、ルーマニア、ロシア、スペイン、及び米国 | **ベースラインの血小板数が低いコホート**<br>プラセボ：43 名／37 名<br>アバトロンボパグ 60 mg：70 名／68 名<br>**ベースラインの血小板数が高いコホート**<br>プラセボ：33 名／31 名<br>アバトロンボパグ 40 mg：58 名／55 名 | 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | 以下を 1 日 1 回、食後に 5 日間投与：<br>**ベースラインの血小板数が低いコホート**<br>（$40\times10^9$/L 未満）<br>• アバトロンボパグ 60 mg（3×20 mg 2G 錠）<br>• プラセボ（3×プラセボ錠）<br>**ベースラインの血小板数が高いコホート**<br>（$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満）<br>• アバトロンボパグ 40 mg（2×20 mg 2G 錠）<br>• プラセボ（2×プラセボ錠） |

| 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **試験** | **相** | **試験実施施設数（実施国）** | **被験者数（ランダム割付け／完了）** | **対象疾患** | **投与群（投与量、投与経路、用法）** |
| **202 試験** | 第 2 相 | 多施設共同（36 施設）：米国 | コホート A（1G 製剤）：67 名／61 名<br>コホート B（2G 製剤）：63 名／61 名 | 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | 以下を 1 日 1 回、7 日間投与：<br>コホート A（1G）：<br>• アバトロンボパグを Day 1 に 100 mg、Day 2～7 に 20、40、又は 80 mg 投与<br>• プラセボを Day 1～7 に投与<br>コホート B（2G）：<br>• アバトロンボパグを Day 1 に 80 mg、Day 2～7 に 10 mg 投与<br>• アバトロンボパグを Day 1 に 80 mg、Day 2～4 に 20 mg 投与し、その後プラセボを Day 5～7 に投与<br>• プラセボを Day 1～7 に投与 |
| **204 試験** | 第 2 相 | 多施設共同（21 施設）：日本 | 血小板数が低いコホート：19 名／19 名<br>血小板数が高いコホート：20 名／20 名 | 血小板減少症を伴う慢性肝疾患 | 以下を食後 1 日 1 回、5 日間投与：<br>• アバトロンボパグ 20 mg 群：1×アバトロンボパグ 20 mg 錠及び 2×プラセボ錠<br>• アバトロンボパグ 40 mg 群：2×アバトロンボパグ 20 mg 錠及び 1×プラセボ錠<br>• アバトロンボパグ 60 mg 群：3×アバトロンボパグ 20 mg 錠<br>• プラセボ群：3×プラセボ錠 |

1G＝第 1 世代、2G＝第 2 世代

#### 2.7.4.2.2　全般的な曝露状況－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.2.1　被験者の内訳／解析対象集団－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

###### 2.7.4.2.2.1.1　主要な試験

(1)　310 試験

ランダム割付けされた 231 名のうち 138 名（59.7%）がベースラインの血小板数が低いコホート、93 名（40.3%）が高いコホートに分類され、2 つのコホートで 149 名（ベースラインの血小板数が低いコホート 90 名及び高いコホート 59 名）がアバトロンボパグ群、82 名（48 名及び 34 名）がプラセボ群にランダム割付けされた（表 2.7.4-6）。

アバトロンボパグ群では割り付けられた 149 名の 98.7%（147/149 名）に投与され、95.2%（140/147 名）が試験を完了し、プラセボ群では割り付けられた 82 名の 97.6%（80/82 名）に投与され、97.5%（78/80 名）が試験を完了した。全体として、試験中止の割合はアバトロンボパグ群［4.8%（7/147 名）］の方がプラセボ群［2.5%（2/80 名）］より高かった。アバトロンボパグ群の中止理由は、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 名のうち、投与されなかった 4 名（アバトロンボパグ 40 mg 群と 60 mg 群の各 1 名及び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 2 名）を除く 227 名（98.3%）を安全性の解析対象とした。

表 2.7.4-6　310 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由

| | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag |
| ランダム割付け、n | 48 | 90 | 34 | 59 | 82 | 149 |
| 投与せず、n（%） | 0 | 1 (1.1) | 2 (5.9) | 1 (1.7) | 2 (2.4) | 2 (1.3) |
| 投与、n（%） | 48 (100) | 89 (98.9) | 32 (94.1) | 58 (98.3) | 80 (97.6) | 147 (98.7) |
| 試験完了、n（%） | 46 (95.8) | 85 (95.5) | 32 (100) | 55 (94.8) | 78 (97.5) | 140 (95.2) |
| 試験中止、n（%） | 2 (4.2) | 4 (4.5) | 0 | 3 (5.2) | 2 (2.5) | 7 (4.8) |
| 試験中止の主な理由 [a]、n（%） | | | | | | |
| 有害事象 [b] | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 追跡不能 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 被験者都合 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 治療効果不十分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 同意の撤回 | 1 (2.1) | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.3) | 3 (2.0) |
| 妊娠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験依頼者による中止 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 (1.4) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n＝被験者数
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 5

### (2)　311 試験

ランダム割付けされた 204 名のうち 113 名はベースラインの血小板数が低いコホート、91 名は高いコホートに分類された。しかし、$40\times10^9$/L 以上 $50\times10^9$/L 未満の 1 名にアバトロンボパグ 60 mg が投与されたため、全ての安全性解析では当該被験者を $40\times10^9$/L 未満のコホートに分類した。血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ群の 1 名は 3 回服用後に安全性評価が 1 回もされずに治験を中止したため、本被験者を除外した 203 名（99.5%）が安全性解析対象となった。

2 つのコホートで 128 名（ベースラインの血小板数が低いコホート 70 名及び高いコホート 58 名）がアバトロンボパグ群、76 名（43 名及び 33 名）がプラセボ群に割り付けられた（表 2.7.4-7）。アバトロンボパグ群では割り付けられた 128 名（100%）全員に投与され、123 名（96.1%）が試験を完了し、プラセボ群では割り付けられた 76 名（100%）全員に投与され、68 名（89.5%）が試験を完了した。全体として、試験中止の割合はプラセボ群［10.5%（8/76 名）］の方がアバトロンボパグ群［3.9%（5/127 名）］より高かった。アバトロンボパグ群の中止の理由は追跡不能、同意の撤回、被験者都合及び他の理由であった。

#### 日本人部分集団

日本人 50 名が組み入れられ、31 名がベースラインの血小板数が低いコホート、19 名が高いコホートに分類された。2 つのコホートで、33 名（ベースラインの血小板数が低いコホート 21 名及び高いコホート 12 名）がアバトロンボパグ群、17 名（10 名及び 7 名）がプラセボ群にランダム割付けされた（表 2.7.4-8）。50 名全てにアバトロンボパグ又はプラセボが投与され、全員が試験を完了した。

表 2.7.4-7　311 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由

| | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag |
| ランダム割付け、n | 43 | 70 | 33 | 58 | 76 | 128 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与、n（%） | 43 (100) | 70 (100) | 33 (100) | 58 (100) | 76 (100) | 128 (100) |
| 試験完了、n（%） | 37 (86.0) | 68 (97.1) | 31 (93.9) | 55 (94.8) | 68 (89.5) | 123 (96.1) |
| 試験中止、n（%） | 6 (14.0) | 2 (2.9) | 2 (6.1) | 3 (5.3) | 8 (10.5) | 5 (3.9) |
| 試験中止の主な理由 [a]、n（%） | | | | | | |
| 有害事象 [b] | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 追跡不能 | 3 (7.0) | 0 | 1 (3.0) | 1 (1.7) | 4 (5.3) | 1 (0.8) |
| 被験者都合 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.6) |
| 治療効果不十分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 同意の撤回 | 3 (7.0) | 0 | 0 | 1 (1.7) | 3 (3.9) | 1 (0.8) |
| 妊娠 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治験依頼者による中止 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

ベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 未満のコホートの 1 名がアバトロンボパグ 60 mg を投与されたため、全ての安全性解析で 40×10$^9$/L 未満のコホートに組み入れた。

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。

N = 被験者数

a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。

b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。

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

表 2.7.4-8　311 試験：被験者の内訳（日本人部分集団）

| | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag |
| ランダム割付け、n | 10 | 21 | 7 | 12 | 17 | 33 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与、n（%） | 10 (100 ) | 21 (100 ) | 7 (100 ) | 12 (100 ) | 17 (100 ) | 33 (100 ) |
| 試験完了、n（%） | 10 (100 ) | 21 (100 ) | 7 (100 ) | 12 (100 ) | 17 (100 ) | 33 (100 ) |
| 試験中止、n（%） | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

注：この報告書に含まれるのは日本で登録した被験者のデータのみである。
割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n＝被験者数
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.1.1.2.1

### 2.7.4.2.2.1.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

ランダム割付けされた 130 名のうち 67 名がコホート A（1G 製剤）で、そのうち、51 名にアバトロンボパグ、16 名にプラセボが投与された。アバトロンボパグ群 51 名のうち 47 名（92.2%）が投与を完了し、4 名（7.8%）が試験を中止した。1 名（2.0%）は被験者都合、3 名（5.9%）は管理上／他の理由（1 名は誤ってランダム化され、1 名は Visit 8、9、10 及び 11 に来院せず、1 名は「その他」のカテゴリーの「同意の撤回」として記録された）により中止した。プラセボ群では 2 名（12.5%）が試験を中止し、中止理由は追跡不能、被験者都合が各 1 名（6.3%）であった（表 2.7.4-9）。

コホート B（2G 製剤）では、63 名にプラセボ又はアバトロンボパグが投与された。このうち、42 名にアバトロンボパグ、21 名にプラセボが投与された。アバトロンボパグ群 42 名のうち、40 名（95.2%）が試験を完了し、2 名（4.8%）が試験を中止した。中止理由は 1 名が有害事象、1 名が管理上／他の理由であった。コホート B のプラセボ群の被験者は全て試験を完了した（表 2.7.4-10）。

表 2.7.4-9　202 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コホート A）

| | Cohort A | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Avatrombopag 20 mg** | **Avatrombopag 40 mg** | **Avatrombopag 80 mg** | **Avatrombopag Total** |
| ランダム割付け、n | 16 | 18 | 16 | 17 | 51 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与、n（%） | 16 (100) | 18 (100) | 16 (100) | 17 (100) | 51 (100) |
| 治験薬投与完了、n（%）[a] | 14 (87.5) | 16 (88.9) | 14 (87.5) | 17 (100) | 47 (92.2) |
| 治験薬投与中止、n（%）[a] | 2 (12.5) | 2 (11.1) | 2 (12.5) | 0 | 4 (7.8) |
| 試験中止の主な理由[b]、n（%） | | | | | |
| 有害事象[c] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 被験者都合 | 1 (6.3) | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (2.0) |
| 追跡不能 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 管理上の理由／その他 | 0 | 2 (11.1) | 1 (6.3) | 0 | 3 (5.9) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。

a) 上記分類での「治験薬投与完了／中止」は、被験者が試験を完了した、又は試験を中止したことを示す。

b) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。

c) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。

n = 被験者数

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 4

表 2.7.4-10　202 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コホート B）

| | Cohort B | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **Avatrombopag 10 mg** | **Avatrombopag 20 mg** | **Avatrombopag Total** |
| ランダム割付け、n | 21 | 21 | 21 | 42 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与、n（%） | 21 (100) | 21 (100) | 21 (100) | 42 (100) |
| 治験薬投与完了、n（%）[a] | 21 (100) | 19 (90.5) | 21 (100) | 40 (95.2) |
| 治験薬投与中止、n（%）[a] | 0 | 2 (9.5) | 0 | 2 (4.8) |
| 試験中止の主な理由[b]、n（%） | | | | |
| 有害事象[c] | 0 | 1 (4.8) | 0 | 1 (2.4) |
| 被験者都合 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 追跡不能 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 管理上の理由／その他 | 0 | 1 (4.8) | 0 | 1 (2.4) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。

a) 上記分類での「治験薬投与完了／中止」は、被験者が試験を完了した、又は試験を中止したことを示す。

b) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。

c) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。

n = 被験者数

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 5

(2)　204 試験

ランダム割付けされた 39 名のうち 19 名は血小板数が低いコホート（ベースラインの血小板数が $40.0\times10^9$/L 未満）に分類され、プラセボ又はアバトロンボパグ（20、40、60 mg）が投与された。一方、20 名は血小板数が高いコホート（ベースラインの血小板数が $40.0\times10^9$/L 以上 $50.0\times10^9$/L 未満）に分類され、プラセボ又はアバトロンボパグ（20 又は 40 mg）が投与された。治験薬（プラセボ又はアバトロンボパグ）が投与された全被験者が試験を完了した（表 2.7.4-11）。

表 2.7.4-11　204 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由

| | Placebo | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg | 40 mg | 60 mg | Total |
| ランダム割付け、n | 11 | 7 | 11 | 10 | 28 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与、n（%） | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) |
| 試験完了、n（%） | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) |
| 試験中止、n（%） | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n＝ 被験者数
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 8

2.7.4.2.2.1.3　統合解析

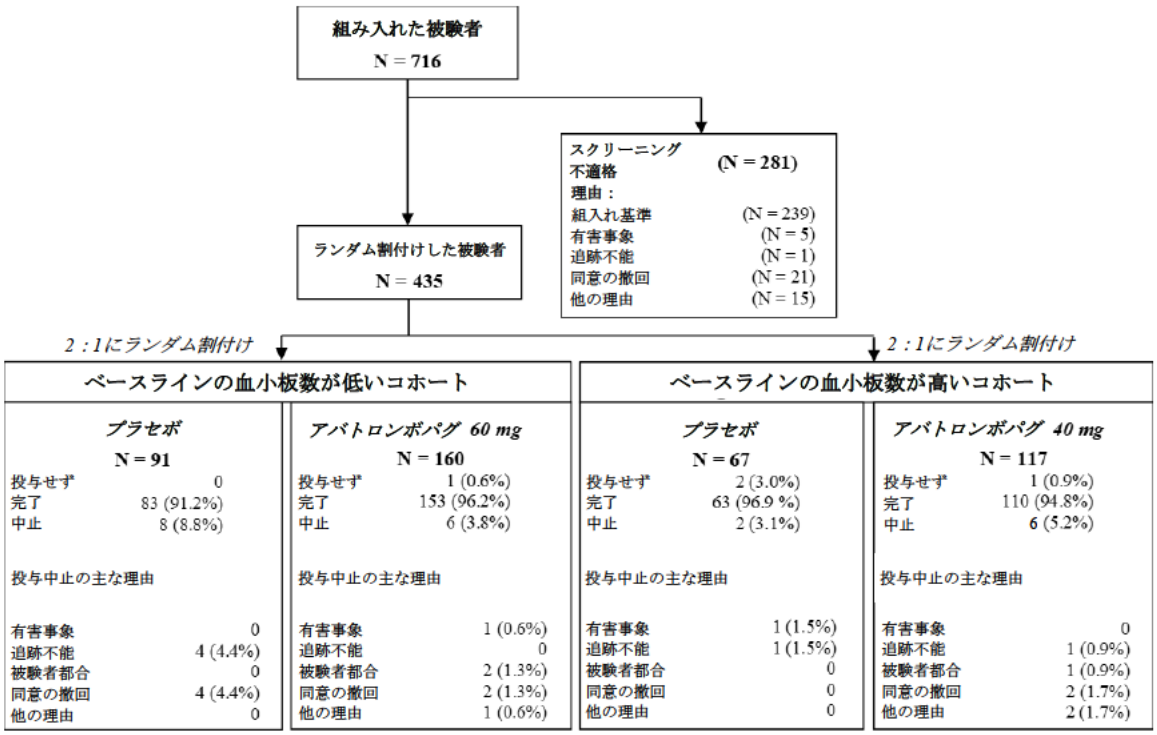
(1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

310 試験又は 311 試験にランダム割付けされた 435 名のうち 277 名は併合アバトロンボパグ群（60 mg 群 ＋40 mg 群）及び 158 名は併合プラセボ群（2 つのプラセボ群）であった。治験薬を 5 日間投与し、最終投与の 5～8 日後に待機的処置を実施することとした。251 名はベースラインの血小板数が低いコホート、184 名は高いコホートに分類された（表 2.7.4-13）。また、アバトロンボパグ群は 277 名で、そのうち 160 名はベースラインの血小板数が低いコホートの 60 mg 群、117 名は高いコホートの 40 mg 群であった。プラセボ群となったのは 158 名で、そのうち 91 名はベースラインの血小板数が低いコホート、67 名は高いコホートであった。5 名（アバトロンボパグ群 3 名及びプラセボ群 2 名）は、治験薬が投与されなかったか投与後の安全性データがないため Group A-1 の統合安全性解析から除外した。なお、ベースラインの血小板数が高いコホートの 1 名は、本来のアバトロンボパグ 40 mg ではなく 60 mg が投与されたため、血小板数が低いコホートとして全ての安全性解析を行った。

Group A-1 では、310 試験又は 311 試験にランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与されて投与後の安全性データがある 430 名を統合した。ベースラインの血小板数が低いコホートは 250 名、高いコホートは 180 名で、2 つのコホートを合算して併合アバトロンボパグ群 274 名及び併合プラセボ群 156 名を安全性解析の対象とした（表 2.7.4-13）。アバトロンボパグ群 274 名のうち 159 名はベースラインの血小板数が低いコホート、115 名は高いコホートで、プラセボ群 156 名ではそれぞれ 91 名及び 65 名であった。

被験者の内訳及び主な中止理由を図 2.7.4-3 及び表 2.7.4-12 に示す。試験を完了した割合は高く、併合アバトロンボパグ群［95.6%（263/275 名）］と併合プラセボ群［93.6%（146/156 名）］で同程度であり、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 96.2%（153/159 名）、プラセボ群 91.2%（83/91 名）］と高いコホート［アバトロンボパグ 40 mg 群 94.8%（110/116 名）、プラセボ群 96.9%（63/65 名）］でも同程度であった。試験を中止したのは併合アバトロンボパグ群で 4.4%（12/275 名）及び併合プラセボ群で 6.4%（10/156 名）と、ごくわずかであった。試験中止の主な理由は、併合アバトロンボパグ群では同意の撤回［1.5%（4/275 名）］、被験者都合［1.1%（3/275 名）］、及び他の理由［1.1%（3/275 名）］で、併合プラセボ群では追跡不能［3.2%（5/156 名）］及び同意の撤回［2.6%（4/156 名）］であった。有害事象により試験を中止したのは併合アバトロンボパグ群の 1 名（0.4%）及び併合プラセボ群の 1 名（0.6%）のみであった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群［3.8%（6/159 名）］と 40 mg 群［5.2%（6/116 名）］でも同程度であり、60 mg 群の 1 名（0.6%）のみが有害事象により中止した。

図 2.7.4-3　Group A-1：被験者の内訳及び試験中止の主な理由




Subject numbers (N) in the figure include all randomized subjects, not just those in the safety analysis sets.
No subject withdrew due to inadequate therapeutic effect or pregnancy.
Source: Mosule 5.3.5.3-1 ISE, Figure 13

表 2.7.4-12　Group A-1：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（310 試験及び 311 試験）

| Study Population | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag |
| ランダム割付け、n | 91 | 160 | 67 | 117 | 158 | 277 |
| 投与せず、n | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 投与、n（%） | 91 (100) | 159 (100) | 65 (100) | 116 (100) | 156 (100) | 275 (100) |
| 試験完了、n（%） | 83 (91.2) | 153 (96.2) | 63 (96.9) | 110 (94.8) | 146 (93.6) | 263 (95.6) |
| 試験中止 [a]、n（%） | 8 (8.8) | 6 (3.8) | 2 (3.1) | 6 (5.2) | 10 (6.4) | 12 (4.4) |
| 有害事象 [b] | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 追跡不能 | 4 (4.4) | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 5 (3.2) | 1 (0.4) |
| 被験者都合 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 3 (1.1) |
| 同意の撤回 | 4 (4.4) | 2 (1.3) | 0 | 2 (1.7) | 4 (2.6) | 4 (1.5) |
| その他 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 3 (1.1) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n＝個々の群の被験者数

a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS Table 20.1.2.1。

表 2.7.4-13　Group A-1：ベースラインの血小板数コホート別及び投与群別の安全性解析対象集団（310 試験及び 311 試験）

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

ベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 未満のコホートの 1 名がアバトロンボパグ 60 mg を投与されたため、全ての安全性解析で 40×10$^9$/L 未満のコホートに組み入れた。

実際に投与された治験薬に基づくコホートとして全ての安全性解析を行った。

n＝個々の群の被験者数

a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬の投与及び投与後の安全性評価をそれぞれ少なくとも 1 回受けた全ての者と定義する。

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 19

### 日本人部分集団

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

### 外国人部分集団

310 試験と 311 試験に外国人は計 385 名組み入れられ、220 名がベースラインの血小板数が低いコホート及び 165 名が高いコホートに分類された。2 つのコホートでアバトロンボパグ群は 244 名（ベースラインの血小板数が低いコホート 139 名及び高いコホート 105 名）、プラセボ群は 141 名（81 名及び 60 名）となった（表 2.7.4-14）。アバトロンボパグ群の 244 名のうち 242 名にアバトロンボパグが投与され、このうち 138 名はベースラインの血小板数が低いコホートの 60 mg 群及び 104 名は高いコホートの 40 mg 群であった。プラセボ群の 141 名のうち 139 名にプラセボが投与され、このうち 81 名はベースラインの血小板数が低いコホート、58 名は高いコホートであった。治験薬が投与されて投与後の安全性データがある全ての被験者を安全性解析の対象とした（表 2.7.4-15）。

表 2.7.4-14　Group A-1：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| Study Population | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag |
| ランダム割付け、n | 81 | 139 | 60 | 105 | 141 | 244 |
| 投与せず、n | 0 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 |
| 投与、n（%） | 81 (100) | 138 (100) | 58 (100) | 104 (100) | 139 (100) | 242 (100) |
| 試験完了、n（%） | 73 (90.1) | 132 (95.7) | 56 (96.6) | 98 (94.2) | 129 (92.8) | 230 (95.0) |
| 試験中止 [a]、n（%） | 8 (9.9) | 6 (4.3) | 2 (3.4) | 6 (5.8) | 10 (7.2) | 12 (5.0) |
| 有害事象 [b] | 0 | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 追跡不能 | 4 (4.9) | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 5 (3.6) | 1 (0.4) |
| 被験者都合 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 3 (1.2) |
| 同意の撤回 | 4 (4.9) | 2 (1.4) | 0 | 2 (1.9) | 4 (2.9) | 4 (1.7) |
| その他 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 3 (1.2) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n = 被験者数

a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.2.1a

表 2.7.4-15　Group A-1：ベースライン血小板数コホート別及び投与群別の安全性解析対象集団（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| Study Population | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo | Avatrombopag 60 mg | Placebo | Avatrombopag 40 mg | Placebo | Avatrombopag | |
| ランダム割付け、n | 81 | 139 | 60 | 105 | 141 | 244 | 385 |
| 安全性解析対象集団[a]、n | 81 | 138 | 58 | 103 | 139 | 241 | 380 |

ベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 以上～50×10$^9$/L 未満のコホートの 1 名がアバトロンボパグ 60 mg を投与されたため、全ての安全性解析で 40×10$^9$/L 未満のコホートに組み入れた。

実際に投与された治験薬に基づくコホートで全ての安全性解析を実施した。

n = 被験者数

a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬の投与及び投与後の安全性評価をそれぞれ少なくとも 1 回受けた全ての者と定義する。

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.1.1a

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

Group A-2 は、4 つの試験を統合して 604 名（併合アバトロンボパグ群 398 名及び併合プラセボ群 206 名）を対象とした。いずれかの試験にランダム割付けされ、治験薬を少なくとも 1 回投与されて投与後の安全性データがある併合アバトロンボパグ群 395 名及び併合プラセボ群 204 名を統合した（表 2.7.4-16）。

表 2.7.4-16　Group A-2：安全性解析対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

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

n = 個々の群の被験者数

a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬の投与及び投与後の安全性評価をそれぞれ少なくとも 1 回受けた全ての者と定義する。

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 48

アバトロンボパグ群では 398 名がランダム割付けされて 396 名に投与され、その 95.5%（378/396 名）が試験を完了した（表 2.7.4-17）。プラセボ群では、206 名がランダム割付けされて 204 名に投与され、94.1%（192/204 名）が試験を完了した。有害事象により試験を中止した割合は、併合アバトロンボパグ群（2/396 名）及び併合プラセボ群（1/204 名）のいずれも 0.5%であった。

アバトロンボパグの用量別では、67 名が 1～140 mg、143 名は 141～203 mg、169 名は 204～346 mg、及び 17 名は 347 mg 以上であった。アバトロンボパグ群での有害事象による試験中止の割合は低く、それぞれ 1.5%（1 名）、0%、0.6%（1 名）及び 0%であり、プラセボ群では 0.5%（1 名）のみであった。

表 2.7.4-17　Group A-2：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Study Population | Combined Placebo | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose | 141-203 mg Total Dose | 204-346 mg Total Dose | ≥347 mg Total Dose | Combined Treatment Group Total All Doses |
| ランダム割付け、n | 206 | 67 | 144 | 170 | 17 | 398 |
| 投与せず、n | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 投与、n（%） | 204 (100) | 67 (100) | 143 (100) | 169 (100) | 17 (100) | 396 (100) |
| 試験完了、n（%） | 192 (94.1) | 63 (94.0) | 135 (94.4) | 163 (96.4) | 17 (100) | 378 (95.5) |
| 試験中止 [a]、n（%） | 12 (5.9) | 4 (6.0) | 8 (5.6) | 6 (3.6) | 0 | 18 (4.5) |
| 有害事象 [b] | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 追跡不能 | 6 (2.9) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 被験者都合 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 2 (1.2) | 0 | 4 (1.0) |
| 同意の撤回 | 4 (2.0) | 0 | 2 (1.4) | 2 (1.2) | 0 | 4 (1.0) |
| その他 | 0 | 3 (4.5) | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 0 | 7 (1.8) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n＝ 被験者数
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS Table 49

### 日本人部分集団及び外国人部分集団

Group A-2 には、日本人 89 名（併合アバトロンボパグ群 61 名及び併合プラセボ群 28 名）（表 2.7.4-18）及び外国人 515 名（併合アバトロンボパグ群 178 名及び併合プラセボ群 337 名）（表 2.7.4-19）がランダム割付けされ、このうち日本人 89 名と外国人 510 名が安全性解析対象となった。日本人はランダム割付けされた全員が試験を完了した。

表 2.7.4-18　Group A-2：安全性解析対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（日本人部分集団）

| Study Population | Combined Placebo | Avatrombopag Dose Groups | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose | 141-203 mg Total Dose | 204-346 mg Total Dose | Combined Treatment Group Total All Doses |
| ランダム割付け、n | 28 | 7 | 23 | 31 | 61 |
| 安全性解析対象集団 [a]、n | 28 | 7 | 23 | 31 | 61 |

n＝ 被験者数
a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬の投与及び投与後の安全性評価をそれぞれ少なくとも 1 回受けた全ての者と定義する。
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.1.2b

表 2.7.4-19　Group A-2：安全性解析対象集団（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）

| Study Population | Combined Placebo | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose | 141-203 mg Total Dose | 204-346 mg Total Dose | ≥347 mg Total Dose | Combined Treatment Group Total All Doses |
| ランダム割付け、n | 178 | 60 | 121 | 139 | 17 | 337 |
| 安全性解析対象集団[a]、n | 176 | 60 | 119 | 138 | 17 | 334 |

n＝ 被験者数
a) ランダム割付けされた被験者のうち、治験薬の投与及び投与後の安全性評価をそれぞれ少なくとも 1 回受けた全ての者と定義する。
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.1.2a

表 2.7.4-20　Group A-2：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）

| Study Population | Combined Placebo | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose | 141-203 mg Total Dose | 204-346 mg Total Dose | ≥347 mg Total Dose | Combined Treatment Group Total All Doses |
| ランダム割付け、n | 178 | 60 | 121 | 139 | 17 | 337 |
| 投与せず、n | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 投与、n（%） | 176 (100) | 60 (100) | 120 (100) | 138 (100) | 17 (100) | 335 (100) |
| 試験完了、n（%） | 164 (93.2) | 56 (93.3) | 112 (93.3) | 132 (95.7) | 17 (100) | 317 (94.6) |
| 試験中止[a]、n（%） | 12 (6.8) | 4 (6.7) | 8 (6.7) | 6 (4.3) | 0 | 18 (5.4) |
| 有害事象[b] | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 追跡不能 | 6 (3.4) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 被験者都合 | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.4) | 0 | 4 (1.2) |
| 同意の撤回 | 4 (2.3) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.4) | 0 | 4 (1.2) |
| その他 | 0 | 3 (5.0 | 3 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 7 (2.1) |

割合は、ランダム割付けされた被験者数又は投与された被験者数を分母として算出した。
n＝ 被験者数
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.2.2a

### 2.7.4.2.2.2　曝露量－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.2.2.1　主要な試験

##### (1)　310 試験

治験薬の投与期間は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［アバトロンボパグ群 96.6%（142/147 名）、プラセボ群 100%（80/80 名）］（表 2.7.4-21）。2 つのアバトロンボパグ群でも同程度であり、ほとんどの被験者

が 5 日間の投与を完了した［60 mg 群 96.6%（86/89 名）、40 mg 群 96.6%（56/58 名）］。平均投与期間（SD）は、併合アバトロンボパグ群 4.9（0.36）日及び併合プラセボ群 5.0（0.00）日、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 4.9（0.43）日及び高いコホートのアバトロンボパグ群 5.0（0.18）日であった。

表 2.7.4-21　310 試験：投与期間－安全性解析対象集団

| Extent of Exposure | Low Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| Any exposure[a], n (%) | 48 (100) | 89 (100) | 32 (100) | 58 (100) | 80 (100) | 147 (100) |
| =1 day | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| =2 days | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| =3 days | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) |
| =4 days | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 (1.4) |
| =5 days | 48 (100) | 86 (96.6) | 32 (100) | 56 (96.6) | 80 (100) | 142 (96.6) |
| >5 days | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duration of exposure[b] (days) | | | | | | |
| n | 48 | 89 | 32 | 58 | 80 | 147 |
| Mean (SD) | 5.0 (0.00) | 4.9 (0.43) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.18) | 5.0 (0.00) | 4.9 (0.36) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 5, 5 | 2, 5 | 5, 5 | 4, 5 | 5, 5 | 2, 5 |
| Number of subject-days[c] | 240 | 438 | 160 | 288 | 400 | 726 |

Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in specified group; SD = standard deviation.
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure = data of last dose of study drug – date of first dose of study drug +1.
c) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 16

### (2)　311 試験

治験薬の投与期間は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［アバトロンボパグ群 99.2%（126/127 名）、プラセボ群 97.4%（74/76 名）］（表 2.7.4-22）。2 つのアバトロンボパグ群での投与期間も同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［60 mg 群 100%（70/70 名）、40 mg 群 98.2%（56/57 名）］。平均投与期間（SD）は、併合アバトロンボパグ群 5.0（0.18）日及び併合プラセボ群 5.0（0.26）日であり、いずれのコホートの 2 つのアバトロンボパグ群でも 5 日であった。

#### 日本人部分集団

治験薬が投与された 50 名（アバトロンボパグ群 33 名及びプラセボ群 17 名）はいずれも 5 日間の投与を完了した。

表 2.7.4-22　311 試験：投与期間－安全性解析対象集団

| Extent of Exposure | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=57) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=127) n (%) |
| Any exposure[a], n (%) | 43 (100) | 70 (100) | 33 (100) | 57 (100) | 76 (100) | 127 (100) |
| =1 day | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| =2 days | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| =3 days | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| =4 days | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| =5 days | 41 (95.3) | 70 (100) | 33 (100) | 56 (98.2) | 74 (97.4) | 126 (99.2) |
| >5 days | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) |
| Duration of exposure[b] (days) | | | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 57 | 76 | 127 |
| Mean (SD) | 4.9 (0.34) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.26) | 5.0 (0.26) | 5.0 (0.18) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 3, 5 | 5, 5 | 5, 5 | 5, 7 | 3, 5 | 5, 7 |
| Number of subject-days[c] | 212 | 350 | 165 | 287 | 377 | 637 |

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

Max = maximum; Min = minimum; N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in individual group.

a) Subjects were counted in each applicable exposure category.

b) Duration of exposure = data of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1.

c) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations.

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 16

### 2.7.4.2.2.2.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

コホート A の投与期間を表 2.7.4-23、コホート B の投与期間を表 2.7.4-24 に示す。計 93 名（コホート A の 51 名とコホート B の 42 名）にアバトロンボパグが少なくとも 1 回投与された。平均投与期間は、アバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度（約 7 日間）であった。

表 2.7.4-23　202 試験：投与期間－安全性解析対象集団（コホート A）

| Extent of Exposure | Cohort A | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=16) | Avatrombopag 20 mg (N=18) | Avatrombopag 40 mg (N=16) | Avatrombopag 80 mg (N=17) | Avatrombopag Total (N=51) |
| Exposure duration[a] (day) | | | | | |
| n | 16 | 18 | 16 | 17 | 51 |
| Mean (SD) | 7.00 (0.250) | 6.89 (0.471) | 7.00 (0.000) | 7.00 (0.000) | 6.96 (0.280) |
| Median | 7.00 | 7.00 | 7.00 | 7.00 | 7.00 |
| Min, Max | 7.0, 8.0 | 5.0, 7.0 | 7.0, 7.0 | 7.0, 7.0 | 5.0, 7.0 |
| Number of subject-days[b] | 113 | 124 | 112 | 119 | 355 |

Max = maximum, Min = minimum.
Subjects randomized to Cohort A received 1G avatrombopag at one of three doses: (100-mg loading dose on Day 1, followed by 20, 40 or 80 mg on Days 2 through 7 or matching placebo for a maximum of 7 days).
a) Duration of exposure = data of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1
b) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 22

表 2.7.4-24　202 試験：投与期間－安全性解析対象集団（コホート B）

| Extent of Exposure | Cohort B | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=21) | Avatrombopag 10 mg (N=21) | Avatrombopag 20 mg (N=21) | Avatrombopag Total (N=42) |
| Exposure duration[a] (day) | | | | |
| n | 21 | 21 | 21 | 42 |
| Mean (SD) | 7.00 (0.000) | 6.95 (0.218) | 7.00 (0.000) | 6.98 (0.154) |
| Median | 7.00 | 7.00 | 7.00 | 7.00 |
| Min, Max | 7.0, 7.0 | 6.0, 7.0 | 7.0, 7.0 | 6.0, 7.0 |
| Number of subject-days[b] | 147 | 146 | 147 | 293 |

Max = maximum, Min = minimum.
Subjects in Cohort B received 2G avatrombopag at one of two doses: 80-mg loading dose followed by either 10 mg on Days 2 through 7 or 20 mg on Days 2 through 4 and matching placebo on Days 5 through 7 or matching placebo for a maximum of 7 days.
a) Duration of exposure = data of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1
b) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 23

### (2)　204 試験

全ての被験者が 5 日間の投与を完了し、28 名にアバトロンボパグ、11 名にプラセボが投与された（表 2.7.4-25）。

表 2.7.4-25　204 試験：投与期間－安全性解析対象集団

| Extent of Exposure | Placebo (N=11) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) | 40 mg (N=11) | 60 mg (N=10) | Total (N=28) |
| Any exposure[a], n (%) | | | | | |
| =1 day | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| =2 days | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| =3 days | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| =4 days | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| =5 days | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) |
| >5 days | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Duration of exposure[b] (days) | | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 | 28 |
| Mean (SD) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.00) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 5, 5 | 5, 5 | 5, 5 | 5, 5 | 5, 5 |
| Number of subject-days[c] | 55 | 35 | 55 | 50 | 140 |

Max = maximum, Min = minimum.
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure = data of last dose of study drug – date of first dose of study drug +1
c) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 25

### 2.7.4.2.2.2.3　統合解析

#### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

表 2.7.4-26 に示すとおり、Group A-1 での曝露量は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［それぞれ 98.2%（269/274 名）及び 98.7%（154/156 名）］。平均投与期間（SD）は 5.0（0.29）日及び 5.0（0.18）日であり、2 つのアバトロンボパグ群でも同程度でほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［ベースラインの血小板数が低いコホートの 60 mg 群 98.1%（156/159 名）及び高いコホートの 40 mg 群 98.3%（113/115 名）］。

日本人被験者は全員アバトロンボパグ又はプラセボの 5 日間の投与を完了した（2.7.4.2.2.2.1 項 (2)）。また、外国人ではほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［併合アバトロンボパグ群 97.9%（236/241 名）、併合プラセボ群 98.6%（137/139 名）］。平均投与期間（SD）はそれぞれ 5.0（0.31）日及び 5.0（0.19）日であり、両群で同程度であった（表 2.7.4-27）。

表 2.7.4-26　Group A-1：投与期間（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団

| | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Extent of Exposure** | **Placebo** | **Avatrombopag 60 mg** | **Placebo** | **Avatrombopag 40 mg** | **Placebo** | **Avatrombopag** |
| Any Exposure,[a] n (%) | 91 | 159 | 65 | 115 | 156 | 274 |
| ≥1 Day | 91 (100) | 159 (100) | 65 (100) | 115 (100) | 156 (100) | 274 (100) |
| ≥2 Days | 91 (100) | 159 (100) | 65 (100) | 115 (100) | 156 (100) | 274 (100) |
| ≥3 Days | 91 (100) | 158 (99.4) | 65 (100) | 115 (100) | 156 (100) | 273 (99.6) |
| ≥4 Days | 90 (98.9) | 156 (98.1) | 65 (100) | 115 (100) | 155 (99.4) | 271 (98.9) |
| ≥5 Days | 89 (97.8) | 156 (98.1) | 65 (100) | 113 (98.3) | 154 (98.7) | 269 (98.2) |
| >5 Days | 0 | 0 | 0 | 1 ( 0.9) | 0 | 1 ( 0.4) |
| Duration of Exposure [b] (Days) | | | | | | |
| Mean (SD) | 5.0 (0.23) | 5.0 (0.33) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.23) | 5.0 (0.18) | 5.0 (0.29) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 3, 5 | 2, 5 | 5, 5 | 4, 7 | 3, 5 | 2, 7 |
| Number of subject-days [c] | 452 | 788 | 325 | 575 | 777 | 1363 |

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

In all safety analyses, subjects are reported in the Baseline platelet count cohort based on the actual medication received.

Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in individual group.

a) Subjects were counted in each applicable exposure category.

b) Duration of exposure = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug +1.

c) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.2.1.1.

表 2.7.4-27　Group A-1：投与期間（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）

| | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Extent of Exposure** | **Placebo** | **Avatrombopag 60 mg** | **Placebo** | **Avatrombopag 40 mg** | **Placebo** | **Avatrombopag** |
| Any Exposure,[a] n (%) | 81 | 138 | 58 | 103 | 139 | 241 |
| ≥1 Day | 81 (100) | 138 (100) | 58 (100) | 103 (100) | 139 (100) | 241 (100) |
| ≥2 Days | 81 (100) | 138 (100) | 58 (100) | 103 (100) | 139 (100) | 241 (100) |
| ≥3 Days | 81 (100) | 137 (99.3) | 58 (100) | 103 (100) | 139 (100) | 240 (99.6) |
| ≥4 Days | 80 (98.8) | 135 (97.8) | 58 (100) | 103 (100) | 138 (99.3) | 238 (98.8) |
| ≥5 Days | 79 (97.5) | 135 (97.8) | 58 (100) | 101 (98.1) | 137 (98.6) | 236 (97.9) |
| >5 Days | 0 | 0 | 0 | 1 ( 1.0) | 0 | 1 ( 0.4) |
| Duration of Exposure [b] (Days) | | | | | | |
| Mean (SD) | 5.0 (0.25) | 4.9 (0.35) | 5.0 (0.00) | 5.0 (0.24) | 5.0 (0.19) | 5.0 (0.31) |
| Median | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 3, 5 | 2, 5 | 5, 5 | 4, 7 | 3, 5 | 2, 7 |
| Number of subject-days [c] | 402 | 683 | 290 | 515 | 692 | 1198 |

One subject in the ≥40 to <50×10$^9$/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10$^9$/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
In all safety analyses, subjects are reported in the Baseline platelet count cohort based on the actual medication received.
Max = maximum; Min = minimum; n = number of subjects in individual group.
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug +1.
c) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis Table 20.2.1.1a.

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

安全性データを、2G 製剤に換算した累積投与量でプラセボ群と 5 つのアバトロンボパグ群に統合した（表 2.7.4-16）。

- 併合プラセボ群（n=204）：全 4 試験
- アバトロンボパグ 1～140 mg 群（n=67）：202 試験と 204 試験
- アバトロンボパグ 141～203 mg 群（n=142）：全 4 試験
  これは、主要な第 3 相試験（Group A-1）でのアバトロンボパグ 40 mg 群の 5 日間投与に相当する。
- アバトロンボパグ 204～346 mg 群（n=169）：全 4 試験
  これは、主要な第 3 相試験（Group A-1）でのアバトロンボパグ 60 mg 群の 5 日間投与に相当する。
- アバトロンボパグ 347 mg 以上群（n=17）：202 試験のみ
- 併合アバトロンボパグ群（n=395）：4 試験

以降の項では、主に併合プラセボ群と併合アバトロンボパグ群について記載する。併合アバトロンボパグ群には、申請用量である 40 mg 5 日間投与（総投与量：200 mg）に相当する 141～203 mg 群、60 mg 5 日間投与（総投与量：300 mg）に相当する 204～346 mg 群が含まれる。

治験薬の投与期間は、アバトロンボパグ群、プラセボ群のいずれもほとんどの被験者（いずれも 99%）が 5 日間の投与を完了し、いずれも平均投与期間は 5.4 日であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 50］。

**日本人部分集団**

204 試験と 311 試験に組み入れられた日本人の 61 名にアバトロンボパグ、28 名にプラセボが投与された。アバトロンボパグ群では 2G 製剤を使用した。

- 併合プラセボ群（n=28）：311 試験と 204 試験
- アバトロンボパグ 1～140 mg 群（n=7）：204 試験のみ
- アバトロンボパグ 141～203 mg 群（n=23）：311 試験と 204 試験
- アバトロンボパグ 204～346 mg 群（n=31）：311 試験と 204 試験

### 2.7.4.2.3　人口統計学的特性及びその他の特性－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.3.1　人口統計学的特性－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.3.1.1　主要な試験

**(1)　310 試験**

全体の平均年齢（SD）は 56.3（10.02）歳で、男性［154 名（67.8%）］の方が女性［73 名（32.2%）］よりも割合が高く、人種は白人［127 名（57.2%）］が過半数を占め、次いで韓国人［42 名（18.9%）］、中国人［23 名（10.4%）］、その他のアジア人［22 名（9.9%）］が多かった（表 2.7.4-28）。人口統計学的特性はベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートで同様であった。ベースラインの平均血小板数は、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり（31.1×$10^9$/L 及び 30.7×$10^9$/L）、ベースラインの血小板数が高いコホートでも同程度であった（44.3×$10^9$/L 及び 44.7×$10^9$/L）。年齢、性別、民族、人種、体重、BMI、及び地域の分布は全ての群でおおむね同様であった。

慢性肝疾患の病因は、過半数が慢性ウイルス性肝炎［142 名（62.8%）］、続いて他の慢性肝疾患［37 名（16.4%）］、及びアルコール性肝疾患［33 名（14.6%）］であった。慢性ウイルス性肝炎で多かったのは慢性 C 型肝炎［96 名（42.5%）］であった。肝細胞癌については全体的に過半数が「なし」［172 名（75.8%）］で、「あり」の被験者の過半数が BCLC グレード A であった［29 名（12.8%）］。その他の疾患特性も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様であった。

表 2.7.4-28　310 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=227) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=89) | Placebo (N=32) | Avatrombopag 40 mg (N=58) | Placebo (N=80) | Avatrombopag (N=147) | |
| Age (year)[a] | | | | | | | |
| n | 48 | 89 | 32 | 58 | 80 | 147 | 227 |
| Mean (SD) | 55.1 (11.02) | 55.7 (9.16) | 57.4 (11.25) | 57.8 (9.73) | 56.0 (11.10) | 56.5 (9.42) | 56.3 (10.02) |
| Median | 55.0 | 57.0 | 59.0 | 58.0 | 56.0 | 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) | 76 ( 85.4) | 23 ( 71.9) | 43 ( 74.1) | 64 ( 80.0) | 119 ( 81.0) | 183 ( 80.6) |
| >= 65 to <75 Years | 6 ( 12.5) | 12 ( 13.5) | 7 ( 21.9) | 14 ( 24.1) | 13 ( 16.3) | 26 ( 17.7) | 39 ( 17.2) |
| >= 75 Years | 1 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 2 ( 6.3) | 1 ( 1.7) | 3 ( 3.8) | 2 ( 1.4) | 5 ( 2.2) |
| Sex, n (%) | | | | | | | |
| Male | 32 ( 66.7) | 64 ( 71.9) | 22 ( 68.8) | 36 ( 62.1) | 54 ( 67.5) | 100 ( 68.0) | 154 ( 67.8) |
| Female | 16 ( 33.3) | 25 ( 28.1) | 10 ( 31.3) | 22 ( 37.9) | 26 ( 32.5) | 47 ( 32.0) | 73 ( 32.2) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 10 ( 21.3) | 10 ( 11.5) | 3 ( 9.4) | 6 ( 10.5) | 13 ( 16.5) | 16 ( 11.1) | 29 ( 13.0) |
| Not Hispanic or Latino | 37 ( 78.7) | 77 ( 88.5) | 29 ( 90.6) | 51 ( 89.5) | 66 ( 83.5) | 128 ( 88.9) | 194 ( 87.0) |
| Missing | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 3 | 4 |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=227) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=89) | Placebo (N=32) | Avatrombopag 40 mg (N=58) | Placebo (N=80) | Avatrombopag (N=147) | |
| Race, n (%) | | | | | | | |
| White | 28 ( 58.3) | 50 ( 58.1) | 19 ( 59.4) | 30 ( 53.6) | 47 ( 58.8) | 80 ( 56.3) | 127 ( 57.2) |
| Black or African American | 0 | 3 ( 3.5) | 0 | 2 ( 3.6) | 0 | 5 ( 3.5) | 5 ( 2.3) |
| Japanese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chinese | 4 ( 8.3) | 7 ( 8.1) | 3 ( 9.4) | 9 ( 16.1) | 7 ( 8.8) | 16 ( 11.3) | 23 ( 10.4) |
| Korean | 7 ( 14.6) | 16 ( 18.6) | 7 ( 21.9) | 12 ( 21.4) | 14 ( 17.5) | 28 ( 19.7) | 42 ( 18.9) |
| Other Asian | 7 ( 14.6) | 9 ( 10.5) | 3 ( 9.4) | 3 ( 5.4) | 10 ( 12.5) | 12 ( 8.5) | 22 ( 9.9) |
| 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 ( 2.5) | 1 ( 0.7) | 3 ( 1.4) |
| Missing | 0 | 3 | 0 | 2 | 0 | 5 | 5 |
| Region, n (%) | | | | | | | |
| North America | 10 ( 20.8) | 21 ( 23.6) | 6 ( 18.8) | 9 ( 15.5) | 16 ( 20.0) | 30 ( 20.4) | 46 ( 20.3) |
| Europe | 18 ( 37.5) | 30 ( 33.7) | 12 ( 37.5) | 24 ( 41.4) | 30 ( 37.5) | 54 ( 36.7) | 84 ( 37.0) |
| East Asia | 17 ( 35.4) | 30 ( 33.7) | 13 ( 40.6) | 24 ( 41.4) | 30 ( 37.5) | 54 ( 36.7) | 84 ( 37.0) |
| Rest of World | 3 ( 6.3) | 8 ( 9.0) | 1 ( 3.1) | 1 ( 1.7) | 4 ( 5.0) | 9 ( 6.1) | 13 ( 5.7) |
| Baseline platelet count (×$10^9$/L) | | | | | | | |
| n | 48 | 89 | 32 | 58 | 80 | 147 | 227 |
| Mean (SD) | 30.7 (7.12) | 31.1 (7.30) | 44.7 (3.03) | 44.3 (2.76) | 36.3 (9.02) | 36.3 (8.76) | 36.3 (8.83) |
| Median | 32.3 | 33.0 | 43.8 | 44.0 | 37.3 | 38.0 | 38.0 |
| Min, Max | 11.5, 44.5 | 10, 40 | 40.5, 49.5 | 40, 49.5 | 11.5, 49.5 | 10, 49.5 | 10, 49.5 |
| Baseline platelet count (×$10^9$/L) category, n (%) | | | | | | | |
| <40 | 47 ( 97.9) | 88 ( 98.9) | 0 | 0 | 47 ( 58.8) | 88 ( 59.9) | 135 ( 59.5) |
| >=40 to <50 | 1 ( 2.1) | 1 ( 1.1) | 32 (100 ) | 58 (100 ) | 33 ( 41.3) | 59 ( 40.1) | 92 ( 40.5) |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=227) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=89) | Placebo (N=32) | Avatrombopag 40 mg (N=58) | Placebo (N=80) | Avatrombopag (N=147) | |
| HCC Status, n (%) | | | | | | | |
| Yes | 11 ( 22.9) | 21 ( 23.6) | 6 ( 18.8) | 17 ( 29.3) | 17 ( 21.3) | 38 ( 25.9) | 55 ( 24.2) |
| BCLC Grade 0 | 0 | 3 ( 3.4) | 1 ( 3.1) | 1 ( 1.7) | 1 ( 1.3) | 4 ( 2.7) | 5 ( 2.2) |
| BCLC Grade A | 4 ( 8.3) | 13 ( 14.6) | 2 ( 6.3) | 10 ( 17.2) | 6 ( 7.5) | 23 ( 15.6) | 29 ( 12.8) |
| BCLC Grade B | 7 ( 14.6) | 5 ( 5.6) | 3 ( 9.4) | 6 ( 10.3) | 10 ( 12.5) | 11 ( 7.5) | 21 ( 9.3) |
| 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) | 26 ( 81.3) | 41 ( 70.7) | 63 ( 78.8) | 109 ( 74.1) | 172 ( 75.8) |
| MELD score | | | | | | | |
| n | 48 | 89 | 32 | 58 | 80 | 147 | 227 |
| Mean (SD) | 11.1 (3.37) | 11.1 (3.33) | 10.3 (2.40) | 11.5 (3.75) | 10.8 (3.03) | 11.2 (3.49) | 11.1 (3.34) |
| Median | 10.5 | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 6, 20 | 6, 22 | 7, 16 | 6, 21 | 6, 20 | 6, 22 | 6, 22 |
| MELD category, n (%) | | | | | | | |
| <10 | 19 ( 39.6) | 31 ( 34.8) | 14 ( 43.8) | 19 ( 32.8) | 33 ( 41.3) | 50 ( 34.0) | 83 ( 36.6) |
| >=10 to <=14 | 20 ( 41.7) | 44 ( 49.4) | 16 ( 50.0) | 28 ( 48.3) | 36 ( 45.0) | 72 ( 49.0) | 108 ( 47.6) |
| >14 | 9 ( 18.8) | 14 ( 15.7) | 2 ( 6.3) | 11 ( 19.0) | 11 ( 13.8) | 25 ( 17.0) | 36 ( 15.9) |
| Child-Turcotte-Pugh score | | | | | | | |
| n | 48 | 89 | 32 | 58 | 80 | 147 | 227 |
| Mean (SD) | 6.4 (1.25) | 6.5 (1.33) | 6.2 (1.18) | 6.7 (1.60) | 6.3 (1.22) | 6.6 (1.44) | 6.5 (1.37) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5, 10 | 5, 11 | 5, 9 | 5, 12 | 5, 10 | 5, 12 | 5, 12 |
| Child-Turcotte-Pugh grade, n (%) | | | | | | | |
| A | 30 ( 62.5) | 49 ( 55.1) | 19 ( 61.3) | 31 ( 53.4) | 49 ( 62.0) | 80 ( 54.4) | 129 ( 57.1) |
| B | 17 ( 35.4) | 38 ( 42.7) | 12 ( 38.7) | 22 ( 37.9) | 29 ( 36.7) | 60 ( 40.8) | 89 ( 39.4) |
| C | 1 ( 2.1) | 2 ( 2.2) | 0 | 5 ( 8.6) | 1 ( 1.3) | 7 ( 4.8) | 8 ( 3.5) |
| Missing | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=227) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) | Avatrombopag 60 mg (N=89) | Placebo (N=32) | Avatrombopag 40 mg (N=58) | Placebo (N=80) | Avatrombopag (N=147) | |
| Disease Etiology, n (%) | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 7 ( 14.6) | 13 ( 14.6) | 2 ( 6.3) | 11 ( 19.3) | 9 ( 11.3) | 24 ( 16.4) | 33 ( 14.6) |
| Chronic viral hepatitis | 30 ( 62.5) | 50 ( 56.2) | 26 ( 81.3) | 36 ( 63.2) | 56 ( 70.0) | 86 ( 58.9) | 142 ( 62.8) |
| Chronic hepatitis B | 10 ( 20.8) | 14 ( 15.7) | 7 ( 21.9) | 14 ( 24.6) | 17 ( 21.3) | 28 ( 19.2) | 45 ( 19.9) |
| Chronic hepatitis C | 20 ( 41.7) | 36 ( 40.4) | 19 ( 59.4) | 21 ( 36.8) | 39 ( 48.8) | 57 ( 39.0) | 96 ( 42.5) |
| Chronic hepatitis 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 ( 5.0) | 10 ( 6.8) | 14 ( 6.2) |
| Other | 7 ( 14.6) | 20 ( 22.5) | 4 ( 12.5) | 6 ( 10.5) | 11 ( 13.8) | 26 ( 17.8) | 37 ( 16.4) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

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.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.1.4.1.2

(2)　311 試験

全体的に人口統計学的特性及びその他の基準値は全ての群で類似していた。全体の平均年齢（SD）は 58.2（12.26）歳で、男性［127 名（62.6%）］の方が女性［76 名（37.4%）］よりも割合が高かった（表 2.7.4-29）。人種は白人［130 名（64.4%）］が過半数を占め、次いで日本人［50 名（24.8%）］が多かった。人口統計学的特性はベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートで同様であった。ベースラインの平均血小板数は、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ $33.0\times10^9$/L 及び $32.5\times10^9$/L）、高いコホートでも同程度であった（それぞれ $44.2\times10^9$/L 及び $44.5\times10^9$/L）。年齢、性別、民族、人種、体重、BMI、及び地理的地域の分布は全ての群でおおむね類似していた。

慢性肝疾患の病因で多かったのは慢性ウイルス性肝炎［107 名（52.7%）］で、続いて他の慢性肝疾患［41 名（20.2%）］、及びアルコール性肝疾患［30 名（14.8%）］であり、慢性ウイルス性肝炎で多かったのは慢性 C 型肝炎［89 名（43.8%）］であった。肝細胞癌については全体では過半数が「なし」で［142 名（70.0%）］、「あり」の過半数は BCLC グレード A 又は B であった［いずれも 27 名（13.3%）］。その他の疾患特性も、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様であった。

日本人部分集団

日本人被験者の人口統計学的特性及びその他の基準値を表 2.7.4-30 に示す。平均年齢は全体集団より約 10 歳高かった。慢性肝疾患の病因は 3/4 以上が慢性ウイルス性肝炎［38 名（76.0%）］で全体集団より高く、そのほとんどが慢性 C 型肝炎であった。また、多くの被験者が肝細胞癌を有しており［36 名（72.0%）］、この割合は全体集団より高く、MELD スコアは全体集団より低かった。その他の疾患特性は全体集団と同様であった。

表 2.7.4-29　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=57) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=127) | |
| Age (year)[a] | | | | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 57 | 76 | 127 | 203 |
| Mean (SD) | 57.3 (11.98) | 58.3 (14.24) | 59.2 (10.31) | 58.2 (11.09) | 58.1 (11.25) | 58.3 (12.87) | 58.2 (12.26) |
| Median | 58.0 | 60.5 | 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) | 42 (73.7) | 53 (69.7) | 87 (68.5) | 140 (69.0) |
| >= 65 to <75 Years | 11 (25.6) | 18 (25.7) | 7 (21.2) | 12 (21.1) | 18 (23.7) | 30 (23.6) | 48 (23.6) |
| >= 75 Years | 2 (4.7) | 7 (10.0) | 3 (9.1) | 3 (5.3) | 5 (6.6) | 10 (7.9) | 15 (7.4) |
| Sex, n (%) | | | | | | | |
| Male | 27 (62.8) | 51 (72.9) | 17 (51.5) | 32 (56.1) | 44 (57.9) | 83 (65.4) | 127 (62.6) |
| Female | 16 (37.2) | 19 (27.1) | 16 (48.5) | 25 (43.9) | 32 (42.1) | 44 (34.6) | 76 (37.4) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 12 (29.3) | 10 (14.9) | 7 (21.9) | 15 (26.8) | 19 (26.0) | 25 (20.3) | 44 (22.4) |
| Not Hispanic or Latino | 29 (70.7) | 57 (85.1) | 25 (78.1) | 41 (73.2) | 54 (74.0) | 98 (79.7) | 152 (77.6) |
| Missing | 2 | 3 | 1 | 1 | 3 | 4 | 7 |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=57) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=127) | |
| Race, n (%) | | | | | | | |
| White | 27 (62.8) | 40 (57.1) | 24 (75.0) | 39 (68.4) | 51 (68.0) | 79 (62.2) | 130 (64.4) |
| Black or African American | 2 (4.7) | 2 (2.9) | 0 | 2 (3.5) | 2 (2.7) | 4 (3.1) | 6 (3.0) |
| Japanese | 10 (23.3) | 21 (30.0) | 7 (21.9) | 12 (21.1) | 17 (22.7) | 33 (26.0) | 50 (24.8) |
| 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 (7.0) | 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 (19.3) | 15 (19.7) | 27 (21.3) | 42 (20.7) |
| Europe | 12 (27.9) | 17 (24.3) | 12 (36.4) | 19 (33.3) | 24 (31.6) | 36 (28.3) | 60 (29.6) |
| East Asia | 10 (23.3) | 23 (32.9) | 8 (24.2) | 12 (21.1) | 18 (23.7) | 35 (27.6) | 53 (26.1) |
| Rest of World | 9 (20.9) | 14 (20.0) | 10 (30.3) | 15 (26.3) | 19 (25.0) | 29 (22.8) | 48 (23.6) |
| Baseline platelet count (×$10^9$/L) | | | | | | | |
| n | 43 | 70 | 33 | 57 | 76 | 127 | 203 |
| Mean (SD) | 32.5 (6.22) | 33.0 (5.59) | 44.5 (3.10) | 44.2 (3.54) | 37.7 (7.83) | 38.0 (7.34) | 37.9 (7.51) |
| Median | 33.5 | 34.0 | 45.0 | 44.0 | 39.0 | 39.0 | 39.0 |
| Min, Max | 12, 39.7 | 18, 49.5 | 36, 49 | 36.5, 50 | 12, 49 | 18, 50 | 12, 50 |
| Baseline platelet count (×$10^9$/L) category, n (%) | | | | | | | |
| <40 | 43 (100) | 69 (98.6) | 1 (3.0) | 2 (3.5) | 44 (57.9) | 71 (55.9) | 115 (56.7) |
| >=40 to <50 | 0 | 1 (1.4) | 32 (97.0) | 54 (94.7) | 32 (42.1) | 55 (43.3) | 87 (42.9) |
| >=50 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=57) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=127) | |
| HCC Status, n (%) | | | | | | | |
| Yes | 14 (32.6) | 22 (31.4) | 11 (33.3) | 14 (24.6) | 25 (32.9) | 36 (28.3) | 61 (30.0) |
| BCLC Grade 0 | 0 | 3 (4.3) | 0 | 4 (7.0) | 0 | 7 (5.5) | 7 (3.4) |
| BCLC Grade A | 7 (16.3) | 12 (17.1) | 3 (9.1) | 5 (8.8) | 10 (13.2) | 17 (13.4) | 27 (13.3) |
| BCLC Grade B | 7 (16.3) | 7 (10.0) | 8 (24.2) | 5 (8.8) | 15 (19.7) | 12 (9.4) | 27 (13.3) |
| BCLC Grade C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BCLC Grade D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 29 (67.4) | 48 (68.6) | 22 (66.7) | 43 (75.4) | 51 (67.1) | 91 (71.7) | 142 (70.0) |
| MELD score | | | | | | | |
| n | 43 | 69 | 33 | 57 | 76 | 126 | 202 |
| Mean (SD) | 11.4 (3.08) | 11.1 (3.15) | 10.5 (3.61) | 11.0 (4.09) | 11.1 (3.33) | 11.0 (3.59) | 11.0 (3.49) |
| Median | 11.0 | 11.0 | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 10.0 | 10.5 |
| Min, Max | 6, 19 | 6, 19 | 6, 19 | 4, 23 | 6, 19 | 4, 23 | 4, 23 |
| MELD category, n (%) | | | | | | | |
| <10 | 14 (32.6) | 25 (36.2) | 14 (42.4) | 25 (43.9) | 28 (36.8) | 50 (39.7) | 78 (38.6) |
| >=10 to <=14 | 23 (53.5) | 35 (50.7) | 14 (42.4) | 20 (35.1) | 37 (48.7) | 55 (43.7) | 92 (45.5) |
| >14 | 6 (14.0) | 9 (13.0) | 5 (15.2) | 12 (21.1) | 11 (14.5) | 21 (16.7) | 32 (15.8) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| Child-Turcotte-Pugh score | | | | | | | |
| n | 43 | 69 | 33 | 57 | 76 | 126 | 202 |
| Mean (SD) | 6.7 (1.41) | 6.6 (1.50) | 6.9 (1.73) | 6.6 (1.51) | 6.8 (1.55) | 6.6 (1.50) | 6.7 (1.52) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5, 11 | 5, 11 | 5, 11 | 5, 10 | 5, 11 | 5, 11 | 5, 11 |
| Child-Turcotte-Pugh grade, n (%) | | | | | | | |
| A | 21 (48.8) | 43 (62.3) | 16 (48.5) | 32 (56.1) | 37 (48.7) | 75 (59.5) | 112 (55.4) |
| B | 21 (48.8) | 21 (30.4) | 12 (36.4) | 21 (36.8) | 33 (43.4) | 42 (33.3) | 75 (37.1) |
| C | 1 (2.3) | 5 (7.2) | 5 (15.2) | 4 (7.0) | 6 (7.9) | 9 (7.1) | 15 (7.4) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=57) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=127) | |
| Baseline INR | | | | | | | |
| n | 42 | 68 | 33 | 57 | 75 | 125 | 200 |
| Mean (SD) | 1.3 (0.18) | 1.2 (0.16) | 1.2 (0.16) | 1.3 (0.23) | 1.2 (0.17) | 1.3 (0.20) | 1.2 (0.19) |
| Median | 1.3 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 |
| Min, Max | 1, 1.6 | 1, 1.8 | 1, 1.7 | 1, 2.1 | 1, 1.7 | 1, 2.1 | 1, 2.1 |
| Baseline INR category, n (%) | | | | | | | |
| <=1.6 | 42 (100) | 66 (97.1) | 32 (97.0) | 54 (94.7) | 74 (98.7) | 120 (96.0) | 194 (97.0) |
| >1.6 | 0 | 2 (2.9) | 1 (3.0) | 3 (5.3) | 1 (1.3) | 5 (4.0) | 6 (3.0) |
| Missing | 1 | 2 | 0 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Portal vein flow rate (cm/s) | | | | | | | |
| n | 42 | 68 | 33 | 55 | 75 | 123 | 198 |
| Mean (SD) | 19.5 (6.07) | 19.9 (6.86) | 22.4 (7.84) | 19.3 (7.18) | 20.8 (7.00) | 19.6 (6.98) | 20.1 (6.99) |
| Median | 18.2 | 18.5 | 21.9 | 17.3 | 20.3 | 18.0 | 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 |
| Classification of Renal Function based on Estimated Creatinine Clearance at baseline, n (%) | | | | | | | |
| Normal (>=90 mL/min) | 25 (64.1) | 37 (60.7) | 16 (55.2) | 31 (63.3) | 41 (60.3) | 68 (61.8) | 109 (61.2) |
| Mild decrease (60-89 mL/min) | 9 (23.1) | 14 (23.0) | 7 (24.1) | 9 (18.4) | 16 (23.5) | 23 (20.9) | 39 (21.9) |
| Moderate decrease (30-59 mL/min) | 5 (12.8) | 9 (14.8) | 6 (20.7) | 9 (18.4) | 11 (16.2) | 18 (16.4) | 29 (16.3) |
| Severe decrease (15-29 mL/min) | 0 | 1 (1.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) |
| End stage renal disease (<15 mL/min) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Missing | 4 | 9 | 4 | 8 | 8 | 17 | 25 |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=203) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) | Avatrombopag 60 mg (N=70) | Placebo (N=33) | Avatrombopag 40 mg (N=57) | Placebo (N=76) | Avatrombopag (N=127) | |
| Disease Etiology, n (%) | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 7 (16.3) | 12 (17.1) | 5 (15.2) | 6 (10.5) | 12 (15.8) | 18 (14.2) | 30 (14.8) |
| Chronic viral hepatitis | 26 (60.5) | 35 (50.0) | 18 (54.5) | 28 (49.1) | 44 (57.9) | 63 (49.6) | 107 (52.7) |
| Chronic hepatitis B | 6 (14.0) | 4 (5.7) | 3 (9.1) | 2 (3.5) | 9 (11.8) | 6 (4.7) | 15 (7.4) |
| Chronic hepatitis C | 20 (46.5) | 30 (42.9) | 14 (42.4) | 25 (43.9) | 34 (44.7) | 55 (43.3) | 89 (43.8) |
| Chronic hepatitis B and C | 0 | 1 (1.4) | 1 (3.0) | 1 (1.8) | 1 (1.3) | 2 (1.6) | 3 (1.5) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 5 (11.6) | 9 (12.9) | 5 (15.2) | 6 (10.5) | 10 (13.2) | 15 (11.8) | 25 (12.3) |
| Other | 5 (11.6) | 14 (20.0) | 5 (15.2) | 17 (29.8) | 10 (13.2) | 31 (24.4) | 41 (20.2) |

One patient in the >= 40 x $10^9$/L to < 50 x $10^9$/L baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40 x $10^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

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.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.1.4.1.2

表 2.7.4-30　311 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団（日本人部分集団）

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (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) |
| Baseline platelet count (×$10^9$/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 (×$10^9$/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) |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (N=12) | Placebo (N=17) | Avatrombopag (N=33) | |
| 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) |
| 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) |

| Category | Low Baseline Platelet Count <40 × $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50 × $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=50) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) | Avatrombopag 60 mg (N=21) | Placebo (N=7) | Avatrombopag 40 mg (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) |
| Chronic hepatitis B | 0 | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 1 (  5.9) | 1 (  3.0) | 2 (  4.0) |
| Chronic hepatitis C | 7 ( 70.0) | 15 ( 71.4) | 5 ( 71.4) | 8 ( 66.7) | 12 ( 70.6) | 23 ( 69.7) | 35 ( 70.0) |
| Chronic hepatitis 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.

One patient in the >= 40 x $10^9$/L to < 50 x $10^9$/L baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the < 40 x $10^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

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 loc.

Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation, Table 14.1.4.1.2

### 2.7.4.2.3.1.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

人口統計学的特性及びその他の基準値は、併合アバトロンボパグ群の全ての群及び併合プラセボ群で同様であった（表 2.7.4-31）。平均年齢（SD）は併合アバトロンボパグ群が 54.8（6.56）歳（範囲：38～69 歳）、併合プラセボ群が 55.0（6.61）歳（範囲：44～72 歳）で、性別は併合アバトロンボパグ群が男性 63 名（67.7%）及び女性 30 名（32.3%）、併合プラセボ群が 25 名（67.6%）及び 12 名（32.4%）であった。人種は、併合アバトロンボパグ群では白人 80 名（86.0%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 6 名（6.5%）、アジア人 3 名（3.2%）、その他の人種 4 名（4.3%）で、併合プラセボ群では白人 33 名（89.2%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人 2 名（5.4%）、アジア人 2 名（5.4%）であった。また、併合アバトロンボパグ群ではヒスパニック系又はラテン系が 30 名（32.3%）及びヒスパニック系又はラテン系以外が 63 名（67.7%）で、併合プラセボ群ではそれぞれ 9 名（24.3%）及び 28 名（75.7%）であった。

ベースラインの MELD スコア、CTP スコア、及び CTP グレードは、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同様であった。MELD スコア［平均（SD）］は併合アバトロンボパグ群 12.7（3.36）、併合プラセボ群 12.6（3.41）であった。CTP スコアは 7.3（1.90）及び 7.1（1.60）、CTP グレードは併合アバトロンボパグ群ではグレード A 37 名（39.8%）、グレード B 40 名（43.0%）、グレード C 15 名（16.1%）で、併合プラセボ群ではそれぞれ 15 名（40.5%）、18 名（48.6%）、4 名（10.8%）であった。肝細胞癌の既往歴を有する被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［19 名（20.4%）］の方が併合プラセボ群［3 名（8.1%）］よりも高かった。

慢性肝疾患の病因は、併合アバトロンボパグ群及び併合プラセボ群のいずれも大半が慢性ウイルス性肝炎で、併合アバトロンボパグ群 73 名（78.5%）、併合プラセボ群 30 名（81.1%）であった。

**表 2.7.4-31　202 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団（コホート A と B の併合）**

| Category | Combined Cohorts A and 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) |

| Category | Combined Cohorts A and B | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=37) | Avatrombopag Total (N=93) |
| 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) |
| Baseline Local Platelet Count (x $10^9$/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 (%) | | |
| ≤ 50 x $10^9$/L | 34 (91.9) | 80 (86.0) |
| > 50 x $10^9$/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, MELD = Model for End-stage Liver Disease, TIPS = transjugular intrahepatic portal shunt.

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

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.1.5.2c

### (2)　204 試験

平均年齢（SD）は、併合アバトロンボパグ群 63.7（8.32）歳（範囲：46～80 歳）、プラセボ群 71.1（8.49）歳（範囲：55～83 歳）であった（表 2.7.4-32）。性別は、併合アバトロンボパグ

群が男性 19 名（67.9%）及び女性 9 名（32.1%）で、プラセボ群ではそれぞれ 7 名（63.6%）及び 4 名（36.4%）であり、被験者の約 2/3 が男性であった。また、39 名全員が日本人であった。

人種、MELD スコア、CTP スコア、ベースライン INR、門脈血流量の人口統計学的特性及び基準値の特性については両群（プラセボ群及び併合アバトロンボパグ群）の間に顕著な差異はなかったが、肝細胞癌の有無、MELD カテゴリー、CTP グレード、疾患の病因については、被験者数が限られていたため群間に差異がみられた。

併合アバトロンボパグ群では 19 名（67.9%）が CTP グレード A であり、9 名（32.1%）が CTP グレード B であった。プラセボ群では 4 名（36.4%）が CTP グレード A であり、7 名（63.6%）が CTP グレード B であった。

慢性肝疾患の病因は大多数がウイルス性であった。併合アバトロンボパグ群では最も多かったのは慢性 C 型肝炎［14 名（50.0%）］であり、続いて慢性 B 型肝炎［6 名（21.4%）］、アルコール性肝疾患、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）［それぞれ 3 名（10.7%）］、その他［2 名（7.1%）］で、プラセボ群では慢性 C 型肝炎［10 名（90.9%）］が最も多く、次いでその他［1 名（9.1%）］であった。

**表 2.7.4-32　204 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値－安全性解析対象集団**

| Category | Placebo (N=11) n (%) | Avatrombopag 20 mg (N=7) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=11) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=10) n (%) | Avatrombopag Total (N=28) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (year)[a] | | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 | 28 |
| Mean (SD) | 71.1 (8.49) | 64.6 (8.42) | 64.6 (9.59) | 62.1 (7.32) | 63.7 (8.32) |
| Median | 71.0 | 65.0 | 66.0 | 60.0 | 64.5 |
| Min, Max | 55, 83 | 49, 78 | 46, 80 | 54, 75 | 46, 80 |
| Age group, n (%) | | | | | |
| <65 years | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 5 (45.5) | 7 (70.0) | 14 (50.0) |
| ≥65 years | 8 (72.7) | 5 (71.4) | 6 (54.5) | 3 (30.0) | 14 (50.0) |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Male | 7 (63.6) | 6 (85.7) | 6 (54.5) | 7 (70.0) | 19 (67.9) |
| Female | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 5 (45.5) | 3 (30.0) | 9 (32.1) |
| Race, n (%) | | | | | |
| Japanese | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (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) |
| ≥40 to <50 | 8 (72.7) | 4 (57.1) | 8 (72.7) | 0 (0.0) | 12 (42.9) |
| HCC status | | | | | |
| Yes | 6 (54.5) | 6 (85.7) | 4 (36.4) | 2 (20.0) | 12 (42.9) |
| BCLC Stage 0 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |
| BCLC Stage A | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 5 (17.9) |
| BCLC Stage B | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 4 (14.3) |
| BCLC Stage C | 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) |
| No | 5 (45.5) | 1 (14.3) | 7 (63.6) | 8 (80.0) | 16 (57.1) |

| Category | Placebo (N=11) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) n (%) | 40 mg (N=11) n (%) | 60 mg (N=10) n (%) | Total (N=28) n (%) |
| MELD score | | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 | 28 |
| Mean (SD) | 10.4 (2.66) | 10.0 (2.16) | 10.5 (1.04) | 10.5 (2.07) | 10.4 (1.71) |
| Median | 10.0 | 10.0 | 11.0 | 10.5 | 10.5 |
| Min, Max | 7, 15 | 7, 13 | 9, 12 | 8, 14 | 7, 14 |
| MELD category | | | | | |
| <10 | 5 (45.5) | 3 (42.9) | 2 (18.2) | 4 (40.0) | 9 (32.1) |
| ≥10 to ≤14 | 5 (45.5) | 4 (57.1) | 9 (81.8) | 6 (60.0) | 19 (67.9) |
| >14 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| CTP score | | | | | |
| n | 11 | 7 | 11 | 10 | 28 |
| Mean (SD) | 6.6 (1.21) | 6.4 (1.27) | 6.0 (0.77) | 6.4 (1.07) | 6.3 (1.00) |
| Median | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5, 8 | 5, 9 | 5, 7 | 5, 8 | 5, 9 |
| CTP grade | | | | | |
| A | 4 (36.4) | 5 (71.4) | 8 (72.7) | 6 (60.0) | 19 (67.9) |
| B | 7 (63.6) | 2 (28.6) | 3 (27.3) | 4 (40.0) | 9 (32.1) |
| C | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Disease Etiology | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (20.0) | 3 (10.7) |
| Chronic viral hepatitis | 10 (90.9) | 6 (85.7) | 7 (63.6) | 7 (70.0) | 20 (71.4) |
| Chronic hepatitis B | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 3 (27.3) | 2 (20.0) | 6 (21.4) |
| Chronic hepatitis C | 10 (90.9) | 5 (71.4) | 4 (36.4) | 5 (50.0) | 14 (50.0) |
| Chronic hepatitis B and C | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| NASH | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 3 (10.7) |
| Other | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
BCLC = Barcelona-Clinic Liver Cancer, CTP = Child-Turcotte-Pugh, HCC = hepatocellular carcinoma, INR = International Normalized Ratio, Max = maximum, MELD = Model For End-stage Liver Disease, Min = minimum, NASH = nonalcoholic steatohepatitis, SD = standard deviation.

a) Age is calculated at date of informed consent.
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 14.1.5.1

### 2.7.4.2.3.1.3　統合解析

#### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

人口統計学的特性を表 2.7.4-33 に示す。年齢、性別、民族、人種、体重、BMI は全ての群でおおむね同様であった。全体の平均年齢（SD）は 57.2（11.16）歳で、男性［65.3%（281/430 名）］の方が女性［34.7%（149/430 名）］よりも割合が高かった。人種は過半数が白人［59.8%（257/430 名）］で、次いでアジア人［33.0%（142/430 名）］が多かった。人口統計学的特性はベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートでも同様であった。

その他の基準値は全ての群でおおむね同様で、よく均衡がとれていた。被験者の少ない項目ではある程度のばらつきが認められたものの解析全体に影響を及ぼすものではなかった（表 2.7.4-34）。ベースラインの平均血小板数は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度

であり（それぞれ 37.1×10$^9$/L 及び 37.0×10$^9$/L）、範囲は 10.0～50.0×10$^9$/L 及び 11.5～49.5×10$^9$/L であった。平均血小板数はベースラインの血小板数が低いコホートでもアバトロンボパグ 60 mg 群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ 32.0×10$^9$/L 及び 31.6×10$^9$/L）、その範囲は 10.0～49.5×10$^9$/L 及び 11.5～44.5×10$^9$/L であった。ベースラインの血小板数が高いコホートでもアバトロンボパグ 40 mg 群とプラセボ群で同程度であり（それぞれ 44.2×10$^9$/L 及び 44.6×10$^9$/L）、範囲は 36.5～50.0×10$^9$/L 及び 36.0～49.5×10$^9$/L 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 40 mg 群の 1 名が 50.0×10$^9$/L 以上であった（表 2.7.4-34）。

慢性肝疾患の病因は過半数が慢性ウイルス性肝炎［58.0%（249/430 名）］で、続いて他の慢性肝疾患［18.2%（78/430 名）］、及びアルコール性肝疾患［14.7%（63/430 名）］で、慢性ウイルス性肝炎で多かったのは慢性 C 型肝炎［43.0%（185/430 名）］であった。慢性肝疾患の病因の分布は両コホートの 2 つの群でおおむね同様であり、被験者の少ない項目ではある程度のばらつきが認められたが、解析全体に影響を及ぼすものではなかった。

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

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

**日本人部分集団及び外国人部分集団**

表 2.7.4-30 に日本人被験者、表 2.7.4-35 及び表 2.7.4-36 に外国人被験者の人口統計学的特性及びその他の基準値を示す。日本人被験者の平均年齢は外国人被験者より約 10 歳高く、慢性肝疾患の病因は日本人では 3/4 以上［38 名（76.0%）］が慢性ウイルス性肝炎を有しており、外国人より割合が高く、日本人では慢性ウイルス性肝炎を有する被験者の大半が慢性 C 型肝炎

を有していた。また、日本人の多くが肝細胞癌を有しており［36 名（72.0%）］、全体集団より高かった。日本人のその他の疾患特性は外国人と類似していた。

表 2.7.4-33　Group A-1：人口統計学的特性（310 試験及び 311 試験）ー安全性解析対象集団

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total N=430 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N=91 | Avatrombopag 60 mg N=159 | Placebo N=65 | Avatrombopag 40 mg N=115 | Placebo N=156 | Avatrombopag N=274 | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 91 | 159 | 65 | 115 | 156 | 274 | 430 |
| Mean (SD) | 56.1 (11.47) | 56.8 (11.71) | 58.3 (10.74) | 58.0 (10.39) | 57.0 (11.19) | 57.3 (11.17) | 57.2 (11.16) |
| Median | 57.0 | 57.0 | 60.0 | 59.0 | 58.0 | 58.0 | 58.0 |
| Min, Max | 25.0, 77.0 | 20.0, 86.0 | 30.0, 81.0 | 19.0, 77.0 | 25.0, 81.0 | 19.0, 86.0 | 19.0, 86.0 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 years | 71 (78.0) | 121 (76.1) | 46 (70.8) | 85 (73.9) | 117 (75.0) | 206 (75.2) | 323 (75.1) |
| 65 to <75 years | 17 (18.7) | 30 (18.9) | 14 (21.5) | 26 (22.6) | 31 (19.9) | 56 (20.4) | 87 (20.2) |
| 75+ years | 3 (3.3) | 8 (5.0) | 5 (7.7) | 4 (3.5) | 8 (5.1) | 12 (4.4) | 20 (4.7) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 59 (64.8) | 115 (72.3) | 39 (60.0) | 68 (59.1) | 98 (62.8) | 183 (66.8) | 281 (65.3) |
| Female | 32 (35.2) | 44 (27.7) | 26 (40.0) | 47 (40.9) | 58 (37.2) | 91 (33.2) | 149 (34.7) |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 55 (60.4) | 90 (56.6) | 43 (66.2) | 69 (60.0) | 98 (62.8) | 159 (58.0) | 257 (59.8) |
| Black | 2 (2.2) | 5 (3.1) | 0 | 4 (3.5) | 2 (1.3) | 9 (3.3) | 11 (2.6) |
| Asian | 28 (30.8) | 57 (35.8) | 21 (32.3) | 36 (31.3) | 49 (31.4) | 93 (33.9) | 142 (33.0) |
| Other | 6 (6.6) | 7 (4.4) | 1 (1.5) | 6 (5.2) | 7 (4.5) | 13 (4.7) | 20 (4.7) |

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

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

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

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.

a) Age was calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.1.3.1.1

表 2.7.4-34　Group A-1：その他の基準値（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total N=430 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N=91 | Avatrombopag 60 mg N=159 | Placebo N=65 | Avatrombopag 40 mg N=115 | Placebo N=156 | Avatrombopag N=274 | |
| **Baseline Platelet Count (×10$^9$/L)** | | | | | | | |
| n | 91 | 159 | 65 | 115 | 156 | 274 | 430 |
| Mean (SD) | 31.6 (6.73) | 32.0 (6.65) | 44.6 (3.04) | 44.2 (3.16) | 37.0 (8.46) | 37.1 (8.17) | 37.1 (8.27) |
| Median | 33.0 | 33.5 | 44.5 | 44.0 | 38.5 | 38.5 | 38.5 |
| Min, Max | 11.5, 44.5 | 10.0, 49.5 | 36.0, 49.5 | 36.5, 50.0 | 11.5, 49.5 | 10.0, 50.0 | 10.0, 50.0 |
| **Baseline Platelet Count (×10$^9$/L) Category, n (%)** | | | | | | | |
| <40 | 90 (98.9) | 157 (98.7) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 91 (58.3) | 159 (58.0) | 250 (58.1) |
| ≥40 to <50 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 64 (98.5) | 112 (97.4) | 65 (41.7) | 114 (41.6) | 179 (41.6) |
| ≥50 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| **HCC Status, n (%)** | | | | | | | |
| Yes | 25 (27.5) | 43 (27.0) | 17 (26.2) | 31 (27.0) | 42 (26.9) | 74 (27.0) | 116 (27.0) |
| BCLC Stage 0 | 0 | 6 (3.8) | 1 (1.5) | 5 (4.3) | 1 (0.6) | 11 (4.0) | 12 (2.8) |
| BCLC Stage A | 11 (12.1) | 25 (15.7) | 5 (7.7) | 15 (13.0) | 16 (10.3) | 40 (14.6) | 56 (13.0) |
| BCLC Stage B | 14 (15.4) | 12 (7.5) | 11 (16.9) | 11 (9.6) | 25 (16.0) | 23 (8.4) | 48 (11.2) |
| No | 66 (72.5) | 116 (73.0) | 48 (73.8) | 84 (73.0) | 114 (73.1) | 200 (73.0) | 314 (73.0) |
| **MELD Score** | | | | | | | |
| n | 91 | 158 | 65 | 115 | 156 | 273 | 429 |
| Mean (SD) | 11.3 (3.22) | 11.1 (3.24) | 10.4 (3.06) | 11.2 (3.91) | 10.9 (3.17) | 11.1 (3.53) | 11.1 (3.40) |
| Median | 11.0 | 10.5 | 10.0 | 11.0 | 10.5 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 6.0, 20.0 | 6.0, 22.0 | 6.0, 19.0 | 4.0, 23.0 | 6.0, 20.0 | 4.0, 23.0 | 4.0, 23.0 |
| **MELD category** | | | | | | | |
| <10 | 33 (36.3) | 56 (35.4) | 28 (43.1) | 44 (38.3) | 61 (39.1) | 100 (36.6) | 161 (37.5) |
| ≥10 to ≤14 | 43 (47.3) | 79 (50.0) | 30 (46.2) | 48 (41.7) | 73 (46.8) | 127 (46.5) | 200 (46.6) |
| >14 | 15 (16.5) | 23 (14.6) | 7 (10.8) | 23 (20.0) | 22 (14.1) | 46 (16.8) | 68 (15.9) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total N=430 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N=91 | Avatrombopag 60 mg N=159 | Placebo N=65 | Avatrombopag 40 mg N=115 | Placebo N=156 | Avatrombopag N=274 | |
| **Child-Turcotte-Pugh Score** | | | | | | | |
| n | 91 | 158 | 65 | 115 | 156 | 273 | 429 |
| Mean (SD) | 6.5 (1.33) | 6.5 (1.40) | 6.6 (1.52) | 6.7 (1.55) | 6.6 (1.41) | 6.6 (1.47) | 6.6 (1.44) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5.0, 11.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 12.0 |
| **Child-Turcotte-Pugh Grade** | | | | | | | |
| A | 51 (56.0) | 92 (58.2) | 35 (54.7) | 63 (54.8) | 86 (55.5) | 155 (56.8) | 241 (56.3) |
| B | 38 (41.8) | 59 (37.3) | 24 (37.5) | 43 (37.4) | 62 (40.0) | 102 (37.4) | 164 (38.3) |
| C | 2 (2.2) | 7 (4.4) | 5 (7.8) | 9 (7.8) | 7 (4.5) | 16 (5.9) | 23 (5.4) |
| Missing | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| **Disease Etiology** | | | | | | | |
| Alcoholic Liver Disease | 14 (15.4) | 25 (15.7) | 7 (10.8) | 17 (14.9) | 21 (13.5) | 42 (15.4) | 63 (14.7) |
| Chronic Viral Hepatitis | 56 (61.5) | 85 (53.5) | 44 (67.7) | 64 (56.1) | 100 (64.1) | 149 (54.6) | 249 (58.0) |
| Chronic Hepatitis B | 16 (17.6) | 18 (11.3) | 10 (15.4) | 16 (13.9) | 26 (16.7) | 34 (12.4) | 60 (14.0) |
| Chronic Hepatitis C | 40 (44.0) | 66 (41.5) | 33 (50.8) | 46 (40.0) | 73 (46.8) | 112 (40.9) | 185 (43.0) |
| Chronic Hepatitis 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) | 15 (9.4) | 5 (7.7) | 10 (8.8) | 14 (9.0) | 25 (9.2) | 39 (9.1) |
| Other | 12 (13.2) | 34 (21.4) | 9 (13.8) | 23 (20.2) | 21 (13.5) | 57 (20.9) | 78 (18.1) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

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

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

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

BCLC = Barcelona clinic liver cancer, HCC = hepatocellular carcinoma, Max = maximum, MELD = Model for end-stage liver disease, Min = minimum, n = number of subjects in individual group.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.1.3.1.1

表 2.7.4-35　Group A-1：人口統計学的特性（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=380) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) | Avatrombopag 60 mg (N=138) | Placebo (N=58) | Avatrombopag 40 mg (N=103) | Placebo (N=139) | Avatrombopag (N=241) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 81 | 138 | 58 | 103 | 139 | 241 | 380 |
| Mean (SD) | 54.7 (11.26) | 55.1 (11.24) | 57.1 (10.62) | 57.0 (10.17) | 55.7 (11.02) | 56.0 (10.82) | 55.9 (10.88) |
| Median | 55.0 | 56.5 | 57.0 | 58.0 | 56.0 | 57.0 | 57.0 |
| Min, Max | 25.0, 77.0 | 20.0, 86.0 | 30.0, 81.0 | 19.0, 77.0 | 25.0, 81.0 | 19.0, 86.0 | 19.0, 86.0 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 years | 69 (85.2) | 114 (82.6) | 45 (77.6) | 80 (77.7) | 114 (82.0) | 194 (80.5) | 308 (81.1) |
| 65 - <75 years | 10 (12.3) | 19 (13.8) | 9 (15.5) | 21 (20.4) | 19 (13.7) | 40 (16.6) | 59 (15.5) |
| 75+ years | 2 (2.5) | 5 (3.6) | 4 (6.9) | 2 (1.9) | 6 (4.3) | 7 (2.9) | 13 (3.4) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 52 (64.2) | 102 (73.9) | 37 (63.8) | 62 (60.2) | 89 (64.0) | 164 (68.0) | 253 (66.6) |
| Female | 29 (35.8) | 36 (26.1) | 21 (36.2) | 41 (39.8) | 50 (36.0) | 77 (32.0) | 127 (33.4) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 22 (28.2) | 20 (15.0) | 10 (17.5) | 21 (20.8) | 32 (23.7) | 41 (17.5) | 73 (19.8) |
| Not Hispanic or Latino | 56 (71.8) | 113 (85.0) | 47 (82.5) | 80 (79.2) | 103 (76.3) | 193 (82.5) | 296 (80.2) |
| Missing | 3 | 5 | 1 | 2 | 4 | 7 | 11 |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 55 (67.9) | 90 (65.2) | 43 (74.1) | 69 (67.0) | 98 (70.5) | 159 (66.0) | 257 (67.6) |
| Black | 2 (2.5) | 5 (3.6) | 0 | 4 (3.9) | 2 (1.4) | 9 (3.7) | 11 (2.9) |
| Asian | 18 (22.2) | 36 (26.1) | 14 (24.1) | 24 (23.3) | 32 (23.0) | 60 (24.9) | 92 (24.2) |
| Other | 6 (7.4) | 7 (5.1) | 1 (1.7) | 6 (5.8) | 7 (5.0) | 13 (5.4) | 20 (5.3) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.
One subject in the >=40 to <50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received medication for the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort and hence is included in the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.
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 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.3.1.1a

表 2.7.4-36　Group A-1：その他の基準値（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=380) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) | Avatrombopag 60 mg (N=138) | Placebo (N=58) | Avatrombopag 40 mg (N=103) | Placebo (N=139) | Avatrombopag (N=241) | |
| **Baseline platelet count (×10$^9$/L)** | | | | | | | |
| n | 81 | 138 | 58 | 103 | 139 | 241 | 380 |
| Mean (SD) | 31.2 (6.93) | 31.6 (6.88) | 44.5 (2.98) | 44.2 (3.10) | 36.8 (8.63) | 37.0 (8.35) | 36.9 (8.44) |
| Median | 32.5 | 33.0 | 44.5 | 44.0 | 38.0 | 38.5 | 38.5 |
| Min, Max | 11.5, 44.5 | 10.0, 49.5 | 36.0, 49.5 | 36.5, 50.0 | 11.5, 49.5 | 10.0, 50.0 | 10.0, 50.0 |
| **Baseline platelet count (×10$^9$/L) category, n (%)** | | | | | | | |
| <40 | 80 (98.8) | 136 (98.6) | 1 (1.7) | 2 (1.9) | 81 (58.3) | 138 (57.3) | 219 (57.6) |
| >=40 to <50 | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 57 (98.3) | 100 (97.1) | 58 (41.7) | 102 (42.3) | 160 (42.1) |
| >=50 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.3) |
| **HCC status** | | | | | | | |
| Yes | 17 (21.0) | 29 (21.0) | 12 (20.7) | 22 (21.4) | 29 (20.9) | 51 (21.2) | 80 (21.1) |
| BCLC Stage 0 | 0 | 3 (2.2) | 1 (1.7) | 3 (2.9) | 1 (0.7) | 6 (2.5) | 7 (1.8) |
| BCLC Stage A | 9 (11.1) | 18 (13.0) | 4 (6.9) | 10 (9.7) | 13 (9.4) | 28 (11.6) | 41 (10.8) |
| BCLC Stage B | 8 (9.9) | 8 (5.8) | 7 (12.1) | 9 (8.7) | 15 (10.8) | 17 (7.1) | 32 (8.4) |
| BCLC Stage C | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BCLC Stage D | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| No | 64 (79.0) | 109 (79.0) | 46 (79.3) | 81 (78.6) | 110 (79.1) | 190 (78.8) | 300 (78.9) |
| **MELD score** | | | | | | | |
| n | 81 | 137 | 58 | 103 | 139 | 240 | 379 |
| Mean (SD) | 11.5 (3.32) | 11.4 (3.30) | 10.8 (2.96) | 11.3 (3.96) | 11.2 (3.18) | 11.3 (3.59) | 11.3 (3.44) |
| Median | 11.0 | 11.0 | 10.5 | 11.0 | 11.0 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 6.0, 20.0 | 6.0, 22.0 | 6.0, 19.0 | 4.0, 23.0 | 6.0, 20.0 | 4.0, 23.0 | 4.0, 23.0 |
| **MELD category** | | | | | | | |
| <10 | 28 (34.6) | 43 (31.4) | 23 (39.7) | 38 (36.9) | 51 (36.7) | 81 (33.8) | 132 (34.8) |
| >=10 to <=14 | 38 (46.9) | 71 (51.8) | 28 (48.3) | 45 (43.7) | 66 (47.5) | 116 (48.3) | 182 (48.0) |
| >14 | 15 (18.5) | 23 (16.8) | 7 (12.1) | 20 (19.4) | 22 (15.8) | 43 (17.9) | 65 (17.2) |
| Missing | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=380) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) | Avatrombopag 60 mg (N=138) | Placebo (N=58) | Avatrombopag 40 mg (N=103) | Placebo (N=139) | Avatrombopag (N=241) | |
| **Child-Turcotte-Pugh score** | | | | | | | |
| n | 81 | 137 | 58 | 103 | 139 | 240 | 379 |
| Mean (SD) | 6.6 (1.37) | 6.6 (1.46) | 6.7 (1.57) | 6.7 (1.57) | 6.6 (1.45) | 6.6 (1.50) | 6.6 (1.48) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5.0, 11.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 12.0 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade** | | | | | | | |
| A | 44 (54.3) | 75 (54.7) | 30 (52.6) | 56 (54.4) | 74 (53.6) | 131 (54.6) | 205 (54.2) |
| B | 35 (43.2) | 55 (40.1) | 22 (38.6) | 39 (37.9) | 57 (41.3) | 94 (39.2) | 151 (39.9) |
| C | 2 (2.5) | 7 (5.1) | 5 (8.8) | 8 (7.8) | 7 (5.1) | 15 (6.3) | 22 (5.8) |
| Missing | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| **Disease Etiology** | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 11 (13.6) | 20 (14.5) | 7 (12.1) | 16 (15.7) | 18 (12.9) | 36 (15.0) | 54 (14.2) |
| Chronic viral hepatitis | 49 (60.5) | 69 (50.0) | 38 (65.5) | 55 (53.9) | 87 (62.6) | 124 (51.7) | 211 (55.7) |
| Chronic hepatitis B | 16 (19.8) | 17 (12.3) | 9 (15.5) | 16 (15.5) | 25 (18.0) | 33 (13.7) | 58 (15.3) |
| Chronic hepatitis C | 33 (40.7) | 51 (37.0) | 28 (48.3) | 38 (36.9) | 61 (43.9) | 89 (36.9) | 150 (39.5) |
| Chronic hepatitis B and C | 0 | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 2 (0.8) | 3 (0.8) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 9 (11.1) | 15 (10.9) | 4 (6.9) | 9 (8.8) | 13 (9.4) | 24 (10.0) | 37 (9.8) |
| Other | 12 (14.8) | 34 (24.6) | 9 (15.5) | 22 (21.6) | 21 (15.1) | 56 (23.3) | 77 (20.3) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.
One subject in the >=40 to <50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received medication for the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort and hence is included in the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.
Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.3.1.1a

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

Group A-2 の人口統計学的特性を表 2.7.4-37 に示す。年齢、性別、民族、体重、BMI は全ての群でおおむね類似しており、被験者の少ない項目である程度のばらつきが認められたものの安全性解析全体に影響を及ぼすものではなかった。人種では、白人の割合が 1～140 mg 群［76.1%（51/67 名）］及び 347 mg 以上群［88.2%（15/17 名）］でその他の 2 群（53.3%～58.5%）より高く、アジア人は 141～203 mg 群［34.5%（49/142 名）］及び 204～346 mg 群［39.6%（67/169 名）］でその他の 2 群（0%～11.9%）より高かった。これは、204 試験で日本人のみを対象としたためである。

全体の平均年齢（SD）は 57.3（10.47）歳で、男性［65.9%（395/599 名）］の方が女性［34.1%（204/599 名）］よりも割合が高かった。過半数が白人［61.8%（370/599 名）］で、次いでアジア人［31.1%（186/599 名）］が多かった。アジア人の割合が低い用量群があったものの、併合アバトロンボパグ群の人口統計学的特性はおおむね類似しており［平均年齢（SD）：57.2（10.27）歳、男性 67.1%、白人 60.5%、アジア人 31.4%］、併合プラセボ群［57.4（10.87）歳、63.7%、64.2%、30.4%］とも類似していた。また、アバトロンボパグ 141～203 mg 群及び 204～346 mg 群の人口統計学的特性は併合アバトロンボパグ群と同様であった。

Group A-2 のその他の基準値を表 2.7.4-38 に示す。ベースラインの平均血小板数は全体では $37.7\times10^9$/L で、併合アバトロンボパグ群（$37.8\times10^9$/L）と併合プラセボ群（$37.5\times10^9$/L）で同程度であり、その範囲は $10.0\sim107.0\times10^9$/L 及び $11.5\sim55.0\times10^9$/L であった。ベースラインの血小板数は予想通り、主に 310 試験及び 311 試験のベースラインの血小板数が高いコホート（40 mg を 5 日間）を含むアバトロンボパグ 141～203 mg 群で高く（$43.5\times10^9$/L）、主に 310 試験及び 311 試験の血小板数が低いコホート（60 mg を 5 日間）を含むアバトロンボパグ 204～346 mg 群で低かった（$31.8\times10^9$/L）。

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

Group A-2 の地域別及び国別分布を表 2.7.4-177 に示す。特定の地域及び国にある程度のばらつきが認められた。これは統合した試験の地域分布を反映しており、202 試験は米国（36 の医療機関）のみ、204 試験は日本（21 の医療機関）のみで実施したために、これらの試験が含まれる群の地域分布に影響を与えたと考えられる。全体では、北米 39.1%（234/599 名）、東アジア 29.4%（176/599 名）、欧州 24.0%（144/599 名）、その他の地域 7.5%（45/599 名）であり、全体的な傾向は各群で類似していた。

表 2.7.4-37　Group A-2：人口統計学的特性（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）ー安全性解析対象集団

| Category | Combined Placebo (N=204) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | Overall Total (N=599) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67) | 141-203 mg Total Dose (N=142) | 204-346 mg Total Dose (N=169) | ≥347 mg Total Dose (N=17) | Combined Treatment Group Total All Doses (N=395) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 204 | 67 | 142 | 169 | 17 | 395 | 599 |
| Mean (SD) | 57.4 (10.87) | 56.3 (7.13) | 57.9 (10.33) | 57.2 (11.55) | 55.2 (5.96) | 57.2 (10.27) | 57.3 (10.47) |
| Median | 57.0 | 57.0 | 58.0 | 58.0 | 55.0 | 58.0 | 58.0 |
| Min, Max | 25.0, 83.0 | 38.0, 78.0 | 19.0, 80.0 | 20.0, 86.0 | 42.0, 63.0 | 19.0, 86.0 | 19.0, 86.0 |
| **Age Group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 years | 152 (74.5) | 60 (89.6) | 106 (74.6) | 128 (75.7) | 17 (100) | 311 (78.7) | 463 (77.3) |
| 65 to <75 years | 40 (19.6) | 6 (9.0) | 31 (21.8) | 32 (18.9) | 0 | 69 (17.5) | 109 (18.2) |
| 75+ years | 12 (5.9) | 1 (1.5) | 5 (3.5) | 9 (5.3) | 0 | 15 (3.8) | 27 (4.5) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 130 (63.7) | 45 (67.2) | 87 (61.3) | 122 (72.2) | 11 (64.7) | 265 (67.1) | 395 (65.9) |
| Female | 74 (36.3) | 22 (32.8) | 55 (38.7) | 47 (27.8) | 6 (35.3) | 130 (32.9) | 204 (34.1) |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 131 (64.2) | 51 (76.1) | 83 (58.5) | 90 (53.3) | 15 (88.2) | 239 (60.5) | 370 (61.8) |
| Black | 4 (2.0) | 5 (7.5) | 4 (2.8) | 5 (3.0) | 1 (5.9) | 15 (3.8) | 19 (3.2) |
| Asian | 62 (30.4) | 8 (11.9) | 49 (34.5) | 67 (39.6) | 0 | 124 (31.4) | 186 (31.1) |
| Other | 7 (3.4) | 3 (4.5) | 6 (4.2) | 7 (4.1) | 1 (5.9) | 17 (4.3) | 24 (4.0) |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.

a) Age was calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 51

表 2.7.4-38　Group A-2：その他の基準値（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）ー安全性解析対象集団

| Category | Combined Placebo (N=204) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | Overall Total (N=599) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67) | 141-203 mg Total Dose (N=142) | 204-346 mg Total Dose (N=169) | ≥347 mg Total Dose (N=17) | Combined Total All Doses (N=395) | |
| **Baseline Platelet Count ($\times 10^9$/L)** | | | | | | | |
| n | 204 | 67 | 142 | 169 | 17 | 395 | 599 |
| Mean (SD) | 37.5 (8.42) | 40.3 (13.00) | 43.5 (4.80) | 31.8 (6.73) | 40.1 (8.10) | 37.8 (9.33) | 37.7 (9.02) |
| Median | 38.5 | 41.0 | 44.0 | 33.0 | 42.0 | 39.0 | 38.5 |
| Min, Max | 11.5, 55.0 | 18.0, 107.0 | 23.0, 51.0 | 10.0, 49.5 | 21.0, 51.0 | 10.0, 107.0 | 10.0, 107.0 |
| **Baseline Platelet Count ($\times 10^9$/L) Category, n (%)** | | | | | | | |
| <40 | 116 (56.9) | 32 (47.8) | 12 (8.5) | 167 (98.8) | 7 (41.2) | 218 (55.2) | 334 (55.8) |
| ≥40 to <50 | 85 (41.7) | 25 (37.3) | 127 (89.4) | 2 (1.2) | 9 (52.9) | 163 (41.3) | 248 (41.4) |
| ≥50 | 3 (1.5) | 10 (14.9) | 3 (2.1) | 0 | 1 (5.9) | 14 (3.5) | 17 (2.8) |
| **HCC Status** | | | | | | | |
| Yes | 51 (25.0) | 17 (25.4) | 39 (27.5) | 45 (26.6) | 4 (23.5) | 105 (26.6) | 156 (26.0) |
| No | 153 (75.0) | 50 (74.6) | 103 (72.5) | 124 (73.4) | 13 (76.5) | 290 (73.4) | 443 (74.0) |
| **MELD Score** | | | | | | | |
| n | 204 | 67 | 142 | 168 | 17 | 394 | 598 |
| Mean (SD) | 11.2 (3.25) | 12.3 (3.11) | 11.3 (3.80) | 11.0 (3.18) | 13.6 (3.57) | 11.5 (3.47) | 11.4 (3.39) |
| Median | 11.0 | 12.0 | 11.0 | 10.5 | 13.0 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 5.0, 21.0 | 7.0, 21.0 | 4.0, 23.0 | 6.0, 22.0 | 9.1, 21.0 | 4.0, 23.0 | 4.0, 23.0 |
| **MELD Category** | | | | | | | |
| <10 | 73 (35.8) | 13 (19.4) | 51 (35.9) | 60 (35.7) | 2 (11.8) | 126 (32.0) | 199 (33.3) |
| ≥10 to ≤14 | 98 (48.0) | 41 (61.2) | 64 (45.1) | 85 (50.6) | 9 (52.9) | 199 (50.5) | 297 (49.7) |
| >14 | 33 (16.2) | 13 (19.4) | 27 (19.0) | 23 (13.7) | 6 (35.3) | 69 (17.5) | 102 (17.1) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| **Child-Turcotte-Pugh Score[a]** | | | | | | | |
| n | 204 | 66 | 142 | 168 | 17 | 393 | 597 |
| Mean (SD) | 6.7 (1.44) | 7.0 (1.76) | 6.7 (1.60) | 6.5 (1.38) | 7.8 (1.91) | 6.7 (1.58) | 6.7 (1.53) |
| Median | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 12.0 |

| Category | Combined Placebo (N=204) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | Overall Total (N=599) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67) | 141-203 mg Total Dose (N=142) | 204-346 mg Total Dose (N=169) | ≥347 mg Total Dose (N=17) | Combined Total All Doses (N=395) | |
| **Child-Turcotte-Pugh Grade** | | | | | | | |
| A | 105 (51.7) | 30 (45.5) | 79 (55.6) | 98 (58.3) | 4 (23.5) | 211 (53.7) | 316 (53.0) |
| B | 87 (42.9) | 28 (42.4) | 51 (35.9) | 63 (37.5) | 9 (52.9) | 151 (38.4) | 238 (39.9) |
| C | 11 (5.4) | 8 (12.1) | 12 (8.5) | 7 (4.2) | 4 (23.5) | 31 (7.9) | 42 (7.0) |
| Missing | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| **Baseline INR** | | | | | | | |
| n | 199 | 65 | 139 | 161 | 17 | 382 | 581 |
| Mean (SD) | 1.3 (0.20) | 1.5 (0.37) | 1.3 (0.20) | 1.3 (0.19) | 1.5 (0.30) | 1.3 (0.26) | 1.3 (0.24) |
| Median | 1.3 | 1.4 | 1.2 | 1.2 | 1.5 | 1.2 | 1.2 |
| Min, Max | 1.0, 2.4 | 1.0, 3.4 | 1.0, 2.1 | 1.0, 2.1 | 1.1, 2.2 | 1.0, 3.4 | 1.0, 3.4 |
| **Baseline INR Category** | | | | | | | |
| ≤1.6 | 188 (94.5) | 50 (76.9) | 132 (95.0) | 154 (95.7) | 10 (58.8) | 346 (90.6) | 534 (91.9) |
| >1.6 | 11 (5.5) | 15 (23.1) | 7 (5.0) | 7 (4.3) | 7 (41.2) | 36 (9.4) | 47 (8.1) |
| Missing | 5 | 2 | 3 | 8 | 0 | 13 | 18 |
| **Disease Etiology** | | | | | | | |
| Alcoholic Liver Disease | 23 (11.3) | 3 (4.5) | 19 (13.5) | 27 (16.0) | 0 | 49 (12.4) | 72 (12.0) |
| Chronic Viral Hepatitis | 140 (68.6) | 53 (79.1) | 83 (58.9) | 92 (54.4) | 14 (82.4) | 242 (61.4) | 382 (63.9) |
| Chronic Hepatitis B | 26 (12.7) | 1 (1.5) | 19 (13.4) | 20 (11.8) | 0 | 40 (10.1) | 66 (11.0) |
| Chronic Hepatitis C | 83 (40.7) | 5 (7.5) | 50 (35.2) | 71 (42.0) | 0 | 126 (31.9) | 209 (34.9) |
| Chronic Hepatitis B and C | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) | 4 (0.7) |
| Nonalcoholic Steatohepatitis | 19 (9.3) | 11 (16.4) | 15 (10.6) | 15 (8.9) | 3 (17.6) | 44 (11.2) | 63 (10.5) |
| Other | 22 (10.8) | 0 | 24 (17.0) | 35 (20.7) | 0 | 59 (15.0) | 81 (13.5) |
| Missing | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |

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

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.

a) Information not collected in Study 202.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 52

### 日本人部分集団及び外国人部分集団

日本人被験者及び外国人被験者の人口統計学的特性及びその他の基準値の特性を表 2.7.4-39 及び表 2.7.4-40 に示す。平均年齢は日本人（66.8 歳）では全体集団（57.3 歳）や外国人（55.6 歳）より 10 歳超高く、そのため高齢者（65 歳以上）の割合は日本人（64.0%）の方が全体集団（22.7%）や外国人（15.5%）より高かった。慢性肝疾患の病因として慢性ウイルス性肝炎を有する割合も日本人（76.4%）の方が全体集団（63.9%）及び外国人（61.7%）より高く、特に慢性 C 型肝炎については顕著であった（それぞれ 66.3%、34.9%、及び 29.4%）。肝細胞癌を有する被験者の割合は日本人（60.7%）の方が全体集団（26.0%）及び外国人（20.0%）より高かった。その他の人口統計学的特性及び基準値は、日本人と全体集団や外国人で同様であった。

表 2.7.4-39　Group A-2：人口統計学的特性及びその他の基準値（204 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団（日本人部分集団）

| Category | Placebo (N=28) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=7) | 141-203 mg Total Dose (N=23) | 204-346 mg Total Dose (N=31) | Total Dose (N=61) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | |
| n | 28 | 7 | 23 | 31 | 61 | 89 |
| Mean (SD) | 69.3 (6.27) | 64.6 (8.42) | 65.5 (8.98) | 66.1 (8.21) | 65.7 (8.41) | 66.8 (7.94) |
| Median | 68.0 | 65.0 | 66.0 | 67.0 | 66.0 | 67.0 |
| Min, Max | 55.0, 83.0 | 49.0, 78.0 | 46.0, 80.0 | 53.0, 81.0 | 46.0, 81.0 | 46.0, 83.0 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | |
| <65 years | 6 (21.4) | 2 (28.6) | 10 (43.5) | 14 (45.2) | 26 (42.6) | 32 (36.0) |
| 65 - <75 years | 16 (57.1) | 4 (57.1) | 10 (43.5) | 13 (41.9) | 27 (44.3) | 43 (48.3) |
| 75+ years | 6 (21.4) | 1 (14.3) | 3 (13.0) | 4 (12.9) | 8 (13.1) | 14 (15.7) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | |
| Male | 16 (57.1) | 6 (85.7) | 12 (52.2) | 20 (64.5) | 38 (62.3) | 54 (60.7) |
| Female | 12 (42.9) | 1 (14.3) | 11 (47.8) | 11 (35.5) | 23 (37.7) | 35 (39.3) |
| **Baseline platelet count ($x10^9$/L)** | | | | | | |
| n | 28 | 7 | 23 | 31 | 61 | 89 |
| Mean (SD) | 39.5 (6.87) | 40.6 (5.56) | 43.1 (4.74) | 32.4 (6.08) | 37.4 (7.52) | 38.0 (7.35) |
| Median | 40.5 | 41.0 | 43.5 | 33.5 | 37.5 | 38.5 |
| Min, Max | 25.0, 49.5 | 33.0, 48.0 | 31.5, 49.5 | 10.5, 39.5 | 10.5, 49.5 | 10.5, 49.5 |
| **Baseline platelet count ($x10^9$/L) category, n (%)** | | | | | | |
| <40 | 13 (46.4) | 3 (42.9) | 3 (13.0) | 31 (100) | 37 (60.7) | 50 (56.2) |
| >=40 to <50 | 15 (53.6) | 4 (57.1) | 20 (87.0) | 0 | 24 (39.3) | 39 (43.8) |
| **HCC status** | | | | | | |
| Yes | 19 (67.9) | 6 (85.7) | 13 (56.5) | 16 (51.6) | 35 (57.4) | 54 (60.7) |
| No | 9 (32.1) | 1 (14.3) | 10 (43.5) | 15 (48.4) | 26 (42.6) | 35 (39.3) |

| Category | Placebo (N=28) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=7) | 141-203 mg Total Dose (N=23) | 204-346 mg Total Dose (N=31) | Total Dose (N=61) | |
| **MELD score** | | | | | | |
| n | 28 | 7 | 23 | 31 | 61 | 89 |
| Mean (SD) | 9.4 (2.41) | 10.0 (2.16) | 10.9 (2.70) | 9.5 (2.08) | 10.1 (2.39) | 9.9 (2.40) |
| Median | 9.0 | 10.0 | 11.0 | 9.0 | 10.0 | 10.0 |
| Min, Max | 6.0, 15.0 | 7.0, 13.0 | 7.0, 17.0 | 6.0, 14.0 | 6.0, 17.0 | 6.0, 17.0 |
| **MELD category** | | | | | | |
| <10 | 15 (53.6) | 3 (42.9) | 8 (34.8) | 17 (54.8) | 28 (45.9) | 43 (48.3) |
| >=10 to <=14 | 12 (42.9) | 4 (57.1) | 12 (52.2) | 14 (45.2) | 30 (49.2) | 42 (47.2) |
| >14 | 1 (3.6) | 0 | 3 (13.0) | 0 | 3 (4.9) | 4 (4.5) |
| **Child-Turcotte-Pugh score** | | | | | | |
| n | 28 | 7 | 23 | 31 | 61 | 89 |
| Mean (SD) | 6.3 (1.02) | 6.4 (1.27) | 6.3 (1.18) | 6.1 (0.91) | 6.2 (1.05) | 6.2 (1.03) |
| Median | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5.0, 8.0 | 5.0, 9.0 | 5.0, 10.0 | 5.0, 8.0 | 5.0, 10.0 | 5.0, 10.0 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade** | | | | | | |
| A | 16 (57.1) | 5 (71.4) | 15 (65.2) | 23 (74.2) | 43 (70.5) | 59 (66.3) |
| B | 12 (42.9) | 2 (28.6) | 7 (30.4) | 8 (25.8) | 17 (27.9) | 29 (32.6) |
| C | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) | 1 (1.1) |

| Category | Placebo (N=28) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=89) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=7) | 141-203 mg Total Dose (N=23) | 204-346 mg Total Dose (N=31) | Total Dose (N=61) | |
| **Disease Etiology** | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 3 (10.7) | 0 | 2 (8.7) | 7 (22.6) | 9 (14.8) | 12 (13.5) |
| Chronic viral hepatitis | 23 (82.1) | 6 (85.7) | 16 (69.6) | 23 (74.2) | 45 (73.8) | 68 (76.4) |
| Chronic hepatitis B | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 3 (13.0) | 3 (9.7) | 7 (11.5) | 8 (9.0) |
| Chronic hepatitis C | 22 (78.6) | 5 (71.4) | 12 (52.2) | 20 (64.5) | 37 (60.7) | 59 (66.3) |
| Chronic hepatitis B and C | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) | 1 (1.1) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 3 (13.0) | 0 | 4 (6.6) | 5 (5.6) |
| Other | 1 (3.6) | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) | 4 (4.5) |

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

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.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.3.1.2b

表 2.7.4-40　Group A-2：人口統計学的特性及びその他の基準値（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）－安全性解析対象集団（外国人部分集団）

| Category | Placebo (N=176) | Avatrombopag | | | | | Combined Total (N=510) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) | 141-203 mg Total Dose (N=119) | 204-346 mg Total Dose (N=138) | >=347 mg Total Dose (N=17) | Total Dose (N=334) | |
| **Age (year)[a]** | | | | | | | |
| n | 176 | 60 | 119 | 138 | 17 | 334 | 510 |
| Mean (SD) | 55.5 (10.24) | 55.3 (6.37) | 56.5 (9.96) | 55.1 (11.24) | 55.2 (5.96) | 55.6 (9.82) | 55.6 (9.96) |
| Median | 55.0 | 56.0 | 58.0 | 56.5 | 55.0 | 57.0 | 56.0 |
| Min, Max | 25.0, 81.0 | 38.0, 69.0 | 19.0, 77.0 | 20.0, 86.0 | 42.0, 63.0 | 19.0, 86.0 | 19.0, 86.0 |
| **Age group, n (%)** | | | | | | | |
| <65 years | 146 (83.0) | 58 (96.7) | 96 (80.7) | 114 (82.6) | 17 (100) | 285 (85.3) | 431 (84.5) |
| 65 - <75 years | 24 (13.6) | 2 (3.3) | 21 (17.6) | 19 (13.8) | 0 | 42 (12.6) | 66 (12.9) |
| 75+ years | 6 (3.4) | 0 | 2 (1.7) | 5 (3.6) | 0 | 7 (2.1) | 13 (2.5) |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 114 (64.8) | 39 (65.0) | 75 (63.0) | 102 (73.9) | 11 (64.7) | 227 (68.0) | 341 (66.9) |
| Female | 62 (35.2) | 21 (35.0) | 44 (37.0) | 36 (26.1) | 6 (35.3) | 107 (32.0) | 169 (33.1) |
| **Ethnicity, n (%)** | | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 41 (23.8) | 19 (31.7) | 26 (22.2) | 20 (15.0) | 6 (35.3) | 71 (21.7) | 112 (22.4) |
| Not Hispanic or Latino | 131 (76.2) | 41 (68.3) | 91 (77.8) | 113 (85.0) | 11 (64.7) | 256 (78.3) | 387 (77.6) |
| Missing | 4 | 0 | 2 | 5 | 0 | 7 | 11 |
| **Race, n (%)** | | | | | | | |
| White | 131 (74.4) | 51 (85.0) | 83 (69.7) | 90 (65.2) | 15 (88.2) | 239 (71.6) | 370 (72.5) |
| Black | 4 (2.3) | 5 (8.3) | 4 (3.4) | 5 (3.6) | 1 (5.9) | 15 (4.5) | 19 (3.7) |
| Asian | 34 (19.3) | 1 (1.7) | 26 (21.8) | 36 (26.1) | 0 | 63 (18.9) | 97 (19.0) |
| Other | 7 (4.0) | 3 (5.0) | 6 (5.0) | 7 (5.1) | 1 (5.9) | 17 (5.1) | 24 (4.7) |

| Category | Placebo (N=176) | Avatrombopag | | | | | Combined Total (N=510) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) | 141-203 mg Total Dose (N=119) | 204-346 mg Total Dose (N=138) | >=347 mg Total Dose (N=17) | Total Dose (N=334) | |
| **Baseline platelet count (x10$^9$/L)** | | | | | | | |
| n | 176 | 60 | 119 | 138 | 17 | 334 | 510 |
| Mean (SD) | 37.1 (8.61) | 40.3 (13.64) | 43.6 (4.82) | 31.6 (6.88) | 40.1 (8.10) | 37.9 (9.63) | 37.6 (9.29) |
| Median | 38.0 | 41.0 | 44.0 | 33.0 | 42.0 | 39.0 | 38.5 |
| Min, Max | 11.5, 55.0 | 18.0, 107.0 | 23.0, 51.0 | 10.0, 49.5 | 21.0, 51.0 | 10.0, 107.0 | 10.0, 107.0 |
| **Baseline platelet count (x10$^9$/L) category, n (%)** | | | | | | | |
| <40 | 103 (58.5) | 29 (48.3) | 9 (7.6) | 136 (98.6) | 7 (41.2) | 181 (54.2) | 284 (55.7) |
| >=40 to <50 | 70 (39.8) | 21 (35.0) | 107 (89.9) | 2 (1.4) | 9 (52.9) | 139 (41.6) | 209 (41.0) |
| >=50 | 3 (1.7) | 10 (16.7) | 3 (2.5) | 0 | 1 (5.9) | 14 (4.2) | 17 (3.3) |
| **HCC status** | | | | | | | |
| Yes | 32 (18.2) | 11 (18.3) | 26 (21.8) | 29 (21.0) | 4 (23.5) | 70 (21.0) | 102 (20.0) |
| No | 144 (81.8) | 49 (81.7) | 93 (78.2) | 109 (79.0) | 13 (76.5) | 264 (79.0) | 408 (80.0) |
| **MELD score** | | | | | | | |
| n | 176 | 60 | 119 | 137 | 17 | 333 | 509 |
| Mean (SD) | 11.5 (3.27) | 12.5 (3.11) | 11.4 (3.98) | 11.4 (3.30) | 13.6 (3.57) | 11.7 (3.58) | 11.6 (3.47) |
| Median | 11.0 | 12.0 | 11.0 | 11.0 | 13.0 | 11.0 | 11.0 |
| Min, Max | 5.0, 21.0 | 7.0, 21.0 | 4.0, 23.0 | 6.0, 22.0 | 9.0, 21.0 | 4.0, 23.0 | 4.0, 23.0 |
| **MELD category** | | | | | | | |
| <10 | 58 (33.0) | 10 (16.7) | 43 (36.1) | 43 (31.4) | 2 (11.8) | 98 (29.4) | 156 (30.6) |
| >=10 to <=14 | 86 (48.9) | 37 (61.7) | 52 (43.7) | 71 (51.8) | 9 (52.9) | 169 (50.8) | 255 (50.1) |
| >14 | 32 (18.2) | 13 (21.7) | 24 (20.2) | 23 (16.8) | 6 (35.3) | 66 (19.8) | 98 (19.3) |
| Missing | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |

| Category | Placebo (N=176) | Avatrombopag | | | | | Combined Total (N=510) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) | 141-203 mg Total Dose (N=119) | 204-346 mg Total Dose (N=138) | >=347 mg Total Dose (N=17) | Total Dose (N=334) | |
| **Child-Turcotte-Pugh score**[b] | | | | | | | |
| n | 176 | 59 | 119 | 137 | 17 | 332 | 508 |
| Mean (SD) | 6.7 (1.49) | 7.1 (1.80) | 6.7 (1.66) | 6.6 (1.46) | 7.8 (1.91) | 6.8 (1.64) | 6.8 (1.59) |
| Median | 6.0 | 7.0 | 6.0 | 6.0 | 8.0 | 6.0 | 6.0 |
| Min, Max | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 11.0 | 5.0, 12.0 | 5.0, 12.0 |
| **Child-Turcotte-Pugh grade** | | | | | | | |
| A | 89 (50.9) | 25 (42.4) | 64 (53.8) | 75 (54.7) | 4 (23.5) | 168 (50.6) | 257 (50.7) |
| B | 75 (42.9) | 26 (44.1) | 44 (37.0) | 55 (40.1) | 9 (52.9) | 134 (40.4) | 209 (41.2) |
| C | 11 (6.3) | 8 (13.6) | 11 (9.2) | 7 (5.1) | 4 (23.5) | 30 (9.0) | 41 (8.1) |
| Missing | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| **Disease Etiology** | | | | | | | |
| Alcoholic liver disease | 20 (11.4) | 3 (5.0) | 17 (14.4) | 20 (14.5) | 0 | 40 (12.0) | 60 (11.8) |
| Chronic viral hepatitis | 117 (66.5) | 47 (78.3) | 67 (56.8) | 69 (50.0) | 14 (82.4) | 197 (59.2) | 314 (61.7) |
| Chronic hepatitis B | 25 (14.2) | 0 | 16 (13.4) | 17 (12.3) | 0 | 33 (9.9) | 58 (11.4) |
| Chronic hepatitis C | 61 (34.7) | 0 | 38 (31.9) | 51 (37.0) | 0 | 89 (26.6) | 150 (29.4) |
| Chronic hepatitis B and C | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) | 3 (0.6) |
| Nonalcoholic steatohepatitis | 18 (10.2) | 10 (16.7) | 12 (10.2) | 15 (10.9) | 3 (17.6) | 40 (12.0) | 58 (11.4) |
| Other | 21 (11.9) | 0 | 22 (18.6) | 34 (24.6) | 0 | 56 (16.8) | 77 (15.1) |
| Missing | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 |

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

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.

a) Age is calculated at Date of Informed Consent.

b) Information not collected in Study 202.

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.3.1.2a

### 2.7.4.2.3.2　待機的処置の出血リスク及び種類－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.3.2.1　主要な試験

(1)　310 試験

待機的処置の出血リスクは、全体では低リスクが過半数［64.6%（137/212 名）］を占め、中リスクは 15.1%（32/212 名）で、高リスクは 20.3%（43/212 名）であった（表 2.7.4-41）。

低リスクの割合は、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群 66.7%（56/84 名）及びプラセボ群 67.5%（27/40 名）、血小板数が高いコホートではそれぞれ 58.9%（33/56 名）及び 65.6%（21/32 名）と、いずれのコホートでも両群で同程度であった。

中リスクの割合は、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群［11.9%（10/84 名）］の方がプラセボ群［20.0%（8/40 名）］より低く、血小板数が高いコホートでは逆にアバトロンボパグ群［19.6%（11/56 名）］の方がプラセボ群［9.4%（3/32 名）］より高かった。

高リスクの割合は、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群［21.4%（18/84 名）］の方がプラセボ群［12.5%（5/40 名）］より高く、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ群［21.4%（12/56 名）］とプラセボ群［25.0%（8/32 名）］で同程度であった。

表 2.7.4-41　310 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団

| 出血リスク<br>待機的処置の種類 | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=231) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=90) n (%) | Placebo (N=34) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=59) n (%) | Placebo (N=82) n (%) | Avatrombopag (N=149) n (%) | |
| 欠測値がない被験者 | 40 (100) | 84 (100) | 32 (100) | 56 (100) | 72 (100) | 140 (100) | 212 (100) |
| | | | | | | | |
| **低リスク** | **27 (67.5)** | **56 (66.7)** | **21 (65.6)** | **33 (58.9)** | **48 (66.7)** | **89 (63.6)** | **137 (64.6)** |
| 胸腔穿刺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 穿刺 | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.8) | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.9) |
| 内視鏡検査 | 23 (57.5) | 45 (53.6) | 19 (59.4) | 30 (53.6) | 42 (58.3) | 75 (53.6) | 117 (55.2) |
| 生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 4 (10.0) | 12 (14.3) | 5 (15.6) | 6 (10.7) | 9 (12.5) | 18 (12.9) | 27 (12.7) |
| 生検を伴わない上部消化管内視鏡検査 | 5 (12.5) | 8 (9.5) | 6 (18.8) | 12 (21.4) | 11 (15.3) | 20 (14.3) | 31 (14.6) |
| 静脈瘤結紮を伴う上部消化管内視鏡検査 | 11 (27.5) | 18 (21.4) | 7 (21.9) | 12 (21.4) | 18 (25.0) | 30 (21.4) | 48 (22.6) |
| 静脈瘤結紮及び生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 2 (5.0) | 7 (8.3) | 0 | 0 | 2 (2.8) | 7 (5.0) | 9 (4.2) |
| 静脈瘤硬化療法を伴う上部消化管内視鏡検査 | 1 (2.5) | 0 | 1 (3.1) | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (0.9) |
| 大腸内視鏡検査 | 4 (10.0) | 10 (11.9) | 2 (6.3) | 2 (3.6) | 6 (8.3) | 12 (8.6) | 18 (8.5) |
| ポリープ切除／生検を伴う大腸内視鏡検査 | 4 (10.0) | 4 (4.8) | 2 (6.3) | 2 (3.6) | 6 (8.3) | 6 (4.3) | 12 (5.7) |
| ポリープ切除／生検を伴わない大腸内視鏡検査 | 0 | 6 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 6 (4.3) | 6 (2.8) |

| 出血リスク<br>待機的処置の種類 | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=231) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=90) n (%) | Placebo (N=34) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=59) n (%) | Placebo (N=82) n (%) | Avatrombopag (N=149) n (%) | |
| **中リスク** | **8 (20.0)** | **10 (11.9)** | **3 (9.4)** | **11 (19.6)** | **11 (15.3)** | **21 (15.0)** | **32 (15.1)** |
| 肝生検 | 1 (2.5) | 0 | 0 | 2 (3.6) | 1 (1.4) | 2 (1.4) | 3 (1.4) |
| 生検を伴う気管支鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生検を伴わない気管支鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| エタノールアブレーション | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.8) | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.9) |
| 肝細胞癌の化学塞栓術 | 7 (17.5) | 9 (10.7) | 3 (9.4) | 8 (14.3) | 10 (13.9) | 17 (12.1) | 27 (12.7) |
| **高リスク** | **5 (12.5)** | **18 (21.4)** | **8 (25.0)** | **12 (21.4)** | **13 (18.1)** | **30 (21.4)** | **43 (20.3)** |
| 胆道インターベンション | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯科的処置 | 1 (2.5) | 7 (8.3) | 4 (12.5) | 6 (10.7) | 5 (6.9) | 13 (9.3) | 18 (8.5) |
| 経頚静脈的肝内門脈体循環短絡術 | 1 (2.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (0.5) |
| 腹腔鏡インターベンション | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腎瘻管留置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ラジオ波焼灼術 | 1 (2.5) | 6 (7.1) | 2 (6.3) | 4 (7.1) | 3 (4.2) | 10 (7.1) | 13 (6.1) |
| 腎生検 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管カテーテル挿入（肺高血圧症患者への右心カテーテル検査を含む） | 2 (5.0) | 5 (6.0) | 2 (6.3) | 2 (3.6) | 4 (5.6) | 7 (5.0) | 11 (5.2) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
HCC = hepatocellular carcinoma, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 8

### (2)　311 試験

待機的処置の出血リスクは、全体では低リスクが過半数［56.6%（111/196 名）］を占め、中リスクは 19.4%（38/196 名）、高リスクは 24.0%（47/196 名）であった（表 2.7.4-42）。

低リスクの割合は、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群 59.7%（40/67 名）、プラセボ群 52.5%（21/40 名）、血小板数が高いコホートではそれぞれ 57.9%（33/57 名）及び 53.1%（17/32 名）と、いずれのコホートでも両群で同程度であった。

中リスクの割合は、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群［16.4%（11/67 名）］の方がプラセボ群［22.5%（9/40 名）］より低く、血小板数が高いコホートでもアバトロンボパグ群［15.8%（9/57 名）］の方がプラセボ群［28.1%（9/32 名）］より低かった。

高リスクの割合は、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群［23.9%（16/67 名）］とプラセボ群［25.0%（10/40 名）］で同程度であったが、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ群［26.3%（15/57 名）］の方がプラセボ群［18.8%（6/32 名）］より高かった。

### 日本人部分集団

日本人部分集団では、全体的に出血リスクは全体集団より高かった（表 2.7.4-43）。低リスクは 26.0%（13/50 名）、中リスクは 30.0%（15/50 名）、高リスクは 44.0%（22/50 名）であった。特に、高リスクに分類されるラジオ波焼灼術を受けた被験者の割合が高く、併合アバトロンボパグ群では 39.4%（13/33 名）、併合プラセボ群では 29.4%（5/17 名）であった。

表 2.7.4-42　311 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団

| 出血リスク<br>待機的処置の種類 | Low Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | | Combined Total (N=204) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=128) n (%) | |
| 欠測値がない被験者 | 40 (100) | 67 (100) | 32 (100) | 57 (100) | 72 (100) | 124 (100) | 196 (100) |
| | | | | | | | |
| **低リスク** | **21 (52.5)** | **40 (59.7)** | **17 (53.1)** | **33 (57.9)** | **38 (52.8)** | **73 (58.9)** | **111 (56.6)** |
| 胸腔穿刺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 穿刺 | 0 | 0 | 2 (6.3) | 1 (1.8) | 2 (2.8) | 1 (0.8) | 3 (1.5) |
| 内視鏡検査 | 20 (50.0) | 38 (56.7) | 13 (40.6) | 24 (42.1) | 33 (45.8) | 62 (50.0) | 95 (48.5) |
| 生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 3 (7.5) | 3 (4.5) | 3 (9.4) | 6 (10.5) | 6 (8.3) | 9 (7.3) | 15 (7.7) |
| 生検を伴わない上部消化管内視鏡検査 | 11 (27.5) | 16 (23.9) | 8 (25.0) | 10 (17.5) | 19 (26.4) | 26 (21.0) | 45 (23.0) |
| 静脈瘤結紮を伴う上部消化管内視鏡検査 | 6 (15.0) | 12 (17.9) | 2 (6.3) | 8 (14.0) | 8 (11.1) | 20 (16.1) | 28 (14.3) |
| 静脈瘤結紮及び生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) |
| 静脈瘤硬化療法を伴う上部消化管内視鏡検査 | 0 | 6 (9.0) | 0 | 0 | 0 | 6 (4.8) | 6 (3.1) |
| 大腸内視鏡検査 | 1 (2.5) | 2 (3.0) | 2 (6.3) | 8 (14.0) | 3 (4.2) | 10 (8.1) | 13 (6.6) |
| ポリープ切除／生検を伴う大腸内視鏡検査 | 1 (2.5) | 0 | 1 (3.1) | 4 (7.0) | 2 (2.8) | 4 (3.2) | 6 (3.1) |
| ポリープ切除／生検を伴わない大腸内視鏡検査 | 0 | 2 (3.0) | 1 (3.1) | 4 (7.0) | 1 (1.4) | 6 (4.8) | 7 (3.6) |

| 出血リスク<br>待機的処置の種類 | Low Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | | Combined Total (N=204) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=128) n (%) | |
| **中リスク** | **9 (22.5)** | **11 (16.4)** | **9 (28.1)** | **9 (15.8)** | **18 (25.0)** | **20 (16.1)** | **38 (19.4)** |
| 肝生検 | 2 (5.0) | 3 (4.5) | 3 (9.4) | 5 (8.8) | 5 (6.9) | 8 (6.5) | 13 (6.6) |
| 生検を伴う気管支鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生検を伴わない気管支鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| エタノールアブレーション | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞癌の化学塞栓術 | 7 (17.5) | 8 (11.9) | 6 (18.8) | 4 (7.0) | 13 (18.1) | 12 (9.7) | 25 (12.8) |
| **高リスク** | **10 (25.0)** | **16 (23.9)** | **6 (18.8)** | **15 (26.3)** | **16 (22.2)** | **31 (25.0)** | **47 (24.0)** |
| 胆道インターベンション | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯科処置 | 4 (10.0) | 6 (9.0) | 4 (12.5) | 7 (12.3) | 8 (11.1) | 13 (10.5) | 21 (10.7) |
| 経頚静脈的肝内門脈体循環短絡術 | 2 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.8) | 0 | 2 (1.0) |
| 腹腔鏡インターベンション | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.5) |
| 腎瘻管留置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ラジオ波焼灼術 | 4 (10.0) | 7 (10.4) | 1 (3.1) | 7 (12.3) | 5 (6.9) | 14 (11.3) | 19 (9.7) |
| 腎生検 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管カテーテル挿入（肺高血圧症患者への右心カテーテル検査を含む） | 0 | 3 (4.5) | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.4) | 3 (2.4) | 4 (2.0) |

Percentages were based on the total number of subjects with nonmissing values in relevant treatment group.
HCC = hepatocellular carcinoma, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 8

表 2.7.4-43　311 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団（日本人部分集団）

| 出血リスク<br>待機的処置の種類 | Low Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | | Combined Total (N=50) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) | |
| 欠測値がない被験者 | 10 (100) | 21 (100) | 7 (100) | 12 (100) | 17 (100) | 33 (100) | 50 (100) |
| | | | | | | | |
| **低リスク** | **2 (20.0)** | **7 (33.3)** | **1 (14.3)** | **3 (25.0)** | **3 (17.6)** | **10 (30.3)** | **13 (26.0)** |
| 胸腔穿刺 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内視鏡検査 | 2 (20.0) | 7 (33.3) | 1 (14.3) | 2 (16.7) | 3 (17.6) | 9 (27.3) | 12 (24.0) |
| 生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 1 (10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 0 | 1 (2.0) |
| 生検を伴わない上部消化管内視鏡検査 | 1 (10.0) | 0 | 1 (14.3) | 1 (8.3) | 2 (11.8) | 1 (3.0) | 3 (6.0) |
| 静脈瘤結紮を伴う上部消化管内視鏡検査 | 0 | 2 (9.5) | 0 | 1 (8.3) | 0 | 3 (9.1) | 3 (6.0) |
| 静脈瘤硬化療法を伴う上部消化管内視鏡検査 | 0 | 5 (23.8) | 0 | 0 | 0 | 5 (15.2) | 5 (10.0) |
| 大腸内視鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 1 (3.0) | 1 (2.0) |
| ポリープ切除／生検を伴う大腸内視鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 0 | 1 (3.0) | 1 (2.0) |
| **中リスク** | **4 (40.0)** | **4 (19.0)** | **4 (57.1)** | **3 (25.0)** | **8 (47.1)** | **7 (21.2)** | **15 ( 30.0)** |
| 生検を伴う気管支鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生検を伴わない気管支鏡検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| エタノールアブレーション | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝細胞癌の化学塞栓術 | 4 (40.0) | 4 (19.0) | 4 (57.1) | 3 (25.0) | 8 (47.1) | 7 (21.2) | 15 (30.0) |

| 出血リスク<br>待機的処置の種類 | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Combined Total (N=50) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) | |
| **高リスク** | **4 (40.0)** | **10 (47.6)** | **2 (28.6)** | **6 (50.0)** | **6 (35.3)** | **16 (48.5)** | **22 (44.0)** |
| 胆道インターベンション | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯科処置 | 0 | 1 (4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 1 (2.0) |
| 腎瘻管留置 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ラジオ波焼灼術 | 4 (40.0) | 7 (33.3) | 1 (14.3) | 6 (50.0) | 5 (29.4) | 13 (39.4) | 18 (36.0) |
| 腎生検 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管カテーテル挿入（肺高血圧症患者への右心カテーテル検査を含む） | 0 | 2 (9.5) | 1 (14.3) | 0 | 1 (5.9) | 2 (6.1) | 3 (6.0) |

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.
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.1.4.1.3

### 2.7.4.2.3.2.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

予定された待機的外科的処置は、内視鏡検査が併合プラセボ群 12 名（32.4%）及び併合アバトロンボパグ群 22 名（23.7%）、歯科処置が 4 名（10.8%）及び 4 名（4.3%）、穿刺が 2 名（5.4%）及び 4 名（4.3%）、肝生検が 2 名（5.4%）及び 1 名（1.1%）、臍ヘルニア修復が併合アバトロンボパグ群の 1 名（1.1%）で予定された。最も多かったのは「その他」（大半は、種々の内視鏡検査／大腸内視鏡検査）であり、併合プラセボ群の 17 名（45.9%）及び併合アバトロンボパグ群での 60 名（64.5%）で予定された。

**表 2.7.4-44　202 試験：予定された待機的外科的処置の種類－ランダム割付け被験者（コホート A と B の併合）**

| Category | Combined Cohorts A and B | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=37) | Avatrombopag Total (N=93) |
| 予定された待機的外科的処置の種類、n（%） | | |
| 歯科処置 | 4 (10.8) | 4 (4.3) |
| 肝生検 | 2 (5.4) | 1 (1.1) |
| 血管カテーテル挿入 | 0 | 0 |
| 穿刺 | 2 (5.4) | 4 (4.3) |
| 内視鏡検査 | 12 (32.4) | 22 (23.7) |
| 気管支鏡検査 | 0 | 0 |
| TIPS | 0 | 0 |
| 臍ヘルニア修復 | 0 | 1 (1.1) |
| 胸膜穿刺／胸膜生検 | 0 | 0 |
| その他 [a] | 17 (45.9) | 60 (64.5) |

a) Procedures within the “Other” category include the following: colonoscopy, colonoscopy with polypectomy/polyp removal, esophagogastroduodenoscopy (EGD), EGD with banding, endoscopy with possible esophageal banding, periodontal scaling and root planing, endoscopy with banding, colonoscopy and endoscopy, transcatheter arterial chemoembolization, right heart catheterization, radiofrequency ablation, upper GI endoscopy, and chemoembolization.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 8

#### (2)　204 試験

出血リスクが高い待機的処置を受けた被験者はいなかった。低リスク（例：内視鏡検査、大腸内視鏡検査）又は中リスク（例：肝細胞癌の焼灼術、化学塞栓術）の待機的処置の種類は、プラセボ群と併合アバトロンボパグ群で類似していた。

表 2.7.4-45　204 試験：出血リスク別待機的処置の種類の概要－最大の解析対象集団

| Bleeding risk<br>Elective Procedure Type | Placebo (N=11) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) n (%) | 40 mg (N=11) n (%) | 60 mg (N=10) n (%) | Total (N=28) n (%) |
| **低リスク** | **2 (18.2)** | **2 (28.6)** | **5 (45.5)** | **0 (0.0)** | **7 (25.0)** |
| 内視鏡検査 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 6 (21.4) |
| 生検を伴わない上部消化管内視鏡検査 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 4 (14.3) |
| 静脈瘤結紮を伴う上部消化管内視鏡検査 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| 大腸内視鏡検査 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| ポリープ切除／生検を伴う大腸内視鏡検査 | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| ポリープ切除／生検を伴わない大腸内視鏡検査 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| **中リスク** | **5 (45.5)** | **3 (42.9)** | **2 (18.2)** | **2 (20.0)** | **7 (25.0)** |
| 肝細胞癌のアブレーション治療 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| ラジオ波焼灼術 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| 肝細胞癌の化学塞栓術 | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 5 (17.9) |
| **高リスク** | **0 (0.0)** | **0 (0.0)** | **0 (0.0)** | **0 (0.0)** | **0 (0.0)** |
| **実施せず** | **4 (36.4)** | **2 (28.6)** | **4 (36.4)** | **8 (80.0)** | **14 (50.0)** |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 14

### 2.7.4.2.3.2.3　統合解析

#### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

Group A-1 の被験者は、ベースラインの血小板数で分けた 2 つのコホート、並びにアバトロンボパグ群及びプラセボ群の全体を通して、出血リスクが低いものから高いものまで広範な種類の待機的処置を受けた。待機的処置の出血リスクは全体では低リスクが過半数［60.8%（248/408 名）］を占め、中リスクが 17.2%（70/408 名）、高リスクが 22.1%（90/408 名）であった（表 2.7.4-46）。出血リスクのカテゴリーごとの被験者の割合は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群とでおおむね類似しており、被験者の少ないものではある程度のばらつきが認められたが、解析全体に影響を及ぼすものではなかった。低リスクは併合アバトロンボパグ群 61.4%（162/264 名）及び併合プラセボ群 59.7%（86/144 名）、中リスクは 15.5%（41/264 名）及び 20.1%（29/144 名）、高リスクは 23.1%（61/264 名）及び 20.1%（29/144 名）であった。

低リスクの割合は、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 群とプラセボ群とでおおむね同程度で［それぞれ 63.8%（97/152 名）及び 60.0%（48/80 名）］、血小板数が高いコホートでもアバトロンボパグ 40 mg 群とプラセボ群でおおむね同程度であった［それぞれ 58.0%（65/112 名）及び 59.4%（38/64 名）］。

中リスクの割合は、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 13.8%（21/152 名）、プラセボ群 21.3%（17/80 名）で、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 17.9%（20/112 名）とプラセボ群 18.8%（12/64 名）で同程度あった。

高リスクの割合は、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群 22.4%（34/152 名）及びプラセボ群 18.8%（15/80 名）、高いコホートでは 24.1%（27/112 名）及び 21.9%（14/64 名）で、同程度であった。

アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群を比較すると、出血リスクそれぞれの割合はおおむね同程度であり、低リスクは 63.8%（97/152 名）及び 58.0%（65/112 名）、中リスクは 13.8%（21/152 名）及び 17.9%（20/112 名）、高リスクは 22.4%（34/152 名）及び 24.1%（27/112 名）であった。

**日本人部分集団**

全体的に日本人被験者での待機的処置の出血リスクは全体集団より高く、低リスクは 26.0%（13/50 名）、中リスクは 30.0%（15/50 名）、高リスクは 44.0%（22/50 名）であった（表 2.7.4-43）。特に、高リスクに分類されるラジオ波焼灼術を受けた被験者の割合は高く、併合アバトロンボパグ群 39.4%（13/33 名）、併合プラセボ群 29.4%（5/17 名）であった。

表 2.7.4-46　Group A-1：出血リスク別待機的処置の種類の概要（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団

| Bleeding Risk Scheduled Procedure Type | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=430) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) | |
| **低リスク** | **48 (60.0)** | **97 (63.8)** | **38 (59.4)** | **65 (58.0)** | **86 (59.7)** | **162 (61.4)** | **248 (60.8)** |
| 穿刺 | 0 | 2 (1.3) | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 2 (1.4) | 3 (1.1) | 5 (1.2) |
| 内視鏡検査 | 43 (53.8) | 83 (54.6) | 32 (50.0) | 54 (48.2) | 75 (52.1) | 137 (51.9) | 212 (52.0) |
| 生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 7 (8.8) | 15 (9.9) | 8 (12.5) | 12 (10.7) | 15 (10.4) | 27 (10.2) | 42 (10.3) |
| 生検を伴わない上部消化管内視鏡検査 | 16 (20.0) | 24 (15.8) | 14 (21.9) | 22 (19.6) | 30 (20.8) | 46 (17.4) | 76 (18.6) |
| 静脈瘤結紮を伴う上部消化管内視鏡検査 | 17 (21.3) | 30 (19.7) | 9 (14.1) | 20 (17.9) | 26 (18.1) | 50 (18.9) | 76 (18.6) |
| 静脈瘤結紮及び生検を伴う上部消化管内視鏡検査 | 2 (2.5) | 8 (5.3) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 8 (3.0) | 10 (2.5) |
| 静脈瘤硬化療法を伴う上部消化管内視鏡検査 | 1 (1.3) | 6 (3.9) | 1 (1.6) | 0 | 2 (1.4) | 6 (2.3) | 8 (2.0) |
| 大腸内視鏡検査 | 5 (6.3) | 12 (7.9) | 4 (6.3) | 10 (8.9) | 9 (6.3) | 22 (8.3) | 31 (7.6) |
| ポリープ切除／生検を伴う大腸内視鏡検査 | 5 (6.3) | 4 (2.6) | 3 (4.7) | 6 (5.4) | 8 (5.6) | 10 (3.8) | 18 (4.4) |
| ポリープ切除／生検を伴わない大腸内視鏡検査 | 0 | 8 (5.3) | 1 (1.6) | 4 (3.6) | 1 (0.7) | 12 (4.5) | 13 (3.2) |

| Bleeding Risk Scheduled Procedure Type | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=430) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) | |
| **中リスク** | **17 (21.3)** | **21 (13.8)** | **12 (18.8)** | **20 (17.9)** | **29 (20.1)** | **41 (15.5)** | **70 (17.2)** |
| 肝生検 | 3 (3.8) | 3 (2.0) | 3 (4.7) | 7 (6.3) | 6 (4.2) | 10 (3.8) | 16 (3.9) |
| エタノールアブレーション | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.8) | 2 (0.5) |
| 肝細胞癌の化学塞栓術 | 14 (17.5) | 17 (11.2) | 9 (14.1) | 12 (10.7) | 23 (16.0) | 29 (11.0) | 52 (12.7) |
| **高リスク** | **15 (18.8)** | **34 (22.4)** | **14 (21.9)** | **27 (24.1)** | **29 (20.1)** | **61 (23.1)** | **90 (22.1)** |
| 歯科処置 | 5 (6.3) | 13 (8.6) | 8 (12.5) | 13 (11.6) | 13 (9.0) | 26 (9.8) | 39 (9.6) |
| 経頚静脈的肝内門脈体循環短絡術 | 3 (3.8) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.1) | 0 | 3 (0.7) |
| 腹腔鏡インターベンション | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) | 1 (0.2) |
| ラジオ波焼灼術 | 5 (6.3) | 13 (8.6) | 3 (4.7) | 11 (9.8) | 8 (5.6) | 24 (9.1) | 32 (7.8) |
| 血管カテーテル挿入（肺高血圧症患者への右心カテーテル検査を含む） | 2 (2.5) | 8 (5.3) | 3 (4.7) | 2 (1.8) | 5 (3.5) | 10 (3.8) | 15 (3.7) |
| **不明** | **11** | **7** | **1** | **3** | **12** | **10** | **22** |

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

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

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

N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.

Source:　Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.1.3.3.1.

(2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

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

### 2.7.4.2.3.3　併用薬－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.3.3.1　主要な試験

(1)　310 試験

試験期間中に何らかの薬剤が併用された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［98.0%（144/147 名）］と併合プラセボ群［100%（80/80 名）］で同程度であった（表 2.7.4-47）。併用薬の大半は解剖治療化学分類の薬理学サブグループで「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」、「ベータ遮断薬」及び「カリウム保持性利尿剤」であった。

表 2.7.4-47　310 試験：いずれかの群で 15%以上の被験者に投与された併用薬－安全性解析対象集団

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| Subjects who took at least one medication | 48 (100) | 87 (97.8) | 32 (100) | 57 (98.3) | 80 (100) | 144 (98.0) |
| | | | | | | |
| Intestinal AntiInfectives | 4 (8.3) | 14 (15.7) | 2 (6.3) | 7 (12.1) | 6 (7.5) | 21 (14.3) |
| Rifaximin | 3 (6.3) | 14 (15.7) | 2 (6.3) | 6 (10.3) | 5 (6.3) | 20 (13.6) |
| Bile Therapy | 7 (14.6) | 14 (15.7) | 7 (21.9) | 11 (19.0) | 14 (17.5) | 25 (17.0) |
| Ursodeoxycholic acid | 6 (12.5) | 14 (15.7) | 7 (21.9) | 11 (19.0) | 13 (16.3) | 25 (17.0) |
| Liver Therapy, Lipotropics | 13 (27.1) | 23 (25.8) | 9 (28.1) | 20 (34.5) | 22 (27.5) | 43 (29.3) |
| Lactulose | 9 (18.8) | 14 (15.7) | 4 (12.5) | 11 (19.0) | 13 (16.3) | 25 (17.0) |
| Silybum marianum | 2 (4.2) | 5 (5.6) | 1 (3.1) | 9 (15.5) | 3 (3.8) | 14 (9.5) |
| Drugs For Peptic Ulcer and Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD) | 25 (52.1) | 49 (55.1) | 19 (59.4) | 34 (58.6) | 44 (55.0) | 83 (56.5) |
| Lansoprazole | 4 (8.3) | 2 (2.2) | 5 (15.6) | 5 (8.6) | 9 (11.3) | 7 (4.8) |
| Omeprazole | 3 (6.3) | 18 (20.2) | 3 (9.4) | 7 (12.1) | 6 (7.5) | 25 (17.0) |
| Pantoprazole | 14 (29.2) | 14 (15.7) | 12 (37.5) | 14 (24.1) | 26 (32.5) | 28 (19.0) |
| Belladonna and Derivatives, Plain | 3 (6.3) | 9 (10.1) | 6 (18.8) | 6 (10.3) | 9 (11.3) | 15 (10.2) |
| Drugs for Functional Gastrointestinal Disorders | 4 (8.3) | 13 (14.6) | 7 (21.9) | 6 (10.3) | 11 (13.8) | 19 (12.9) |
| Propulsives | 7 (14.6) | 11 (12.4) | 3 (9.4) | 14 (24.1) | 10 (12.5) | 25 (17.0) |
| Blood Glucose Lowering Drugs, Excluding Insulins | 4 (8.3) | 17 (19.1) | 5 (15.6) | 10 (17.2) | 9 (11.3) | 27 (18.4) |
| Insulins and Analogues | 9 (18.8) | 16 (18.0) | 4 (12.5) | 9 (15.5) | 13 (16.3) | 25 (17.0) |
| Other Beta-Lactam Antibacterials | 5 (10.4) | 11 (12.4) | 3 (9.4) | 9 (15.5) | 8 (10.0) | 20 (13.6) |
| Direct Acting Antivirals | 11 (22.9) | 18 (20.2) | 8 (25.0) | 15 (25.9) | 19 (23.8) | 33 (22.4) |
| IV Solution Additives | 7 (14.6) | 8 (9.0) | 3 (9.4) | 12 (20.7) | 10 (12.5) | 20 (13.6) |
| IV Solutions | 9 (18.8) | 16 (18.0) | 4 (12.5) | 11 (19.0) | 13 (16.3) | 27 (18.4) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| Beta Blocking Agents | 23 (47.9) | 45 (50.6) | 15 (46.9) | 21 (36.2) | 38 (47.5) | 66 (44.9) |
| Propranolol | 16 (33.3) | 28 (31.5) | 10 (31.3) | 16 (27.6) | 26 (32.5) | 44 (29.9) |
| High-Ceiling Diuretics | 18 (37.5) | 29 (32.6) | 13 (40.6) | 30 (51.7) | 31 (38.8) | 59 (40.1) |
| Furosemide | 16 (33.3) | 26 (29.2) | 12 (37.5) | 27 (46.6) | 28 (35.0) | 53 (36.1) |
| Potassium-Sparing Agents | 19 (39.6) | 37 (41.6) | 11 (34.4) | 29 (50.0) | 30 (37.5) | 66 (44.9) |
| Spironolactone | 18 (37.5) | 29 (32.6) | 11 (34.4) | 22 (37.9) | 29 (36.3) | 51 (34.7) |
| Opioids | 13 (27.1) | 24 (27.0) | 12 (37.5) | 17 (29.3) | 25 (31.3) | 41 (27.9) |
| Other Analgesics and Antipyretics | 16 (33.3) | 21 (23.6) | 8 (25.0) | 12 (20.7) | 24 (30.0) | 33 (22.4) |
| Paracetamol | 10 (20.8) | 15 (16.9) | 6 (18.8) | 6 (10.3) | 16 (20.0) | 21 (14.3) |
| Anesthetics, general | 13 (27.1) | 36 (40.4) | 10 (31.3) | 14 (24.1) | 23 (28.8) | 50 (34.0) |
| Fentanyl | 8 (16.7) | 17 (19.1) | 3 (9.4) | 10 (17.2) | 11 (13.8) | 27 (18.4) |
| Propofol | 6 (12.5) | 21 (23.6) | 6 (18.8) | 6 (10.3) | 12 (15.0) | 27 (18.4) |
| Anesthetics, Local | 7 (14.6) | 21 (23.6) | 9 (28.1) | 14 (24.1) | 16 (20.0) | 35 (23.8) |
| Lidocaine | 6 (12.5) | 17 (19.1) | 7 (21.9) | 14 (24.1) | 13 (16.3) | 31 (21.1) |
| Hypnotics And Sedatives | 8 (16.7) | 26 (29.2) | 10 (31.3) | 15 (25.9) | 18 (22.5) | 41 (27.9) |
| Midazolam | 8 (16.7) | 20 (22.5) | 10 (31.3) | 12 (20.7) | 18 (22.5) | 32 (21.8) |
| Antihistamines For Systemic Use | 10 (20.8) | 12 (13.5) | 3 (9.4) | 5 (8.6) | 13 (16.3) | 17 (11.6) |
| Corticosteroids for Systemic Use, Plain | 8 (16.7) | 5 (5.6) | 1 (3.1) | 4 (6.9) | 9 (11.3) | 9 (6.1) |

Subjects with 2 or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.
Concomitant medications include medications that either (1) started before first dose of study drug and were continuing at the time of first dose of study drug, or (2) started on or after first dose of study drug and up to 30 days after last dose of study drug.
WHO Drug Dictionary Version WHODDMAR16_B2
N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in individual group
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 9

### (2)　311 試験

試験期間中に何らかの薬剤が併用された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［99.2%（126/127 名）］と併合プラセボ群［100%（76/76 名）］で同程度であった（表 2.7.4-48）。併用薬の大半は、解剖治療化学分類の薬理学サブグループで「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」及び「カリウム保持性利尿薬」であった。

#### 日本人部分集団

試験期間中に日本人被験者全員に何らかの薬剤が併用された（表 2.7.4-162）。日本人部分集団と全体集団とで併用薬に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-48　311 試験：いずれかの群で 15%以上の被験者に投与された併用薬－安全性解析対象集団

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=43)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=70)<br>n (%) | Placebo<br>(N=33)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=57)<br>n (%) | Placebo<br>(N=76)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=127)<br>n (%) |
| Subjects who took at least one medication | 43 (100) | 69 ( 98.6) | 33 (100) | 57 (100) | 76 (100) | 126 ( 99.2) |
| | | | | | | |
| Intestinal antiinfectives | 7 (16.3) | 13 (8.6) | 6 (18.2) | 7 (12.3) | 13 (17.1) | 20 (15.7) |
| Rifaximin | 6 (14.0) | 12 (17.1) | 5 (15.2) | 6 (10.5) | 11 (14.5) | 18 (14.2) |
| Antiemetics and antinauseants | 8 (18.6) | 7 (10.0) | 3 (9.1) | 2 (3.5) | 11 (14.5) | 9 (7.1) |
| Bile therapy | 10 (23.3) | 24 (34.3) | 11 (33.3) | 16 (28.1) | 21 (27.6) | 40 (31.5) |
| Ursodeoxycholic acid | 10 (23.3) | 24 (34.3) | 11 (33.3) | 16 (28.1) | 21 (27.6) | 40 (31.5) |
| Liver therapy, lipotropics | 15 (34.9) | 27 (38.6) | 12 (36.4) | 15 (26.3) | 27 (35.5) | 42 (33.1) |
| Lactulose | 7 (16.3) | 12 (17.1) | 3 (9.1) | 5 (8.8) | 10 (13.2) | 17 (13.4) |
| Silybum marianum | 3 (7.0) | 1 (1.4) | 5 (15.2) | 4 (7.0) | 8 (10.5) | 5 (3.9) |
| Drugs for peptic ulcer and GORD | 25 (58.1) | 45 (64.3) | 21 (63.6) | 31 (54.4) | 46 (60.5) | 76 (59.8) |
| Omeprazole | 6 (14.0) | 18 (25.7) | 7 (21.2) | 13 (22.8) | 13 (17.1) | 31 (24.4) |
| Pantoprazole | 7 (16.3) | 9 (12.9) | 8 (24.2) | 4 (7.0) | 15 (19.7) | 13 (10.2) |
| Drugs for constipation | 6 (14.0) | 7 (10.0) | 6 (18.2) | 13 (22.8) | 12 (15.8) | 20 (15.7) |
| Blood glucose lowering drugs, excl. insulins | 12 (27.9) | 13 (18.6) | 4 (12.1) | 6 (10.5) | 16 (21.1) | 19 (15.0) |
| Insulins and analogues | 5 (11.6) | 14 (20.0) | 5 (15.2) | 7 (12.3) | 10 (13.2) | 21 (16.5) |
| Other alimentary tract and metabolism products | 7 (16.3) | 13 (18.6) | 6 (18.2) | 9 (15.8) | 13 (17.1) | 22 (17.3) |
| Amino acids nos | 4 (9.3) | 11 (15.7) | 4 (12.1) | 6 (10.5) | 8 (10.5) | 17 (13.4) |
| Other beta-lactam antibacterials | 5 (11.6) | 17 (24.3) | 6 (18.2) | 9 (15.8) | 11 (14.5) | 26 (20.5) |
| Direct acting antivirals | 5 (11.6) | 7 (10.0) | 5 (15.2) | 5 (8.8) | 10 (13.2) | 12 (9.4) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=43)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=70)<br>n (%) | Placebo<br>(N=33)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=57)<br>n (%) | Placebo<br>(N=76)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=127)<br>n (%) |
| Vitamin K and other hemostatics | 6 (14.0) | 7 (10.0) | 5 (15.2) | 6 (10.5) | 11 (14.5) | 13 (10.2) |
| IV solutions | 9 (20.9) | 20 (28.6) | 6 (18.2) | 10 (17.5) | 15 (19.7) | 30 (23.6) |
| Beta blocking agents | 22 (51.2) | 25 (35.7) | 12 (36.4) | 24 (42.1) | 34 (44.7) | 49 (38.6) |
| Carvedilol | 3 (7.0) | 5 (7.1) | 5 (15.2) | 4 (7.0) | 8 (10.5) | 9 (7.1) |
| Propranolol | 17 (39.5) | 19 (27.1) | 5 (15.2) | 16 (28.1) | 22 (28.9) | 35 (27.6) |
| High-ceiling diuretics | 16 (37.2) | 28 (40.0) | 14 (42.4) | 26 (45.6) | 30 (39.5) | 54 (42.5) |
| Furosemide | 16 (37.2) | 26 (37.1) | 14 (42.4) | 26 (45.6) | 30 (39.5) | 52 (40.9) |
| Potassium-sparing agents | 19 (44.2) | 32 (45.7) | 17 (51.5) | 32 (56.1) | 36 (47.4) | 64 (50.4) |
| Spironolactone | 18 (41.9) | 30 (42.9) | 15 (45.5) | 30 (52.6) | 33 (43.4) | 60 (47.2) |
| Antiinflammatory and antirheumatic products, non-steroids | 3 (7.0) | 8 (11.4) | 6 (18.2) | 6 (10.5) | 9 (11.8) | 14 (11.0) |
| Opioids | 16 (37.2) | 28 (40.0) | 10 (30.3) | 16 (28.1) | 26 (34.2) | 44 (34.6) |
| Pentazocine | 7 (16.3) | 19 (27.1) | 2 (6.1) | 9 (15.8) | 9 (11.8) | 28 (22.0) |
| Other analgesics and antipyretics | 10 (23.3) | 18 (25.7) | 6 (18.2) | 11 (19.3) | 16 (21.1) | 29 (22.8) |
| Paracetamol | 7 (16.3) | 15 (21.4) | 6 (18.2) | 9 (15.8) | 13 (17.1) | 24 (18.9) |
| Anesthetics, general | 14 (32.6) | 24 (34.3) | 6 (18.2) | 18 (31.6) | 20 (26.3) | 42 (33.1) |
| Fentanyl | 9 (20.9) | 17 (24.3) | 3 (9.1) | 9 (15.8) | 12 (15.8) | 26 (20.5) |
| Propofol | 8 (18.6) | 12 (17.1) | 4 (12.1) | 12 (21.1) | 12 (15.8) | 24 (18.9) |
| Anesthetics, local | 14 (32.6) | 26 (37.1) | 12 (36.4) | 18 (31.6) | 26 (34.2) | 44 (34.6) |
| Lidocaine | 11 (25.6) | 24 (34.3) | 8 (24.2) | 13 (22.8) | 19 (25.0) | 37 (29.1) |
| Anxiolytics | 11 (25.6) | 20 (28.6) | 7 (21.2) | 8 (14.0) | 18 (23.7) | 28 (22.0) |
| Hydroxyzine | 8 (18.6) | 12 (17.1) | 2 (6.1) | 6 (10.5) | 10 (13.2) | 18 (14.2) |
| Hypnotics and sedatives | 12 (27.9) | 33 (47.1) | 9 (27.3) | 21 (36.8) | 21 (27.6) | 54 (42.5) |
| Midazolam | 12 (27.9) | 23 (32.9) | 8 (24.2) | 17 (29.8) | 20 (26.3) | 40 (31.5) |
| Antihistamines for systemic use | 4 (9.3) | 12 (17.1) | 5 (15.2) | 3 (5.3) | 9 (11.8) | 15 (11.8) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=43)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=70)<br>n (%) | Placebo<br>(N=33)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=57)<br>n (%) | Placebo<br>(N=76)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=127)<br>n (%) |
| Corticosteroids for systemic use, plain | 5 (11.6) | 7 (10.0) | 7 (21.2) | 4 (7.0) | 12 (15.8) | 11 (8.7) |
| Hydrocortisone | 1 (2.3) | 3 (4.3) | 5 (15.2) | 1 (1.8) | 6 (7.9) | 4 (3.1) |
| X-ray contrast media, iodinated | 8 (18.6) | 19 (27.1) | 4 (12.1) | 7 (12.3) | 12 (15.8) | 26 (20.5) |
| Iopamidol | 5 (11.6) | 11 (15.7) | 1 (3.0) | 3 (5.3) | 6 (7.9) | 14 (11.0) |

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

Subjects with 2 or more medications within a class level and drug name were counted only once within that class level and drug name.

Concomitant medications include medications that either (1) started before first dose of study drug and were continuing at the time of first dose of study drug, or (2) started on or after first dose of study drug and up to 30 days after last dose of study drug.

WHO Drug Dictionary Version WHODDMAR16_B2

GORD = gastro-oesophageal reflux disease, IV = intravenous, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, nos = not otherwise specified, PT = preferred term, WHO = World Health Organization.

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 9

#### 2.7.4.2.3.3.2 補助的な試験

(1) 202 試験

併用薬は、コホート A、コホート B、及びコホート A と B の併合で同様であった。使用頻度が高かった併用薬は、解剖治療化学分類法の解剖学的部位グループで「消化管と代謝作用」［併合プラセボ群 35 名（94.6%）及び併合アバトロンボパグ群 85 名（91.4%)］、「全身用抗感染薬」［17 名（45.9%）及び 46 名（49.5%)］、「血液と造血器官」［13 名（35.1%）及び 38 名（40.9%)］、「循環器系」［32 名（86.5%）及び 85 名（91.4%)］、「神経系［」36 名（97.3%）及び 91 名（97.8%)］、「呼吸器系」［15 名（40.5%）及び 23 名（24.7%)］、並びに「その他」［7 名（18.9%）及び 21 名（22.6%)］であった。併用薬の投与目的は、主に原疾患や合併症の治療、待機的外科的処置の前処置や待機的外科的処置との併用であった。

**表 2.7.4-49 202 試験：いずれかの群で 10%以上に投与された併用薬－安全性解析対象集団（コホート A と B の併合）**

| Anatomical Class<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Combined Cohorts A and B | |
|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=37)<br>n (%) | Avatrombopag Total<br>(N=93)<br>n (%) |
| Subjects who took at least one medication | 37 (100) | 93 (100) |
| | | |
| Alimentary tract and metabolism | 35 (94.6) | 85 (91.4) |
| Calcium | 4 (10.8) | 6 (6.5) |
| Esomeprazole | 4 (10.8) | 12 (12.9) |
| Omeprazole | 14 (37.8) | 30 (32.3) |
| Ondansetron | 6 (16.2) | 16 (17.2) |
| Pantoprazole | 3 (8.1) | 12 (12.9) |
| Insulin aspart (fast-acting) | 4 (10.8) | 4 (4.3) |
| Insulin glargine | 5 (13.5) | 5 (5.4) |
| Rifaximin | 12 (32.4) | 19 (20.4) |
| Lactulose | 18 (48.6) | 48 (51.6) |
| Zinc | 5 (13.5) | 10 (10.8) |
| Multivitamin | 5 (13.5) | 23 (24.7) |
| Potassium | 7 (18.9) | 12 (12.9) |
| Vitamin D (not otherwise specified) | 4 (10.8) | 8 (8.6) |
| Anti-infectives for Systemic Use | 17 (45.9) | 46 (49.5) |
| Blood and Blood-forming Organs | 13 (35.1) | 38 (40.9) |
| Sodium chloride | 4 (10.8) | 6 (6.5) |
| Folic acid | 2 (5.4) | 13 (14.0) |
| Cardiovascular System | 32 (86.5) | 85 (91.4) |
| Nadolol | 7 (18.9) | 22 (23.7) |
| Propanolol | 8 (21.6) | 24 (25.8) |
| Furosemide | 22 (59.5) | 59 (63.4) |
| Spironolactone | 21 (56.8) | 59 (63.4) |
| Nervous System | 36 (97.3) | 91 (97.8) |
| Fentanyl | 18 (48.6) | 48 (51.6) |
| Propofol | 4 (10.8) | 17 (18.3) |
| Lidocaine | 8 (21.6) | 15 (16.1) |

| Anatomical Class<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Combined Cohorts A and B | |
|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=37)<br>n (%) | Avatrombopag Total<br>(N=93)<br>n (%) |
| Alprazolam | 4 (10.8) | 5 (5.4) |
| Midazolam | 26 (70.3) | 62 (66.7) |
| Zolpidem | 3 (8.1) | 12 (12.9) |
| Hydromorphone | 4 (10.8) | 10 (10.8) |
| Oxycodone | 5 (13.5) | 13 (14.0) |
| Vicodin | 5 (13.5) | 10 (10.8) |
| Tramadol | 5 (13.5) | 9 (9.7) |
| Pethidine | 5 (13.5) | 14 (15.1) |
| Paracetamol | 8 (21.6) | 17 (18.3) |
| Respiratory System | 15 (40.5) | 23 (24.7) |
| Salbutamol | 5 (13.5) | 7 (7.5) |
| Various | 7 (18.9) | 21 (22.6) |
| Silybum marianum | 1 (2.7) | 10 (10.8) |

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
Subjects with two or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.
Concomitant medications include medications that either 1) started before first dose of study drug and were continuing at the time of first dose of study drug, or 2) started on or after first dose of study drug, up to and including 30 days after last dose of study drug.
WHO = World Health Organization.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 9

### (2)　204 試験

プラセボ群又は併合アバトロンボパグ群のいずれかで 10%以上に使用された併用薬を表 2.7.4-50 に示す。プラセボ群及び各アバトロンボパグ群で使用された併用薬は類似していた。

使用頻度が高かった併用薬は、解剖治療化学分類の解剖学的部位グループで「消化管と代謝作用」［プラセボ群 11 名（100.0%）及び併合アバトロンボパグ群 28 名（100.0%）］、「神経系」［9 名（81.8%）及び 20 名（71.4%）］、「循環器系」［9 名（81.8%）及び 20 名（71.4%）］、「血液と造血器官」［7 名（63.6%）及び 17 名（60.7%）］、並びにその他［7 名（63.6%）及び 14 名（50.0%）］であった。

待機的処置関連の併用薬で多く使用されたのは、解剖治療化学分類の解剖学的部位グループで「神経系」［プラセボ群 7 名（63.6%）及び併合アバトロンボパグ群 13 名（46.4%）］、「血液と造血器官」［6 名（54.5%）及び 11 名（39.3%）］、「消化管と代謝作用」［6 名（54.5%）及び 10 名（35.7%）］であった。

表 2.7.4-50　204 試験：プラセボ群又は併合アバトロンボパグ群のいずれかで 10%以上に投与された併用薬－安全性解析対象集団

| Anatomical Class<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Placebo (N=11) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) n (%) | 40 mg (N=11) n (%) | 60 mg (N=10) n (%) | Total (N=28) n (%) |
| Subjects who took at least 1 medication | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) |
| | | | | | |
| Alimentary tract and metabolism | 11 (100.0) | 7 (100.0) | 11 (100.0) | 10 (100.0) | 28 (100.0) |
| Granisetron | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 2 (20.0) | 3 (10.7) |
| Ursodeoxycholic acid | 10 (90.9) | 4 (57.1) | 5 (45.5) | 8 (80.0) | 17 (60.7) |
| Asphagen | 3 (27.3) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 4 (40.0) | 6 (21.4) |
| Strong neo-minophagen C | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |
| Famotidine | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 2 (20.0) | 4 (14.3) |
| Rebamipide | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| Lansoprazole | 3 (27.3) | 3 (42.9) | 1 (9.1) | 2 (20.0) | 6 (21.4) |
| Omeprazole | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |
| Rabeprazole | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 5 (17.9) |
| Sennoside A+B | 4 (36.4) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| Glycerol | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Hyoscine | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| Atropine | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 1 (3.6) |
| Dimethicone | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 5 (17.9) |
| Sitagliptin | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 6 (21.4) |
| Glimepiride | 2 (18.2) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 6 (21.4) |
| Amino acids NOS | 4 (36.4) | 4 (57.1) | 8 (72.7) | 5 (50.0) | 17 (60.7) |
| Antiinfectives for systemic use | 5 (45.5) | 3 (42.9) | 5 (45.5) | 3 (30.0) | 11 (39.3) |
| Cefazolin | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| Entecavir | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| Antineoplastic and immunomodulating agents | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 5 (17.9) |
| Epirubicin | 3 (27.3) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| Blood and blood forming organs | 7 (63.6) | 6 (85.7) | 5 (45.5) | 6 (60.0) | 17 (60.7) |
| Carbazochrome | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| Carbohydrates NOS w/potassium chloride/sodium | 5 (45.5) | 3 (42.9) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 6 (21.4) |
| Solacet F | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 3 (10.7) |
| Lactec | 3 (27.3) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| Cardiovascular system | 9 (81.8) | 6 (85.7) | 8 (72.7) | 6 (60.0) | 20 (71.4) |
| Olmesartan | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| Alprostadil | 3 (27.3) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| Spironolactone | 4 (36.4) | 4 (57.1) | 2 (18.2) | 3 (30.0) | 9 (32.1) |
| Furosemide | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 5 (17.9) |
| Musculo-skeletal system | 4 (36.4) | 1 (14.3) | 3 (27.3) | 4 (40.0) | 8 (28.6) |
| Shakuyakukanzoto | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 3 (30.0) | 5 (17.9) |
| Flurbiprofen | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |

| Anatomical Class<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Placebo<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg<br>(N=7)<br>n (%) | 40 mg<br>(N=11)<br>n (%) | 60 mg<br>(N=10)<br>n (%) | Total<br>(N=28)<br>n (%) |
| Nervous system | 9 (81.8) | 5 (71.4) | 6 (54.5) | 9 (90.0) | 20 (71.4) |
| Paracetamol | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 2 (20.0) | 5 (17.9) |
| Pentazocine | 2 (18.2) | 3 (42.9) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 6 (21.4) |
| Lidocaine | 7 (63.6) | 4 (57.1) | 6 (54.5) | 1 (10.0) | 11 (39.3) |
| Diazepam | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |
| Midazolam | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |
| Hydroxyzine | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| Various | 7 (63.6) | 5 (71.4) | 5 (45.5) | 4 (40.0) | 14 (50.0) |
| Ethiodized oil | 3 (27.3) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 5 (17.9) |
| Gadoxetic acid | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| Iopamidol | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 5 (17.9) |
| Aminoleban EN | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| Falkamin | 2 (18.2) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |

Subjects with 2 or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.
WHO DD Version 1 Quarter 2014
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 13

### 2.7.4.2.3.3.3　統合解析

#### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

Group A-1 で試験期間中に何らかの薬剤が併用された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［98.5%（270/274 名）］と併合プラセボ群［100%（156/156 名）］で同程度であった（表 2.7.4-169）。併用薬の大半は、解剖治療化学分類の薬理学サブグループで「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」及び「カリウム保持性利尿薬」であった。

「消化性潰瘍と胃食道逆流用薬」の併用割合は併合アバトロンボパグ群 58.4%と併合プラセボ群 58.3%とで同程度であり、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 59.7%及び 56.0%、血小板数が高いコホートでは 56.5%及び 61.5%であった。

「カリウム保持性利尿薬」の併用割合は併合アバトロンボパグ群 48.5%、併合プラセボ群 42.3%で、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 44.0%及び 41.8%、血小板数が高いコホートでは 54.8%及び 43.1%であった。

**日本人集団及び外国人部分集団**

15%以上の被験者に使用された併用薬を表 2.7.4-162（日本人部分集団及び表 2.7.4-170（外国人部分集団）に示す。全体的に、日本人での併用薬は、全体集団及び外国人と類似していた。

#### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

主な併用薬を表 2.7.4-49（202 試験、10%以上）、表 2.7.4-50（204 試験、10%以上）、表 2.7.4-169（310 試験及び 311 試験、15%以上）に示す。全体的に、Group A-2 の併用薬は Group A-1 と類似していた。

### 2.7.4.2.4　有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.4.1　有害事象の概要－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.1.1　主要な試験

(1)　310 試験

有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群［57.1%（84/147 名）］と併合プラセボ群［61.3%（49/80 名）］で同程度であり（表 2.7.4-51）、アバトロンボパグ 60 mg 群［59.6%（53/89 名）］と 40 mg 群［53.4%（31/58 名）］でも同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群［10.9%（16/147 名）］と併合プラセボ群［11.3%（9/80 名）］、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［13.5%（12/89 名）］とプラセボ群［14.6%（7/48 名）］、及び高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群［6.9%（4/58 名）］とプラセボ群［6.3%（2/32 名）］でそれぞれ同程度であった。因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群［13.5%（12/89 名）］の方が 40 mg 群［6.9%（4/58 名）］より高かった。2 つのコホートの両群で発現した有害事象の多くは軽度から中等度であった。

CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であった［11.6%（17/147 名）及び 10.0%（8/80 名）］。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の方がプラセボ群より低く［60 mg 群 7.9%（7/89 名）、プラセボ群 16.7%（8/48 名）］、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった［40 mg 群 17.2%（10/58 名）、プラセボ群 0%（0/32 名）］。また、60 mg 群［7.9%（7/89 名）］の方が 40 mg 群［17.2%（10/58 名）］より低かった。

重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［12.2%（18/147 名）］と併合プラセボ群［15.0%（12/80 名）］で同程度であり、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群［11.2%（10/89 名）及び 13.8%（8/58 名）］でも同程度で、用量の影響は認められなかった。2 つのコホートで群間の傾向が異なっており、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より低く［60 mg 群 11.2%（10/89 名）、プラセボ群 22.9%（11/48 名）］、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった［40 mg 群 13.8%（8/58 名）、プラセボ群 3.1%（1/32 名）］。

ベースラインの血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群の 2 名（3.4%）で死亡に至った重篤な有害事象が発現したが、いずれもアバトロンボパグと関連なしと判断された［被験者識別番号 [redacted]（PT：多臓器機能不全症候群）及び被験者識別番号 [redacted]（PT：肝性昏睡）］。さらに、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群の 2 名（2.2%）で治験薬の変更に至った有害事象が発現し、治験薬の投与を中止した。

表 2.7.4-51　310 試験：有害事象の概要

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| TEAEs | 31 (64.6) | 53 (59.6) | 18 (56.3) | 31 (53.4) | 49 (61.3) | 84 (57.1) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 7 (14.6) | 12 (13.5) | 2 (6.3) | 4 (6.9) | 9 (11.3) | 16 (10.9) |
| TEAEs with CTCAE grade 3, 4, 5 | 8 (16.7) | 7 (7.9) | 0 | 10 (17.2) | 8 (10.0) | 17 (11.6) |
| Serious TEAEs | 11 (22.9) | 10 (11.2) | 1 (3.1) | 8 (13.8) | 12 (15.0) | 18 (12.2) |
| Deaths[b] | 0 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 0 | 2 (1.4) |
| Other SAEs[c] | 11 (22.9) | 10 (11.2) | 1 (3.1) | 6 (10.3) | 12 (15.0) | 16 (10.9) |
| Life threatening | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 9 (18.8) | 10 (11.2) | 1 (3.1) | 6 (10.3) | 10 (12.5) | 16 (10.9) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Important medical events | 3 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (3.8) | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE is defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug. For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once. MedDRA Version 19.1 was used.

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

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

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

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table17

(2)　311 試験

有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群［50.4%（64/127 名）］と併合プラセボ群［48.7%（37/76 名）］及び各コホートの 2 群で同程度であり（表 2.7.4-52）、アバトロンボパグ 60 mg 群［51.4%（36/70 名）］と 40 mg 群［49.1%（28/57 名）］も同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群［7.9%（10/127 名）］の方が併合プラセボ群［14.5%（11/76 名）］より低く、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の方がプラセボ群より低く［60 mg 群 8.6%（6/70 名）、プラセボ群 20.9%（9/43 名）］、血小板数が高いコホートでは同程度であった［40 mg 群 7.0%（4/57 名）、プラセボ群 6.1%（2/33 名）］。また、アバトロンボパグ 60 mg 群［8.6%（6/70 名）］と 40 mg 群［7.0%（4/57 名）］でも同程度であった。有害事象の多くは軽度から中等度であった。

CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり［10.2%（13/127 名）及び 10.5%（8/76 名）］、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 8.6%（6/70 名）、プラセボ群 9.3%（4/43 名）］と高いコホート［アバトロンボパグ 40 mg 群 12.3%（7/57 名）、プラセボ群 12.1%（4/33 名）］でもアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群［8.6%（6/70 名）］の方が 40 mg 群［12.3%（7/57 名）］より低かった。

重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［1.6%（2/127 名）］と併合プラセボ群［2.6%（2/76 名）］、各コホートの 2 群、及びアバトロンボパグ 60 mg 群［1.4%（1/70 名）］と 40 mg 群［1.8%（1/57 名）］で同程度であった。併合アバトロンボパグ群で死亡に至った重篤な有害事象を発現した被験者はいなかったが、併合プラセボ群の 1 名（1.3%）（ベースラインの血小板数が高いコホートのプラセボ群）が死亡した。

2 つのコホートのいずれの群でも治験薬の変更（中断、減量、又は投与中止）に至った有害事象は発現しなかった。1 名が有害事象により試験を中止したが、治験薬投与終了後であった。

日本人部分集団

有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれも日本人部分集団の方が全体集団より高かったが、併合アバトロンボパグ群［75.8%（25/33 名）］と併合プラセボ群［70.6%（12/17 名）］は同程度であり（表 2.7.4-53）、アバトロンボパグ 60 mg 群［76.2%（16/21 名）］と 40 mg 群［75.0%（9/12 名）］も同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合も、60 mg 群［9.5%（2/21 名）］と 40 mg 群［8.3%（1/12 名）］で同程度であった。重篤な有害事象はベースラインの血小板数が低いコホートのプラセボ群の 1 名のみで発現し、死亡や投与中止など治験薬の変更に至った有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-52　311 試験：有害事象の概要

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=57) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=127) n (%) |
| TEAEs | 22 (51.2) | 36 (51.4) | 15 (45.5) | 28 (49.1) | 37 (48.7) | 64 (50.4) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 9 (20.9) | 6 (8.6) | 2 (6.1) | 4 (7.0) | 11 (14.5) | 10 (7.9) |
| TEAEs with CTCAE grade 3, 4, 5 | 4 (9.3) | 6 (8.6) | 4 (12.1) | 7 (12.3) | 8 (10.5) | 13 (10.2) |
| Serious TEAEs | 1 (2.3) | 1 (1.4) | 1 (3.0) | 1 (1.8) | 2 (2.6) | 2 (1.6) |
| Deaths[b] | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| Other SAEs[c] | 1 (2.3) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.8) | 1 (1.3) | 2 (1.6) |
| Life threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 1 (2.3) | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.8) | 1 (1.3) | 2 (1.6) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Congenital anomaly /birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

One patient in the >= 40 x 10$^9$/L to < 50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

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

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

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

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 17

表 2.7.4-53　311 試験：有害事象の概要（日本人部分集団）

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| TEAEs | 6 ( 60.0) | 16 ( 76.2) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 25 ( 75.8) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 0 | 2 (  9.5) | 1 ( 14.3) | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 3 (  9.1) |
| TEAEs with CTCAE grade 3, 4, 5 | 4 ( 40.0) | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 5 ( 29.4) | 4 ( 12.1) |
| Serious TEAEs | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| Deaths[b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs[c] | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| Life threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Congenital anomaly /birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
A TEAE (Treatment-emergent Adverse Event) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
AE = adverse event; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in individual group; SAE = serious adverse event; TEAE = treatment-emergent adverse event.

a) Includes TEAEs considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
b) Includes all subjects with SAE resulting in death.
c) Includes subjects with nonfatal SAEs only. If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject is counted in the previous row and is not counted in this row.

Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.3.1.2

### 2.7.4.2.4.1.2　補助的試験

#### (1)　202 試験

有害事象は、併合プラセボ群 28 名（75.7%）及び併合アバトロンボパグ群 78 名（83.9%）に発現し、治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合は併合プラセボ群[29.7%(11 名)]と併合アバトロンボパグ群[29.0%(27 名)]で同程度であった(表 2.7.4-54)。また、CTCAE の Grade 3（重度）又は 4（生命を脅かす）の有害事象は、併合プラセボ群の 5 名（13.5%）及び併合アバトロンボパグ群 15 名（16.1%）に発現し、試験中止に至った有害事象はコホート A のアバトロンボパグ 80 mg 群の 1 名に発現した。

重篤な有害事象は併合プラセボ群 4 名 (10.8%) 及び併合アバトロンボパグ群 16 名 (17.2%) に発現した。

表 2.7.4-54　202 試験：有害事象の概要（コホート A と B の併合）

| Category | Cohorts A & B Combined | |
|---|---|---|
| | Placebo (N=37) n (%) | Avatrombopag Total (N=93) n (%) |
| TEAEs | 28 (75.7) | 78 (83.9) |
| Treatment-Related TEAEs[a] | 11 (29.7) | 27 (29.0) |
| TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4 or Severe TEAEs | 5 (13.5) | 15 (16.1) |
| Treatment-Related TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4 or Severe TEAEs | 0 | 3 (3.2) |
| Serious TEAEs | 4 (10.8) | 16 (17.2) |
| Deaths | 0 | 1 (1.1) |
| Other SAEs | 4 (10.8) | 16 (17.2) |
| Life Threatening | 0 | 1 (1.1) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 4 (10.8) | 14 (15.1) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 1 (1.1) |
| Congenital anomaly / birth defect | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 2 (2.2) |
| TEAEs leading to study drug dose withdrawal | 0 | 1 (1.1) |

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
A TEAE is defined as (1) the AE started on or after the date of first dose of study drug up to and including 30 days after last dose of study drug, or (2) the AE started before the first dose of study drug but worsened in severity on or after the date of first dose of study drug up to and including 30 days after last dose of study drug.
For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.
Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
CTCAE = common toxicity criteria adverse event, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Includes TEAEs considered by the investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with missing causality.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 25

### (2)　204 試験

有害事象の要約を表 2.7.4-55 に示す。試験期間中に死亡及び重篤な有害事象は発現せず、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。有害事象はプラセボ群 8 名（72.7%）及び併合アバトロンボパグ群 15 名（53.6%）に発現し、このうち治験担当医師により治験薬と関連ありと判断されたのは併合アバトロンボパグ群の 4 名（14.3%）に発現した。また、CTCAE の Grade 3 又は 4 の有害事象は併合アバトロンボパグ群の 2 名（7.1%）に発現した。

表 2.7.4-55　204 試験：有害事象の概要

| Category | Placebo (N=11) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg (N=7) n (%) | 40 mg (N=11) n (%) | 60 mg (N=10) n (%) | Total (N=28) n (%) |
| All TEAEs | 8 (72.7) | 4 (57.1) | 8 (72.7) | 3 (30.0) | 15 (53.6) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 4 (14.3) |
| TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| Treatment-related TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| Serious TEAEs | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Deaths[b] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| Other SAEs[c] | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 per protocol.
A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.
SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Includes TEAEs considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
b) Includes all subjects with an SAE resulting in death.
c) Includes subjects with nonfatal SAEs only. If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject is counted in the previous row and is not counted in this row.
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 26

## 2.7.4.2.4.1.3　統合解析

### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

310 試験と 311 試験の治験実施計画書及び第 2/3 相試験統計解析計画書で予め規定したとおり、治験薬の投与期間中又は最終投与の 30 日後までに発現したものを有害事象と定義した。Group A-1 での有害事象の概要を表 2.7.4-56 に示す。有害事象の発現割合は、全体的に併合アバトロンボパグ群［54.0%（148/274 名）］と併合プラセボ群［55.1%（86/156 名）］で同程度であった。発現割合が低いカテゴリーではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発

現割合は、併合アバトロンボパグ群［9.5%（26/274 名）］の方が併合プラセボ群［12.8%（20/156 名）］より低かった。

有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群［10.9%（30/274 名）］と併合プラセボ群［10.3%（16/156 名）］で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群［7.3%（20/274 名）］と併合プラセボ群［9.0%（14/156 名）］で同程度であった。試験期間中に 3 名の死亡（併合アバトロンボパグ群 2 名及び併合プラセボ群 1 名）が報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。治験薬の投与中止に至った有害事象は併合アバトロンボパグ群の 274 名中 2 名（0.7%）のみで発現した（被験者識別番号 [redacted]：貧血及び筋肉痛、被験者識別番号 [redacted]：発熱）が、いずれの群でも治験薬の中断や減量を行った被験者はいなかった。

ベースラインの血小板数が低いコホートでは、有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［56.0%（89/159 名）］とプラセボ群［58.2%（53/91 名）］で同程度であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ 60 mg 群［11.3%（18/159 名）］の方がプラセボ群［17.6%（16/91 名）］より低かった。発現した有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［8.2%（13/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低かった。重篤な有害事象の発現割合もアバトロンボパグ 60 mg 群［6.9%（11/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低かった。死亡はいずれの群でも報告されなかった。治験薬の投与中止に至った有害事象はアバトロンボパグ 60 mg 群の 2 名（1.3%）のみで発現した（貧血及び筋肉痛、発熱）が、いずれの群でも治験薬の変更（中断、減量又は投与中止）を行った被験者はいなかった。

ベースラインの血小板数が高いコホートでは、有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群［51.3%（59/115 名）］とプラセボ群［50.8%（33/65 名）］で同程度であり、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合もアバトロンボパグ 40 mg 群［7.0%（8/115 名）］とプラセボ群［6.2%（4/65 名］で同程度であった。発現した有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群［14.8%（17/115 名）］の方がプラセボ群［6.2%（4/65 名）］より高かった。重篤な有害事象の発現割合もアバトロンボパグ 40 mg 群［7.8%（9/115 名）］の方がプラセボ群［3.1%（2/65 名）］より高かった。Grade 3 以上の有害事象と重篤な有害事象の多くは 1 名に発現したものであった。試験期間中に 3 名（アバトロンボパグ 40 mg 群 2 名及びプラセボ群 1 名）が死亡したが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。死亡した被験者の詳細を 2.7.4.2.4.4.1.3 項に示す。また、いずれの群でも治験薬の投与中止に至った有害事象は発現せず、治験薬の変更を行った被験者はいなかった。

2 つのアバトロンボパグ群を比較すると、有害事象の発現割合はベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートで同程度であり［それぞれ 56.0%（89/159 名）及び 51.3%（59/115 名）］、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［11.3%（18/159 名）］の方が 40 mg 群［7.0%（8/115 名）］より高かった。発現した有害事象の

多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は 60 mg 群［8.2%（13/159 名）］の方が 40 mg 群［14.8%（17/115 名）］より低かった。Grade 3 以上の有害事象の多くは 1 人に発現したものであった。重篤な有害事象の発現割合は 60 mg 群［6.9%（11/159 名）］と 40 mg 群［7.8%（9/115 名）］で同程度であった。死亡は 40 mg 群の 2 名で報告されたが、いずれも治験薬と関連なしと判断された。60 mg 群で死亡は認められなかった。死亡した被験者の要約を 2.7.4.2.4.4.1.3 項に示す。治験薬の投与中止に至った有害事象は 60 mg 群では 2 名（貧血及び筋肉痛、発熱）で発現したものの 40 mg 群では発現せず、治験薬の中断や減量に至った有害事象は両群ともに発現しなかった。

全体的に、全てのカテゴリーの有害事象の発現割合は、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。発現割合が低い有害事象ではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。アバトロンボパグの有害事象プロファイルはプラセボと同様であり、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で意味のある違いは認められなかった。

**日本人部分集団及び外国人部分集団**

有害事象の概要を表 2.7.4-53（日本人被験者）と表 2.7.4-57（外国人被験者）に示す。有害事象の発現割合は、全体的にアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれも日本人被験者の方が外国人被験者より高かったが、併合アバトロンボパグ群［75.8%（25/33 名）］と併合プラセボ群［70.6%（12/17 名）］で同程度であり、アバトロンボパグ 60 mg 群［76.2%（16/21 名）］と 40 mg 群［75.0%（9/12 名）］でも同程度であった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合も、60 mg 群［9.5%（2/21 名）］と 40 mg 群［8.3%（1/12 名）］で同程度であった。重篤な有害事象はベースライン血小板数が低いコホートのプラセボ群の 1 名のみで報告され、死亡及び治験薬の変更（中断、減量又は投与中止）に至った有害事象は報告されなかった。

表 2.7.4-56　Group A-1：有害事象の概要（310 試験及び 311 試験）

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

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

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

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

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

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

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.1.1.

表 2.7.4-57　Group A-1：有害事象の概要（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| **Subjects with any TEAE** | **47 (58.0)** | **73 (52.9)** | **27 (46.6)** | **50 (48.5)** | **74 (53.2)** | **123 (51.0)** |
| **Treatment-related TEAEs[a]** | **16 (19.8)** | **16 (11.6)** | **3 (5.2)** | **7 (6.8)** | **19 (13.7)** | **23 (9.5)** |
| **TEAEs with CTCAE grade 3 or more** | **8 (9.9)** | **12 (8.7)** | **3 (5.2)** | **14 (13.6)** | **11 (7.9)** | **26 (10.8)** |
| **Serious TEAEs** | **11 (13.6)** | **11 (8.0)** | **2 (3.4)** | **9 (8.7)** | **13 (9.4)** | **20 (8.3)** |
| Deaths[b] | 0 | 0 | 1 (1.7) | 2 (1.9) | 1 (0.7) | 2 (0.8) |
| Other SAEs[c] | 11 (13.6) | 11 (8.0) | 1 (1.7) | 7 (6.8) | 12 (8.6) | 18 (7.5) |
| Life Threatening | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 9 (11.1) | 11 (8.0) | 1 (1.7) | 7 (6.8) | 10 (7.2) | 18 (7.5) |
| Important medical events | 3 (3.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.2) | 0 |
| **TEAEs leading to study drug dose adjustment** | **0** | **2 (1.4)** | **0** | **0** | **0** | **2 (0.8)** |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |

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

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

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

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

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

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

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

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.1.1a.

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

Group A-2 の有害事象の概要を表 2.7.4-58 に示す。全体での有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、両群の過半数に有害事象が発現した［61.0%（241/395 名）及び 59.8%（122/204 名）］。発現割合が低いカテゴリーではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群［11.9%（47/395 名）］とプラセボ群［10.3%（21/204 名）］で同程度であった。併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群では、治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合［14.4%（57/395 名）及び 15.2%（31/204 名）］及び重篤な有害事象の発現割合［9.1%（36/395 名）及び 8.8%（18/204 名）］も同程度であった。試験期間中に 4 名（併合アバトロンボパグ群 3 名及び併合プラセボ群 1 名）が死亡し、併合アバトロンボパグ群の 1 名は治験薬と関連するかもしれないと判断された。治験薬の変更に至った有害事象として、治験薬の投与中止に至った有害事象が併合アバトロンボパグ群の 0.8%（3/395 名）に発現し、併合プラセボ群では発現しなかった。

有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ 141～203 mg 群、204～346 mg 群及び併合プラセボ群で同程度であった［56.3%（80/142 名）、54.4%（92/169 名）、59.8%（122/204 名）］。治験薬との因果関係が否定できない有害事象の発現割合は、141～203 mg 群［9.9%（14/142 名）］と 204～346 mg 群［10.7%（18/169 名）］の方が併合プラセボ群［15.2%（31/204 名）］より低かった。この 3 群で発現した有害事象の多くは軽度から中等度であり、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合は、204～346 mg 群［7.7%（13/169 名）］で併合プラセボ群［10.3%（21/204 名）］より低く、141～203 mg 群［14.1%（20/142 名）］で併合プラセボ群より高かった。

重篤な有害事象の発現割合は低く、141～203 mg 群、204～346 mg 群及び併合プラセボ群で同程度であった［7.7%（11/142 名）、6.5%（11/169 名）、8.8%（18/204 名）］。死亡は、1～140 mg 群 1 名（1.5%）（治験薬と関連するかもしれない）、141～203 mg 群 2 名（1.4%）（治験薬と関連なし）及び併合プラセボ群 1 名（0.5%）（治験薬と関連なし）で報告され、204～346 mg 群ではなかった。治験薬の変更（中断、減量及び投与中止）に至った有害事象は 204～346 mg 群の 2 名（1.2%）及び 347 mg 群の 1 名（5.9%）に発現し、141～203 mg 群及び併合プラセボ群では発現しなかった。

アバトロンボパグ群では有害事象の発現割合がプラセボ群より高い用量群があり、1～140 mg 群［83.6%（56/67 名）］と 347 mg 以上群［76.5%（13/17 名）］で併合アバトロンボパグ群、141～203 mg 群、204～346 mg 群、及び併合プラセボ群より高かった。同様に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現割合も 1～140 mg 群と 347 mg 以上群で高かったが、死亡及び治験薬の変更（中断、減量及び投与中止）に至った有害事象の発現割合は高くなかった。いずれのカテゴリーの有害事象も発現割合に、アバトロンボパグの用量に相関した明らかな増加は認められなかった。

表 2.7.4-58　Group A-2：有害事象の概要（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

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

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.
AE = adverse event, CTCAE = common terminology criteria for adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse events

a) Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
b) Includes all subjects with SAE resulting in death.
c) Includes subjects with nonfatal SAEs only.　If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject was counted in the previous row and was not counted in this row.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.1.2.

### 日本人部分集団及び外国人部分集団

有害事象の概要を表 2.7.4-59（日本人被験者）と表 2.7.4-60（外国人被験者）に示す。

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

表 2.7.4-59　Group A-2：有害事象の概要（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）

| Category | Combined Placebo (N=28) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=7) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=23) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=31) n (%) | Combined Treatment Group Total (N=61) n (%) |
| **Subjects with any TEAE** | **20 (71.4)** | **4 (57.1)** | **17 (73.9)** | **19 (61.3)** | **40 (65.6)** |
| **Treatment-related TEAEs[a]** | **1 (3.6)** | **2 (28.6)** | **3 (13.0)** | **2 (6.5)** | **7 (11.5)** |
| **TEAEs with CTCAE grade 3 or more** | **5 (17.9)** | **1 (14.3)** | **4 (17.4)** | **1 (3.2)** | **6 (9.8)** |
| **Serious TEAEs** | **1 (3.6)** | **0** | **0** | **0** | **0** |
| Deaths[b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs[c] | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **TEAEs leading to study drug dose adjustment** | **0** | **0** | **0** | **0** | **0** |

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

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

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

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

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

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.1.2b

表 2.7.4-60　Group A-2：有害事象の概要（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）

| Category | Combined Placebo (N=176) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=119) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=138) n (%) | ≥347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Combined Treatment Group Total (N=334) n (%) |
| **Subjects with any TEAE** | **102 (58.0)** | **52 (86.7)** | **63 (52.9)** | **73 (52.9)** | **13 (76.5)** | **201 (60.2)** |
| **Treatment-related TEAEs[a]** | **30 (17.0)** | **18 (30.0)** | **11 (9.2)** | **16 (11.6)** | **5 (29.4)** | **50 (15.0)** |
| **TEAEs with CTCAE grade 3 or more** | **16 (9.1)** | **10 (16.7)** | **16 (13.4)** | **12 (8.7)** | **3 (17.6)** | **41 (12.3)** |
| **Serious TEAEs** | **17 (9.7)** | **11 (18.3)** | **11 (9.2)** | **11 (8.0)** | **3 (17.6)** | **36 (10.8)** |
| Deaths[b] | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| Other SAEs[c] | 16 (9.1) | 10 (16.7) | 9 (7.6) | 11 (8.0) | 3 (17.6) | 33 (9.9) |
| Life Threatening | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 14 (8.0) | 9 (15.0) | 9 (7.6) | 11 (8.0) | 2 (11.8) | 31 (9.3) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| Important medical events | 3 (1.7) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| **TEAEs leading to study drug dose adjustment** | **0** | **0** | **0** | **2 (1.4)** | **1 (5.9)** | **3 (0.9)** |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |

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

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

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

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

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

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.1.2a

#### 2.7.4.2.4.2　事象別の有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.2.1　主要な試験

(1)　310 試験

多く発現した有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%超）は、腹痛、消化不良、悪心、発熱、及び頭痛であった（表 2.7.4-61）。発現割合が 5%超であったのは、併合アバトロンボパグ群では腹痛、悪心、発熱、及び頭痛で、これらのうち腹痛［併合アバトロンボパグ群 9.5%（14/147 名）、併合プラセボ群 7.5%（6/80 名）］以外は併合プラセボ群と同程度か併合プラセボ群の方が高かった。また、多く発現した有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群でおおむね同程度であったが、悪心（4.5%及び 8.6%）と頭痛（5.6%及び 10.3%）では異なっていた。多かった有害事象の発現割合に、用量に相関した一定の傾向はみられなかった。全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ表 2.7.6.18-1 及び表 2.7.6.18-2 に示す。

表 2.7.4-61　310 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 5%超）（SOC 及び PT 別）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 31 (64.6) | 53 (59.6) | 18 (56.3) | 31 (53.4) | 49 (61.3) | 84 (57.1) |
| 胃腸障害 | 11 (22.9) | 28 (31.5) | 9 (28.1) | 18 (31.0) | 20 (25.0) | 46 (31.3) |
| 腹痛 | 3 (6.3) | 8 (9.0) | 3 (9.4) | 6 (10.3) | 6 (7.5) | 14 (9.5) |
| 下痢 | 1 (2.1) | 4 (4.5) | 2 (6.3) | 1 (1.7) | 3 (3.8) | 5 (3.4) |
| 消化不良 | 2 (4.2) | 0 | 2 (6.3) | 0 | 4 (5.0) | 0 |
| 悪心 | 2 (4.2) | 4 (4.5) | 2 (6.3) | 5 (8.6) | 4 (5.0) | 9 (6.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 14 (29.2) | 22 (24.7) | 4 (12.5) | 9 (15.5) | 18 (22.5) | 31 (21.1) |
| 疲労 | 1 (2.1) | 6 (6.7) | 1 (3.1) | 1 (1.7) | 2 (2.5) | 7 (4.8) |
| 末梢性浮腫 | 2 (4.2) | 3 (3.4) | 1 (3.1) | 3 (5.2) | 3 (3.8) | 6 (4.1) |
| 発熱 | 6 (12.5) | 7 (7.9) | 2 (6.3) | 5 (8.6) | 8 (10.0) | 12 (8.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (10.4) | 2 (2.2) | 3 (9.4) | 6 (10.3) | 8 (10.0) | 8 (5.4) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 2 (6.3) | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (14.6) | 15 (16.9) | 1 (3.1) | 2 (3.4) | 8 (10.0) | 17 (11.6) |
| 処置による疼痛 | 0 | 7 (7.9) | 0 | 0 | 0 | 7 (4.8) |
| 輸血反応 | 3 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (3.8) | 0 |
| 神経系障害 | 5 (10.4) | 7 (7.9) | 3 (9.4) | 7 (12.1) | 8 (10.0) | 14 (9.5) |
| 頭痛 | 3 (6.3) | 5 (5.6) | 2 (6.3) | 6 (10.3) | 5 (6.3) | 11 (7.5) |

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs in the same SOC (or with the same PT) were counted only once for that SOC (or PT).
MedDRA Version 19.1
AE = adverse event; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in specified group; PT = preferred term; SOC = system organ class; TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 18

### (2)　311 試験

多く発現した有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%超）は発熱、悪心、腹痛、上腹部痛、浮動性めまい及び頭痛で、併合アバトロンボパグ群では悪心及び発熱であった（表 2.7.4-62）。これらのうち発熱［併合アバトロンボパグ群 11.8%（15/127 名）、併合プラセボ群 7.9%（6/76 名）］以外の発現割合は併合プラセボ群と同程度か併合プラセボ群の方が高かった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群でおおむね同程度であったが、発熱（15.7%及び 7.0%）、悪心（8.6%及び 5.3%）、浮動性めまい（4.3%及び 0%）では異なっていた。多く発現した有害事象の用量に相関した一貫性のある群間差は認められなかった。全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ表 2.7.6.19-1 及び表 2.7.6.19-2 に示す。

#### 日本人部分集団

いずれかの併合群で 2 名以上の日本人被験者に発現した有害事象を表 2.7.4-63 に示す。併合アバトロンボパグ群で多く発現した有害事象は、発熱［36.4%（12/33 名）］、悪心と不眠症［12.1%（4/33 名）］、下痢と背部痛［9.1%（3/33 名）］であり、発現割合は併合プラセボ群と大きく異なるものではなかった。また、多く発現した有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群でおおむね同程度であったが、発熱（42.9%及び 25.0%）と下痢（14.3%及び 0%）で最も大きな差が認められた。多かった有害事象の発現割合に用量に相関した一定の傾向はみられなかった。日本人被験者に発現した全ての有害事象を表 2.7.4-163、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-164 に示す。

表 2.7.4-62　311 試験：よくみられた有害事象（いずれかの群で 5%超）（SOC 及び PT 別）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43)<br>n (%) | Avatrombopag 60 mg<br>(N=70)<br>n (%) | Placebo<br>(N=33)<br>n (%) | Avatrombopag 40 mg<br>(N=57)<br>n (%) | Placebo<br>(N=76)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=127)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 22 (51.2) | 36 (51.4) | 15 (45.5) | 28 (49.1) | 37 (48.7) | 64 (50.4) |
| 胃腸障害 | 15 (34.9) | 19 (27.1) | 7 (21.2) | 11 (19.3) | 22 (28.9) | 30 (23.6) |
| 腹痛 | 3 (7.0) | 2 (2.9) | 1 (3.0) | 2 (3.5) | 4 (5.3) | 4 (3.1) |
| 上腹部痛 | 5 (11.6) | 2 (2.9) | 3 (9.1) | 1 (1.8) | 8 (10.5) | 3 (2.4) |
| 下痢 | 3 (7.0) | 3 (4.3) | 0 | 2 (3.5) | 3 (3.9) | 5 (3.9) |
| 悪心 | 5 (11.6) | 6 (8.6) | 2 (6.1) | 3 (5.3) | 7 (9.2) | 9 (7.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (14.0) | 16 (22.9) | 7 (21.2) | 8 (14.0) | 13 (17.1) | 24 (18.9) |
| 疲労 | 3 (7.0) | 1 (1.4) | 0 | 2 (3.5) | 3 (3.9) | 3 (2.4) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 3 (9.1) | 0 | 3 (3.9) | 0 |
| 発熱 | 2 (4.7) | 11 (15.7) | 4 (12.1) | 4 (7.0) | 6 (7.9) | 15 (11.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (14.0) | 1 (1.4) | 4 (12.1) | 1 (1.8) | 10 (13.2) | 2 (1.6) |
| 輸血反応 | 1 (2.3) | 0 | 2 (6.1) | 0 | 3 (3.9) | 0 |
| 神経系障害 | 8 (18.6) | 7 (10.0) | 2 (6.1) | 2 (3.5) | 10 (13.2) | 9 (7.1) |
| 浮動性めまい | 3 (7.0) | 3 (4.3) | 1 (3.0) | 0 | 4 (5.3) | 3 (2.4) |
| 頭痛 | 4 (9.3) | 2 (2.9) | 1 (3.0) | 2 (3.5) | 5 (6.6) | 4 (3.1) |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.3) | 0 | 2 (6.1) | 0 | 3 (3.9) | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 2 (6.1) | 0 | 2 (2.6) | 0 |

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

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

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

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 18

表 2.7.4-63　311 試験：よくみられた有害事象（いずれかの併合群で 2 名以上）（SOC 及び PT 別）（日本人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 6 ( 60.0) | 16 ( 76.2) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 25 ( 75.8) |
| 眼障害 | 0 | 2 (  9.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (  6.1) |
| 結膜出血 | 0 | 2 (  9.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (  6.1) |
| 胃腸障害 | 3 ( 30.0) | 10 ( 47.6) | 3 ( 42.9) | 2 ( 16.7) | 6 ( 35.3) | 12 ( 36.4) |
| 腹痛 | 1 ( 10.0) | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 2 ( 11.8) | 1 (  3.0) |
| 便秘 | 2 ( 20.0) | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 3 ( 17.6) | 1 (  3.0) |
| 下痢 | 0 | 3 ( 14.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (  9.1) |
| 悪心 | 0 | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 1 (  8.3) | 2 ( 11.8) | 4 ( 12.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 ( 20.0) | 10 ( 47.6) | 3 ( 42.9) | 5 ( 41.7) | 5 ( 29.4) | 15 ( 45.5) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 2 (  6.1) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |
| 発熱 | 2 ( 20.0) | 9 ( 42.9) | 2 ( 28.6) | 3 ( 25.0) | 4 ( 23.5) | 12 ( 36.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 ( 30.0) | 1 (  4.8) | 3 ( 42.9) | 0 | 6 ( 35.3) | 1 (  3.0) |
| 輸血反応 | 1 ( 10.0) | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 3 ( 17.6) | 0 |
| 臨床検査 | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 0 | 3 ( 25.0) | 1 (  5.9) | 6 ( 18.2) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 (  9.5) | 0 | 0 | 0 | 2 (  6.1) |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 2 (  6.1) |
| 代謝および栄養障害 | 2 ( 20.0) | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 2 ( 11.8) | 2 (  6.1) |
| 低アルブミン血症 | 1 ( 10.0) | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 2 (  6.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 ( 10.0) | 2 (  9.5) | 0 | 2 ( 16.7) | 1 (  5.9) | 4 ( 12.1) |
| 背部痛 | 1 ( 10.0) | 2 (  9.5) | 0 | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 3 (  9.1) |
| 神経系障害 | 1 ( 10.0) | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 1 (  8.3) | 2 ( 11.8) | 2 (  6.1) |
| 精神障害 | 0 | 2 (  9.5) | 0 | 4 ( 33.3) | 0 | 6 ( 18.2) |
| 不眠症 | 0 | 2 (  9.5) | 0 | 2 ( 16.7) | 0 | 4 ( 12.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 1 ( 5.9) | 3 ( 9.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 2 ( 6.1) |
| 血管障害 | 2 ( 20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.3.1.3.1

### 2.7.4.2.4.2.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

コホート A とコホート B を併合した群で多かった有害事象（いずれかの併合群で発現割合 5%超）を、発現割合が高い順に表 2.7.4-64 に示す。全体では併合アバトロンボパグ群（83.9%）の方が併合プラセボ群（75.7%）よりわずかに高かった。併合プラセボ群で多かった有害事象は悪心、疲労、頭痛、発熱［各 5 名（13.5%）］及び腹痛［4 名（10.8%）］で、併合アバトロンボパグ群で多かったのは悪心［12 名（12.9%）］、疲労、頭痛、門脈圧亢進性胃障害［各 9 名（9.7%）］であった。全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象をそれぞれ表 2.7.6.16-8 に示す。

SOC が胃腸障害である有害事象の発現割合を併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で比較すると、嘔吐は併合アバトロンボパグ群 7.5%、併合プラセボ群 2.7%、上腹部痛は併合アバトロンボパグ群 6.5%、併合プラセボ群 0%で、併合アバトロンボパグ群の方が併合プラセボ群より高かった。しかし、腹痛（上腹部以外又は部位不明）は併合プラセボ群（10.8%）の方が併合アバトロンボパグ群（4.3%）より高く、悪心は同程度であった（12.9%及び 13.5%）。したがって、アバトロンボパグの使用により胃腸障害の発現割合が高くなることを示唆するエビデンスは得られなかった。

コホート A 又はコホート B での有害事象（胃腸障害 SOC に属する有害事象を含む）の全体的な分布は、コホート A とコホート B を併合した場合の分布と同様であった［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.3.2.3a and Table 14.3.2.3b］。アバトロンボパグの 2 つの剤型で全体的な安全性プロファイルが異なることを示唆するエビデンスは得られなかった。

各コホート及び併合コホートのデータにより、投与群及びコホート別で多かった有害事象の種類と発現割合に明らかな傾向は認められなかった。多く発現した有害事象は被験者の病態と一致するものであった。

**表 2.7.4-64　202 試験：よくみられた有害事象（いずれかの併合群で 5%以上）（SOC 及び PT 別）（コホート A とコホート B の併合）**

| MedDRA System Organ Preferred Term Class | Combined Placebo (N=37) n (%) | Combined Total Avatrombopag (N=93) n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 28　(75.7) | 78　(83.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2　(5.4) | 5　(5.4) |
| 　リンパ節症 | 2　(5.4) | 0 |
| 心臓障害 | 3　(8.1) | 4　(4.3) |
| 　僧帽弁閉鎖不全症 | 2　(5.4) | 0 |
| 　肺動脈弁閉鎖不全症 | 2　(5.4) | 0 |
| 　三尖弁閉鎖不全症 | 2　(5.4) | 0 |

| MedDRA System Organ Preferred Term Class | Combined Placebo (N=37) n (%) | Combined Total Avatrombopag (N=93) n (%) |
|---|---|---|
| 胃腸障害 | 19 (51.4) | 58 (62.4) |
| 腹痛 | 4 (10.8) | 4 (4.3) |
| 上腹部痛 | 0 | 6 (6.5) |
| 腹水 | 3 (8.1) | 4 (4.3) |
| 下痢 | 2 (5.4) | 7 (7.5) |
| 変色便 | 2 (5.4) | 0 |
| 歯肉出血 | 2 (5.4) | 0 |
| 悪心 | 5 (13.5) | 12 (12.9) |
| 門脈圧亢進性胃障害 | 2 (5.4) | 9 (9.7) |
| 食道静脈瘤 | 1 (2.7) | 7 (7.5) |
| 嘔吐 | 1 (2.7) | 7 (7.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (29.7) | 17 (18.3) |
| 疲労 | 5 (13.5) | 9 (9.7) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 5 (5.4) |
| 発熱 | 5 (13.5) | 3 (3.2) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (21.6) | 17 (18.3) |
| 蜂巣炎 | 2 (5.4) | 1 (1.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (10.8) | 12 (12.9) |
| 挫傷 | 2 (5.4) | 1 (1.1) |
| 処置による疼痛 | 2 (5.4) | 7 (7.5) |
| 臨床検査 | 5 (13.5) | 14 (15.1) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (5.4) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (5.4) | 8 (8.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (5.4) | 13 (14.0) |
| 筋痙縮 | 1 (2.7) | 7 (7.5) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 5 (5.4) |
| 神経系障害 | 9 (24.3) | 23 (24.7) |
| 浮動性めまい | 2 (5.4) | 7 (7.5) |
| 頭痛 | 5 (13.5) | 9 (9.7) |
| 精神障害 | 2 (5.4) | 8 (8.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (2.7) | 5 (5.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 5 (13.5) | 13 (14.0) |
| 咳嗽 | 2 (5.4) | 2 (2.2) |
| 鼻出血 | 2 (5.4) | 2 (2.2) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (16.2) | 12 (12.9) |
| 点状出血 | 2 (5.4) | 1 (1.1) |
| 血管障害 | 2 (5.4) | 8 (8.6) |
| 低血圧 | 2 (5.4) | 1 (1.1) |

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
A subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.
MedDRA Version 14.0.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.3.2.2c

(2)　204 試験

多かった有害事象は、処置後合併症［プラセボ群 1 名（9.1%）及び併合アバトロンボパグ群 4 名（14.3%）］、塞栓術後症候群［併合アバトロンボパグ群 3 名（10.7%）］、下痢、血中ブドウ糖増加、皮下出血［プラセボ群各 1 名（9.1%）及び併合アバトロンボパグ群各 2 名（7.1%）］、及び便秘、鼻咽頭炎［併合アバトロンボパグ群各 2 名（7.1%）］であった（表 2.7.4-65）。全ての有害事象及び治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.17-1 に示す。

表 2.7.4-65　204 試験：よくみられた有害事象（併合アバトロンボパグ群で 2 名以上）（SOC 及び PT）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>20 mg<br>(N=7)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=10)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=28)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 8 (72.7) | 4 (57.1) | 8 (72.7) | 3 (30.0) | 15 (53.6) |
| 胃腸障害 | 3 (27.3) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 2 (20.0) | 6 (21.4) |
| 便秘 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| 下痢 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0.0) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| 鼻咽頭炎 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 2 (7.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 4 (36.4) | 1 (10.0) | 7 (25.0) |
| 塞栓術後症候群 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 2 (18.2) | 1 (10.0) | 3 (10.7) |
| 処置後合併症 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 2 (18.2) | 0 (0.0) | 4 (14.3) |
| 臨床検査 | 1 (9.1) | 2 (28.6) | 1 (9.1) | 1 (10.0) | 4 (14.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 3 (27.3) | 0 (0.0) | 4 (14.3) |
| 皮下出血 | 1 (9.1) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 17.1
Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 14.3.1.2.2

#### 2.7.4.2.4.2.3　統合解析

##### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

アバトロンボパグ群で 3%超に発現した有害事象を表 2.7.4-66、全ての有害事象を表 2.7.4-171、治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象を表 2.7.4-173 に示す。

多かった有害事象は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で類似しており、発熱［9.9%（27/274 名）及び 9.0%（14/156 名）］、腹痛［6.6%（18/274 名）及び 6.4%（10/156 名）］、悪心［6.6%（18/274 名）及び 7.1%（11/156 名）］、頭痛［5.5%（15/274 名）及び 6.4%（10/156 名）］、上腹部痛［2.9%（8/274 名）及び 5.1%（8/156 名）］であった。その他の有害事象の発現割合は全て両群とも 5%未満であった。

ベースラインの血小板数が低いコホートと高いコホートでの発現割合は併合した群と同程度であり、それぞれのコホートの 2 群でもおおむね同程度であった。これらの投与群、あるいはアバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で用量に相関した毒性を示唆するような所見はみられなかった。

**日本人部分集団及び外国人部分集団**

多く発現した有害事象を表 2.7.4-63（日本人被験者：いずれかの群で 2 名以上）及び表 2.7.4-67（外国人被験者：アバトロンボパグ群で 2.5%超）に示す。また、全ての有害事象を表 2.7.4-163 及び表 2.7.4-172 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.4-164 及び表 2.7.4-174 に示す。

日本人部分集団の併合アバトロンボパグ群及び各群で多く発現した有害事象（3%超）は全体集団と類似しており、日本人に特異的な事象は認められなかった。併合アバトロンボパグ群で多かったのは発熱［36.4%（12/33 名）］、悪心及び不眠症［各 12.1%（4/33 名）］、下痢及び背部痛［各 9.1%（3/33 名）］であり、これらの発現割合は併合プラセボ群と大きく異ならなかった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群ではこれら多かった有害事象の発現割合はおおむね同程度であったが、発熱（42.9%及び 25.0%）及び下痢（14.3%及び 0%）で違いがみられた。多く発現した有害事象の用量に相関した一貫性のある群間差は認められなかった。

表 2.7.4-66　Group A-1：よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群で 3%超）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| **有害事象を発現した被験者** | 53 (58.2) | 89 (56.0) | 33 (50.8) | 59 (51.3) | 86 (55.1) | 148 (54.0) |
| 発熱 | 8 (8.8) | 18 (11.3) | 6 (9.2) | 9 (7.8) | 14 (9.0) | 27 (9.9) |
| 腹痛 | 6 (6.6) | 10 (6.3) | 4 (6.2) | 8 (7.0) | 10 (6.4) | 18 (6.6) |
| 悪心 | 7 (7.7) | 10 (6.3) | 4 (6.2) | 8 (7.0) | 11 (7.1) | 18 (6.6) |
| 頭痛 | 7 (7.7) | 7 (4.4) | 3 (4.6) | 8 (7.0) | 10 (6.4) | 15 (5.5) |
| 下痢 | 4 (4.4) | 7 (4.4) | 2 (3.1) | 3 (2.6) | 6 (3.8) | 10 (3.6) |
| 疲労 | 4 (4.4) | 7 (4.4) | 1 (1.5) | 3 (2.6) | 5 (3.2) | 10 (3.6) |
| 末梢性浮腫 | 2 (2.2) | 5 (3.1) | 1 (1.5) | 4 (3.5) | 3 (1.9) | 9 (3.3) |

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

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

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

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

MedDRA Version 19.1.

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.2.1.

表 2.7.4-67　Group A-1：よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群で 2.5%超）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| **有害事象を発現した被験者** | **47 (58.0)** | **73 (52.9)** | **27 (46.6)** | **50 (48.5)** | **74 (53.2)** | **123 (51.0)** |
| 腹痛 | 5 (6.2) | 9 (6.5) | 3 (5.2) | 8 (7.8) | 8 (5.8) | 17 (7.1) |
| 発熱 | 6 (7.4) | 9 (6.5) | 4 (6.9) | 6 (5.8) | 10 (7.2) | 15 (6.2) |
| 頭痛 | 7 (8.6) | 7 (5.1) | 3 (5.2) | 7 (6.8) | 10 (7.2) | 14 (5.8) |
| 悪心 | 7 (8.6) | 7 (5.1) | 2 (3.4) | 7 (6.8) | 9 (6.5) | 14 (5.8) |
| 疲労 | 4 (4.9) | 7 (5.1) | 1 (1.7) | 2 (1.9) | 5 (3.6) | 9 (3.7) |
| 下痢 | 4 (4.9) | 4 (2.9) | 2 (3.4) | 3 (2.9) | 6 (4.3) | 7 (2.9) |
| 浮動性めまい | 4 (4.9) | 5 (3.6) | 2 (3.4) | 2 (1.9) | 6 (4.3) | 7 (2.9) |
| 末梢性浮腫 | 2 (2.5) | 4 (2.9) | 1 (1.7) | 3 (2.9) | 3 (2.2) | 7 (2.9) |
| 処置による疼痛 | 2 (2.5) | 7 (5.1) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 7 (2.9) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

One subject in the >=40 to <50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received medication for the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort and hence is included in the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

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

Subject with two or more adverse events with the same preferred term is counted only once for that preferred term.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.2.1a.

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

Group A-2 での発現割合がいずれかの投与群で 5%超であり併合アバトロンボパグ群で 3%超であった有害事象を発現割合が高い順に表 2.7.4-68 に示す。また、全ての有害事象を表 2.7.4-178、治験薬との因果関係が否定できない全ての有害事象を表 2.7.4-181 に示す。

有害事象全体の発現割合は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であった［61.0%（241/395 名）、59.8%（122/204 名）］。発現割合が低い有害事象ではある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。Group A-1（表 2.7.4-66）と同様に、併合アバトロンボパグと併合プラセボ群で多かった有害事象（いずれかの群で 5%超）は悪心［7.8%（31/395 名）、7.8%（16/204 名）］、発熱［7.6%（30/395 名）、9.3%（19/204 名）］、頭痛［6.3%（25/395 名）、7.4%（15/204 名）］、及び腹痛［5.6%（22/395 名）、6.9%（14/204 名）］で、これら以外はいずれの併合群でも発現割合は 5%未満であった。

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

いくつかの有害事象の発現割合が、アバトロンボパグ 1～140 mg 群と 347 mg 以上群の方が併合アバトロンボパグ群、他のアバトロンボパグ群及び併合プラセボ群より高かったが、これら 2 群の被験者が少なかったことが一因と考えられる。Group A-2 のアバトロンボパグ群で用量に相関して発現割合が明らかに増加するような有害事象はなかった。

#### 日本人部分集団及び外国人部分集団

発現割合がいずれかの投与群で 5%超であり併合アバトロンボパグ群で 3%超であった有害事象を発現割合が高い順に表 2.7.4-69（日本人被験者）及び表 2.7.4-70（外国人被験者）に示す。また、全ての有害事象を表 2.7.4-179 及び表 2.7.4-180 に、全ての因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-182 及び表 2.7.4-183 に示す。

多かった有害事象（発現割合 5%超）は、併合アバトロンボパグ群では発熱、下痢、悪心、不眠症及び処置後合併症、併合プラセボ群では発熱、便秘、輸血反応、悪心、腹部不快感、腹痛、鼻出血、血尿及び穿刺部位出血で、外国人被験者で発現した有害事象とほぼ同じであった。発熱の発現割合は全体集団より高かったが、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群では同程度であり、日本人被験者では 19.7%（12/61 名）及び 14.3%（4/28 名）、外国人被験者では 5.4%（18/334 名）及び 8.5%（15/176 名）であった。

表 2.7.4-68　Group A-2：よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%超、かつ併合アバトロンボパグ群で 3%超）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MedDRA Preferred Term | Combined Placebo (N=204) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=142) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=169) n (%) | ≥347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Combined Treatment Group Total All Doses (N=395) n (%) |
| **有害事象を発現した被験者** | 122 (59.8) | 56 (83.6) | 80 (56.3) | 92 (54.4) | 13 (76.5) | 241 (61.0) |
| 悪心 | 16 (7.8) | 8 (11.9) | 10 (7.0) | 11 (6.5) | 2 (11.8) | 31 (7.8) |
| 発熱 | 19 (9.3) | 1 (1.5) | 9 (6.3) | 18 (10.7) | 2 (11.8) | 30 (7.6) |
| 頭痛 | 15 (7.4) | 6 (9.0) | 10 (7.0) | 8 (4.7) | 1 (5.9) | 25 (6.3) |
| 腹痛 | 14 (6.9) | 3 (4.5) | 9 (6.3) | 10 (5.9) | 0 | 22 (5.6) |
| 下痢 | 9 (4.4) | 6 (9.0) | 4 (2.8) | 8 (4.7) | 1 (5.9) | 19 (4.8) |
| 疲労 | 10 (4.9) | 8 (11.9) | 4 (2.8) | 7 (4.1) | 0 | 19 (4.8) |
| 処置による疼痛 | 4 (2.0) | 3 (4.5) | 2 (1.4) | 8 (4.7) | 2 (11.8) | 15 (3.8) |
| 上腹部痛 | 8 (3.9) | 4 (6.0) | 3 (2.1) | 6 (3.6) | 1 (5.9) | 14 (3.5) |
| 浮動性めまい | 8 (3.9) | 6 (9.0) | 2 (1.4) | 5 (3.0) | 1 (5.9) | 14 (3.5) |
| 末梢性浮腫 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 5 (3.5) | 5 (3.0) | 2 (11.8) | 13 (3.3) |

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

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

MedDRA Version 19.1

AE = adverse event, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse events.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.3.2.

表 2.7.4-69　Group A-2：よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%超、かつ併合アバトロンボパグ群で 3%超）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=28) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=7) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=23) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=31) n (%) | Total (N=61) n (%) |
| **有害事象を発現した被験者** | **20 (71.4)** | **4 (57.1)** | **17 (73.9)** | **19 (61.3)** | **40 (65.6)** |
| 発熱 | 4 (14.3) | 0 | 3 (13.0) | 9 (29.0) | 12 (19.7) |
| 下痢 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 0 | 4 (12.9) | 5 (8.2) |
| 悪心 | 2 (7.1) | 0 | 1 (4.3) | 4 (12.9) | 5 (8.2) |
| 不眠症 | 1 (3.6) | 0 | 2 (8.7) | 2 (6.5) | 4 (6.6) |
| 処置後合併症 | 1 (3.6) | 2 (28.6) | 2 (8.7) | 0 | 4 (6.6) |
| 背部痛 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 2 (6.5) | 3 (4.9) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 2 (6.5) | 3 (4.9) |
| 便秘 | 3 (10.7) | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 塞栓術後症候群 | 0 | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 腹部不快感 | 2 (7.1) | 1 (14.3) | 0 | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 0 | 2 (3.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 0 | 2 (3.3) |
| 尿中血陽性 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (3.3) |
| 皮下出血 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 0 | 2 (3.3) |

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

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

AE = adverse event, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse events.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.3.2b.

表 2.7.4-70　Group A-2：よくみられた有害事象（いずれかの投与群で 5%超、かつ併合アバトロンボパグ群で 3%超）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=176) n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=119) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=138) n (%) | >=347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Total (N=334) n (%) |
| **有害事象を発現した被験者** | **102 (58.0)** | **52 (86.7)** | **63 (52.9)** | **73 (52.9)** | **13 (76.5)** | **201 (60.2)** |
| 悪心 | 14 (8.0) | 8 (13.3) | 9 (7.6) | 7 (5.1) | 2 (11.8) | 26 (7.8) |
| 頭痛 | 15 (8.5) | 6 (10.0) | 9 (7.6) | 7 (5.1) | 1 (5.9) | 23 (6.9) |
| 腹痛 | 12 (6.8) | 3 (5.0) | 9 (7.6) | 9 (6.5) | 0 | 21 (6.3) |
| 疲労 | 10 (5.7) | 8 (13.3) | 3 (2.5) | 7 (5.1) | 0 | 18 (5.4) |
| 発熱 | 15 (8.5) | 1 (1.7) | 6 (5.0) | 9 (6.5) | 2 (11.8) | 18 (5.4) |
| 下痢 | 8 (4.5) | 5 (8.3) | 4 (3.4) | 4 (2.9) | 1 (5.9) | 14 (4.2) |
| 浮動性めまい | 8 (4.5) | 6 (10.0) | 2 (1.7) | 5 (3.6) | 1 (5.9) | 14 (4.2) |
| 処置による疼痛 | 4 (2.3) | 3 (5.0) | 2 (1.7) | 7 (5.1) | 2 (11.8) | 14 (4.2) |
| 上腹部痛 | 8 (4.5) | 4 (6.7) | 2 (1.7) | 5 (3.6) | 1 (5.9) | 12 (3.6) |
| 門脈圧亢進性胃障害 | 3 (1.7) | 7 (11.7) | 2 (1.7) | 3 (2.2) | 0 | 12 (3.6) |
| 食道静脈瘤 | 1 (0.6) | 5 (8.3) | 4 (3.4) | 3 (2.2) | 0 | 12 (3.6) |
| 嘔吐 | 3 (1.7) | 2 (3.3) | 5 (4.2) | 2 (1.4) | 3 (17.6) | 12 (3.6) |
| 末梢性浮腫 | 3 (1.7) | 1 (1.7) | 4 (3.4) | 4 (2.9) | 2 (11.8) | 11 (3.3) |

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

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

AE = adverse event, MedDRA = medical dictionary for regulatory activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse events.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.3.2a

#### 2.7.4.2.4.3　Grade 3 又は 4 の有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.3.1　主要な試験

(1)　310 試験

Grade 3 又は 4（重度）の有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［10.2%（15/147 名）］と併合プラセボ群 10.0%（8/80 名）は同程度であり（表 2.7.4-161）、アバトロンボパグ 60 mg 群［7.9%（7/89 名）］の方が 40 mg 群［13.8%（8/58 名）］より低かった。

2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、SOC が「胃腸障害」の上腹部痛［併合アバトロンボパグ群 1.4%（2/147 名）及び併合プラセボ群 0.0%（0/80 名）］及び「代謝および栄養障害」の低ナトリウム血症［併合アバトロンボパグ群 1.4%（2/147 名）及び併合プラセボ群 0.0%（0/80 名）］であった［Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.3.1.4.1］。その他は各群 1 名のみに発現した。

(2)　311 試験

Grade 3 又は 4（重度）の有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［10.2%（13/127 名）］と併合プラセボ群［9.2%（7/76 名）］は同程度であり（表 2.7.4-165）、アバトロンボパグ 60 mg 群［8.6%（6/70 名）］の方が 40 mg 群［12.3%（7/57 名）］より低かった。

2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、SOC が「臨床検査」の好中球数減少［併合アバトロンボパグ群 2.4%（3/127 名）及び併合プラセボ群 0.0%（0/76 名）］及び「精神障害」のうつ病［併合アバトロンボパグ群 1.6%（2/127 名）及び併合プラセボ群 0.0%（0/76 名）］であった［Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.3.1.4.1］。その他は各群 1 名のみに発現した。

**日本人部分集団**

Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［12.1%（4/33 名）］と併合プラセボ群 29.4%（5/17 名）は同程度であり（表 2.7.4-166）、アバトロンボパグ 60 mg 群［4.8%（1/21 名）］の方が 40 mg 群［25.0%（3/12 名）］より低かった。併合アバトロンボパグ群で発現したのは、好中球数減少、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中尿酸増加及びうつ病で、好中球数減少（2 名）以外は 1 名のみに発現した［Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation analysis, Table 14.3.1.4.1］。

##### 2.7.4.2.4.3.2　補助的な試験

(1)　202 試験

Grade 3 又は 4 の有害事象は、コホート A とコホート B の併合プラセボ群 5 名（13.5%）及び併合アバトロンボパグ群 15 名（16.1%）に発現し、コホート A とコホート B のアバトロンボパグ群での発現割合は同程度であった［Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.3.2.7a, 14.3.2.7b, and Table 14.3.2.7c］。

このうち SOC「胃腸障害」に分類される Grade 3 又は 4 の事象はコホート A ではアバトロンボパグ群の計 4 名（7.8%）に発現し、その内訳は胃出血がアバトロンボパグ 80 mg 群 1 名

（5.9%）、腸閉塞と上部消化管出血がアバトロンボパグ 20 mg 群の各 1 名（5.6%）、食道静脈瘤がアバトロンボパグ 40 mg 群 1 名（6.3%）であった。コホート B では、SOC「胃腸障害」に分類される Grade 3 又は 4 の事象は 1 名のみであり、痔出血がアバトロンボパグ 20 mg 群の 1 名（4.8%）に発現した。

(2)　204 試験

Grade 3 又は 4 の有害事象は併合アバトロンボパグ群の 7.1%（2/28 名）に発現し（表 2.7.4-167）、内訳は Grade 3 の白血球数減少が 20 mg 群の 1 名、Grade 4 の血中ブドウ糖増加が 40 mg 群の 1 名であった［Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 14.3.1.2.4］。白血球数減少の事象は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。プラセボ群で Grade 3 又は 4 の有害事象は報告されなかった。

2.7.4.2.4.3.3　統合解析

(1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

いずれかの群で 2 名以上に発現した CTCAE の Grade が 3 又は 4（重度）の有害事象を表 2.7.4-71 に示す。

いずれのコホートでも、またアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれでも発現した有害事象の多くは軽度から中等度であった。CTCAE の Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は全体的に低く、併合アバトロンボパグ群 10.2%（28/274 名）、併合プラセボ群 9.6%（15/156 名）で、多くは 1 名のみに発現した。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現したのは、好中球数減少［1.5%（4/274 名）］、上腹部痛、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝性脳症、低ナトリウム血症及びうつ病［各 0.7%（2/274 名）］であった（表 2.7.4-71）。発現割合が低い事象では群間にある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 2 つのコホートで群間の傾向が異なっており、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群 8.2%（13/159 名）、プラセボ群 13.2%（12/91 名）で、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 13.0%（15/115 名）、プラセボ群 4.6%（3/65 名）であった。上記のとおり、これらの多くは 1 名のみに発現した。

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

日本人部分集団及び外国人部分集団

日本人被験者での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［12.1%（4/33 名）］と併合プラセボ群［29.4%（5/17 名）］で同程度であり（表 2.7.4-166）、併合アバトロンボパグ群での発現割合は全体集団［10.2%（28/274 名）］と同程度であった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群［4.8%（1/21 名）］の方が 40 mg 群［25.0%（3/12 名）］より低かっ

た。Grade 3 又は 4 の各有害事象は各群で 1 名のみに発現した（2.7.4.2.4.3.1 項 (2)）。外国人被験者のいずれかの群で 2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象を表 2.7.4-72 に示す。

表 2.7.4-71　Group A-1：よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 2 名以上）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| **Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者** | **12 (13.2)** | **13 (8.2)** | **3 (4.6)** | **15 (13.0)** | **15 (9.6)** | **28 (10.2)** |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 3 (2.6) | 0 | 4 (1.5) |
| 上腹部痛 | 0 | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 肝性脳症 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (0.7) |

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

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

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject.

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

MedDRA Version 19.1.

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table, 20.3.8.1.

表 2.7.4-72　Group A-1：よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象（いずれかの群で 2 名以上）（併合アバトロンボパグ群での発現割合が高い順）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| **Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者** | **8 (9.9)** | **12 (8.7)** | **2 (3.4)** | **12 (11.7)** | **10 (7.2)** | **24 (10.0)** |
| 上腹部痛 | 0 | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.8) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9) | 0 | 2 (0.8) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 肝性脳症 | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.8) |

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

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

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject.

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

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.8.1a

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した CTCAE の Grade が 3 又は 4（重度）の有害事象を表 2.7.4-73 に示す。

アバトロンボパグ群とプラセボ群で発現した有害事象の多くは軽度から中等度で、CTCAE の Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群 11.4%（45/395 名）、併合プラセボ群で 9.8%（20/204 名）であった。発現割合が低い事象では群間にある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。併合アバトロンボパグと併合プラセボ群で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合に特定の傾向はみられず、これらの有害事象の多くは 1 名のみに発現した。併合アバトロンボパグ群で 3 名以上に発現したのは好中球数減少［1.0%（4/395 名）］と貧血［0.8%（3/395 名）］のみであった。

アバトロンボパグ群のいずれの用量群でも発現割合が高い Grade 3 又は 4 の有害事象はなかった。CTCAE の Grade が 3 又は 4 の有害事象の発現割合は全ての群で低く、いずれのアバトロンボパグ群でも安全性上の懸念となるようなものは認められず、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合とアバトロンボパグの用量の関係はなかった。

#### 日本人部分集団

併合アバトロンボパグ群で発現した有害事象の多くは軽度から中等度で、CTCAE の Grade が 3 以上の有害事象の発現割合［9.8%（6/61 名）］は併合プラセボ群［17.9%（5/28 名）］より低く、また、外国人被験者の併合アバトロンボパグ群［12.3%（41/334 名）、表 2.7.4-60］より低かった。日本人被験者の併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現したのは好中球数減少のみであった（表 2.7.4-74）。

表 2.7.4-73　Group A-2：よくみられた Grade 3 又は 4 の有害事象（併合群で 2 名以上）（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、及び 311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Combined Placebo (N=204) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=142) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=169) n (%) | ≥347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Combined Treatment Group Total All Doses (N=395) n (%) |
| **Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者** | **20 (9.8)** | **11 (16.4)** | **18 (12.7)** | **13 (7.7)** | **3 (17.6)** | **45 (11.4)** |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | | |
| 貧血 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 胃腸障害 | | | | | | |
| 上腹部痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 肝胆道系障害 | | | | | | |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 感染症および寄生虫症 | | | | | | |
| 肺炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 臨床検査 | | | | | | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 代謝および栄養障害 | | | | | | |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 神経系障害 | | | | | | |
| 肝性脳症 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 精神障害 | | | | | | |
| うつ病 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 腎および尿路障害 | | | | | | |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Combined Placebo (N=204)<br>n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67)<br>n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=142)<br>n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=169)<br>n (%) | ≥347 mg Total Dose (N=17)<br>n (%) | Combined Treatment Group Total All Doses (N=395)<br>n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | | |
| 急性呼吸不全 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |

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

If a subject had 2 or more AEs in the same SOC (or with the same PT) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject.

Subjects with missing CTC grade for a non-fatal AE were counted under 'missing' category unless the subject already had another AE with CTC Grade 4, in which case subject was counted under CTC Grade 4.

AE = adverse event, CTC = common terminology criteria, CTCAE = common terminology criteria for adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse events.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 56

表 2.7.4-74　Group A-2：Grade 3 又は 4 の有害事象（SOC 及び PT 別）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=28)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=7)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=23)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=31)<br>n (%) | Total<br>(N=61)<br>n (%) |
| **Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者** | **5 (17.9)** | **1 (14.3)** | **4 (17.4)** | **1 (3.2)** | **6 (9.8)** |
| 血液およびリンパ系障害 | | | | | |
| 播種性血管内凝固 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | | | | |
| 低血圧性輸血副作用 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | | | | | |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 血圧上昇 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | | | | | |
| 肝性脳症 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | | | | | |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | | | | |
| 肺塞栓症 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | | | | | |
| 高血圧 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

If a subject had 2 or more AEs in the same SOC (or with the same PT) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject.

Subjects with missing CTC grade for a non-fatal AE were counted under 'missing' category unless the subject already had another AE with CTC Grade 4, in which case subject was counted under CTC Grade 4.

AE = adverse event, CTC = common terminology criteria, CTCAE = common terminology criteria for adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse events.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.8.2b

#### 2.7.4.2.4.4　死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.4.1　死亡－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

###### 2.7.4.2.4.4.1.1　主要な試験

**(1)　310 試験**

アバトロンボパグ群でランダム割付け後に 2 名が死亡し（表 2.7.4-75）、いずれもベースラインの血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群で、1 名は多臓器機能不全症候群（PT）、もう 1 名は肝性昏睡（PT）であった。死亡した被験者の叙述を 2.7.6.18.3.4.5 項に示す。

**(2)　311 試験**

ベースラインの血小板数が高いコホートのプラセボ群で割付け後に 1 名が死亡した。死因は急性心筋梗塞（PT）及び多臓器機能不全症候群（PT）であった（表 2.7.4-75）。日本人被験者の死亡はみられなかった。死亡した被験者の叙述を 2.7.6.19.3.4.5 項に示す。

###### 2.7.4.2.4.4.1.2　補助的な試験

**(1)　202 試験**

試験期間中に 1 名が死亡した。本被験者はコホート B のアバトロンボパグ 10 mg 群で、死因は急性高炭酸ガス血性呼吸不全、心肺停止、代謝性アシドーシス及び急性腎不全の併発とされた（表 2.7.4-76）。重篤な有害事象である舌扁平上皮癌、急性腎不全、代謝性アシドーシス、及び急性高炭酸ガス血性呼吸不全は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、心肺停止は関連するかもしれないと判断された。本被験者の叙述を 2.7.6.16.3.5.4 項に示す。

**(2)　204 試験**

死亡した被験者はいなかった。

###### 2.7.4.2.4.4.1.3　統合解析

**(1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）**

第 3 相試験の期間中、3 名が Grade 5 の有害事象（死亡）を発現し、内訳は併合アバトロンボパグ群 2 名（0.7%）、併合プラセボ群 1 名（0.6%）で、いずれも治験担当医師により治験薬と関連なしと判断された。死亡したのはいずれもベースラインの血小板数が高いコホートであった。3 名の一覧を表 2.7.4-75 に示す。日本人被験者に死亡はなかった。

有害事象の評価期間外に、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群の 1 名が、試験を完了して追加の侵襲的処置を施行後に死亡した。本被験者は脾臓出血を発現し、アバトロンボパグ最終投与の 47 日後に死亡した。本事象は治験担当医師によりアバトロンボパグと関連なしと判断された。

表 2.7.4-75　Group A-1：試験期間中に死亡した被験者の一覧

| 被験者<br>識別番号<br>年齢（歳）<br>性別、人種 | 死亡日<br>（Day）[a] | 投与群 | 死亡に至った有害事象<br>（医師記載／基本語） | 発現日<br>（Day） | 因果関係 | 投与期間[b]<br>（日） | 投与終了から<br>死亡までの<br>期間[c] | 有害<br>事象？ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **310 試験** | | | | | | | | |
| [redacted]、M、W | 40 | ベースラインの血小板数が高いコホート<br>ーアバトロンボパグ<br>40 mg | 多臓器不全（急性肝不全、急性腎障害、及び呼吸不全）／<br>多臓器機能不全症候群 | 34 | 関連なし | 5 | 36 | Yes |
| [redacted]、F、W | 34 | ベースラインの血小板数が高いコホート<br>ーアバトロンボパグ<br>40 mg | 肝性昏睡／<br>肝性昏睡 | 34 | 関連なし | 5 | 30 | Yes |
| **311 試験** | | | | | | | | |
| [redacted]、M、W | 33 | ベースラインの血小板数が高いコホート<br>ープラセボ | 急性心筋梗塞／<br>急性心筋梗塞 | 31 | 関連なし | 5 | 29 | Yes |
| | 33 | | 多臓器不全／<br>多臓器機能不全症候群 | 31 | 関連なし | 5 | 29 | Yes |

年齢は同意取得日時点
F=女性、M=男性、W=白人
MedDRA Version 19.1

a) 死亡日=死亡日−治験薬初回投与日+1
b) 投与期間=治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+1
c) 治験薬の終了から死亡までの日数
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 32

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

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

さらに、有害事象の評価期間外では、アバトロンボパグ 204～346 mg 群の 1 名が試験完了後に死亡し、治験薬との因果関係は否定された。

日本人で死亡はなかった。

表 2.7.4-76　Group A-2：試験期間中に死亡した被験者の一覧

| 被験者<br>識別番号<br>年齢（歳）<br>性別、人種 | 死亡日<br>（Day）[a] | 投与群 | 死亡に至った有害事象<br>（医師記載／基本語） | 発現日<br>（Day） | 因果関係 | 投与期間[b]<br>（日） | 投与終了から<br>死亡までの<br>期間[c] | 有害<br>事象？ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **310 試験** | | | | | | | | |
| [redacted]<br>5[redacted]、M、W | 40 | アバトロンボパグ<br>141～203 mg | 多臓器不全（急性肝不全、急性腎障害、及び呼吸不全）／<br>多臓器機能不全症候群 | 34 | 関連なし | 5 | 36 | Yes |
| [redacted]<br>5[redacted]、F、W | 34 | アバトロンボパグ<br>141～203 mg | 肝性昏睡／<br>肝性昏睡 | 34 | 関連なし | 5 | 30 | Yes |
| **311 試験** | | | | | | | | |
| [redacted]<br>5[redacted]、M、W | 33 | プラセボ | 急性心筋梗塞／<br>急性心筋梗塞 | 31 | 関連なし | 5 | 29 | Yes |
| | 33 | | 多臓器不全／<br>多臓器機能不全症候群 | 31 | 関連なし | 5 | 29 | Yes |
| **202 試験** | | | | | | | | |
| [redacted][d]<br>5[redacted]、F、W | 12 | アバトロンボパグ<br>1～140 mg | 心肺停止（心肺停止） | 12 | 関連するかもしれない | 7 | 6 | Yes |
| | 12 | | 急性高炭酸ガス血性呼吸不全（急性呼吸不全） | 12 | 関連なし | 7 | 6 | Yes |
| | 12 | | 代謝性アシドーシス（代謝性アシドーシス） | 12 | 関連なし | 7 | 6 | Yes |
| | 12 | | 急性腎不全（急性腎障害） | 12 | 関連なし | 7 | 6 | Yes |

年齢は同意取得日時点
F=女性、M=男性、W=白人
MedDRA Version 19.1

a) 死亡日=死亡日−治験薬初回投与日+1
b) 投与期間=治験薬最終投与日−治験薬初回投与日+1
c) 治験薬の投与終了から死亡までの日数
d) 治験担当医師は Grade 2～3 と報告した。

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 59

#### 2.7.4.2.4.4.2　重篤な有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.4.2.1　主要な試験

(1)　310 試験

重篤な有害事象は 30 名に 55 件発現した。全体的に、重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［12.2%（18/147 名）］と併合プラセボ群［15.0%（12/80 名）］は同程度であったが、2 つのコホートで群間の傾向が異なっていた（表 2.7.4-77）。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［11.2%（10/89 名）］の方がプラセボ群［22.9%（11/48 名）］より低かったが、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群［13.8%（8/58 名）］の方がプラセボ群［3.1%（1/32 名）］より高かった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群では同程度であった。

治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、併合アバトロンボパグ群の 1 名（0.7%）及び併合プラセボ群の 2 名（2.5%）に発現した。併合アバトロンボパグ群では貧血及び筋肉痛で、併合プラセボ群では下痢、発熱及び血小板数減少であった。

重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.18.3.4.5 項に示す。

表 2.7.4-77　310 試験：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 11 (22.9) | 10 (11.2) | 1 (3.1) | 8 (13.8) | 12 (15.0) | 18 (12.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) |
| 貧血 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 脾腫 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 4 (4.5) | 1 (3.1) | 3 (5.2) | 1 (1.3) | 7 (4.8) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 腹水 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 下痢 | 0 | 1 (1.1) | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.7) |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (4.2) | 0 | 1 (3.1) | 1 (1.7) | 3 (3.8) | 1 (0.7) |
| 全身性浮腫 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 発熱 | 1 (2.1) | 0 | 1 (3.1) | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 4 (6.9) | 0 | 5 (3.4) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 肺炎 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (12.5) | 2 (2.2) | 0 | 0 | 6 (7.5) | 2 (1.4) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 処置後出血 | 1 (2.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.7) |
| 処置による出血 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 輸血反応 | 3 (6.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (3.8) | 0 |
| 臨床検査 | 2 (4.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (2.5) | 0 |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 3 (2.0) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 神経系障害 | 1 (2.1) | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.3) | 2 (1.4) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 肝性脳症 | 1 (2.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.7) |
| 失神 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 高窒素血症 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 鼻出血 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.3.2.2.1

### (2)　311 試験

重篤な有害事象は 4 名に 6 件発現した。発現割合は併合アバトロンボパグ群［1.6%（2/127 名）］と併合プラセボ群［2.6%（2/76 名）］で同程度であり（表 2.7.4-78）、全ての重篤な有害事象は治験薬と関連なしと判断された。

重篤な有害事象を発現したアバトロンボパグ群 2 名のうち、1 名はベースラインの血小板数が高いコホートの 40 mg 群で、麻痺性イレウスと急性呼吸不全を発現し、別の 1 名は血小板数が低いコホートの 60 mg 群で、吐血を発現した。

プラセボ群 2 名のうち 1 名はベースラインの血小板数が低いコホートで、肝性脳症を発現し、別の 1 名は血小板数が高いコホートで、急性心筋梗塞と多臓器機能不全症候群を発現した。

いずれの群で発現した重篤な有害事象も、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、用量に相関した群間差は認められなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.19.3.4.5 項に示す。

表 2.7.4-78　311 試験：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=57) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=127) n (%) |
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 1 (2.3) | 1 (1.4) | 1 (3.0) | 1 (1.8) | 2 (2.6) | 2 (1.6) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 1 (1.8) | 0 | 2 (1.6) |
| 吐血 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 神経系障害 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 肝性脳症 | 1 (2.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) |

One patient in the >= 40 x 10$^9$/L to < 50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.3.2.2.1

### 2.7.4.2.4.4.2.2　補助的な試験

#### (1)　202 試験

重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群［16 名（17.2%）］の方が併合プラセボ群［4 名（10.8%）］より高かった（表 2.7.4-79）。多く発現した SOC は、「胃腸障害」［併合プラセボ群 1 名（2.7%）及び併合アバトロンボパグ群 5 名（5.4%）］、及び「感染症および寄生虫症」［2 名（5.4%）及び 4 名（4.3%）］であった。これら 2 つの SOC に属する重篤な有害事象（例：腹痛、腹水、胃腸出血、蜂巣炎、細菌性腹膜炎又はブドウ球菌性腫瘍、肺炎）は原疾患の病態と一致していた。コホート A、コホート B、及びコホート A とコホート B の併合の各群での発現割合及び事象に明らかな傾向は認められなかった。

重篤な有害事象を発現した全ての被験者の叙述を 2.7.6.16.3.5.4 項に示す。

#### (2)　204 試験

試験期間中に重篤な有害事象は発現しなかった。

表 2.7.4-79　202 試験：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（コホート A、コホート B、及びコホート A と B の併合）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Cohort A | | Cohort B | | Combined Cohorts A and B | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=16)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=51)<br>n (%) | Placebo<br>(N=21)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=42)<br>n (%) | Placebo<br>(N=37)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=93)<br>n (%) |
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 1 (6.3) | 8 (15.7) | 3 (14.3) | 8 (19.0) | 4 (10.8) | 16 (17.2) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 貧血 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 心肺停止 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 胃腸障害 | 0 | 2 (3.9) | 1 (4.8) | 3 (7.1) | 1 (2.7) | 5 (5.4) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 腹水 | 0 | 0 | 1 (4.8) | 0 | 1 (2.7) | 0 |
| 胃出血 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 痔出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2 (3.9) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 3 (3.2) |
| 肝障害 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 2 (2.2) |
| 門脈血栓症 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (6.3) | 1 (2.0) | 1 (4.8) | 3 (7.1) | 2 (5.4) | 4 (4.3) |
| 蜂巣炎 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (2.4) | 1 (2.7) | 1 (1.1) |
| 細菌性腹膜炎 | 0 | 0 | 1 (4.8) | 1 (2.4) | 1 (2.7) | 1 (1.1) |
| 肺炎 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 2 (3.9) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 3 (3.2) |
| 転倒 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 企図的過量投与 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 漿液腫 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Cohort A | | Cohort B | | Combined Cohorts A and B | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=16)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=51)<br>n (%) | Placebo<br>(N=21)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=42)<br>n (%) | Placebo<br>(N=37)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=93)<br>n (%) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 舌の悪性新生物、病期不明 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 1 (4.8) | 1 (2.4) | 1 (2.7) | 1 (1.1) |
| 肝性脳症 | 0 | 0 | 1 (4.8) | 0 | 1 (2.7) | 0 |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 自殺念慮 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 2 (2.2) |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 急性腎不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 1 (2.4) | 0 | 2 (2.2) |
| 胸水 | 0 | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.1) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (1.1) |

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.

A subject with 2 or more AEs in the same SOC (or with the same preferred term) is counted only once for that SOC or preferred term. Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).

MedDRA Version 14.0

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, SOC = system organ class, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 27

### 2.7.4.2.4.4.2.3　　統合解析

#### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群［7.3%（20/274 名）］と併合プラセボ群［9.0%（14/156 名）］は同程度であった（表 2.7.4-80）。発現割合が低い事象では群間にある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は 2 種類のみで、胃腸出血［併合アバトロンボパグ群 0.7%（2/274 名）、併合プラセボ群 0%（0/156 名）］及び低ナトリウム血症［0.7%（2/274 名）、0%（0/156 名）］であった。併合プラセボ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は 3 種類で、輸血反応［0%（0/274 名）、1.9%（3/156 名）］、肝性脳症［0.4%（1/274 名）、1.3%（2/156 名）］、及び発熱［0%（0/274 名）、1.3%（2/156 名）］であった。これら以外は 1 名のみに発現した。

ベースラインの血小板数が低いコホートでは、重篤な有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 60 mg 群［6.9%（11/159 名）］の方がプラセボ群［13.2%（12/91 名）］より低かった（表 2.7.4-80）。また、アバトロンボパグ 60 mg 群での事象は全て 1 名（0.6%）のみでの発現であった。プラセボ群で 2 名以上に発現したのは輸血反応［アバトロンボパグ群 0%（0/159 名）、プラセボ群 3.3%（3/91 名）］及び肝性脳症［0.6%（1/159 名）、2.2%（2/91 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、重篤な有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群［7.8%（9/115 名）］の方がプラセボ群［3.1%（2/65 名）］より高かった（表 2.7.4-80）が、アバトロンボパグ 40 mg 群で発現した事象は全て 1 名（0.9%）のみでの発現であり、安全性上の懸念となるようなものは認められなかった.

治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群［0.4%（1/274 名）］と併合プラセボ群［1.3%（2/156 名）］のいずれも低かった（表 2.7.4-81）。併合アバトロンボパグ群で発現したのは貧血及び筋肉痛で、ベースラインの血小板数が低いコホートの 60 mg 群の各 1 名に発現し、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群では発現しなかった。プラセボ群で発現したのは、ベースラインの血小板数が低いコホートでの血小板数減少 1 名（1.1%）、血小板数が高いコホートでの下痢及び発熱が各 1 名（1.5%）であった（表 2.7.4-81）。

Group A-1 での重篤な有害事象の発現割合は低く、2 つのコホートの併合やコホートそれぞれで、アバトロンボパグ群とプラセボ群に臨床的に意味のある差異は認められず、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群で安全性上の懸念となるようなものはなかった。

**日本人部分集団**

ベースラインの血小板数が低いコホートのプラセボ群の 1 名のみで重篤な有害事象（肝性脳症）が発現したが、治験薬との因果関係は否定された［Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese subpopulation analysis, Table 14.3.2.2.1, Table 14.3.2.2.2］。

表 2.7.4-80　Group A-1：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 12 (13.2) | 11 (6.9) | 2 (3.1) | 9 (7.8) | 14 (9.0) | 20 (7.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 貧血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 脾腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 胃腸障害 | 0 | 5 (3.1) | 1 (1.5) | 4 (3.5) | 1 (0.6) | 9 (3.3) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腹水 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 下痢 | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 吐血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (2.2) | 0 | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 4 (2.6) | 1 (0.4) |
| 全身性浮腫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 発熱 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | Avatrombopag 60 mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | Avatrombopag 40 mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 4 (3.5) | 0 | 5 (1.8) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 肺炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (6.6) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 6 (3.8) | 2 (0.7) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 処置後出血 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 処置による出血 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 輸血反応 | 3 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.9) | 0 |
| 臨床検査 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 3 (1.1) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 肝性脳症 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 失神 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高窒素血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 鼻出血 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.3.1

表 2.7.4-81　Group A-1：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 貧血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.4.1

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群 9.1%（36/395 名）］と併合プラセボ群［8.8%（18/204 名）］で同程度であり、発現割合が低い事象では群間にある程度のばらつきが認められたが、特に安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、腹痛、急性腎障害、急性呼吸不全、貧血、蜂巣炎、胃腸出血、低ナトリウム血症、肝障害、及び肺炎で、いずれの発現割合も 0.5%（2/395 名）であった。併合プラセボ群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象は、肝性脳症、輸血反応［各 1.5%（3/204 名）］、及び発熱［1.0%（2/204 名）］であった（表 2.7.4-82）。

アバトロンボパグ 141～203 mg 群［7.7%（11/142 名）］と 204～346 mg 群［6.5%（11/169 名）］での発現割合は、併合アバトロンボパグ群［9.1%（36/395 名）］及び併合プラセボ群［8.8%（18/204 名）］と同程度であった。141～203 mg 群と 204～346 mg 群で 2 名以上に発現した重篤な有害事象はなかったが、胃腸出血と低ナトリウム血症が両群でそれぞれ 1 件報告された。

重篤な有害事象の発現割合は、1～140 mg 群［16.4%（11/67 名）］と 347 mg 以上群［17.6%（3/17 名）］で、併合アバトロンボパグ群、アバトロンボパグの他の用量群及び併合プラセボ群より高かったが、これら 2 群で 2 名以上に発現したものはなかった。また、発現割合に、アバトロンボパグの用量に相関した明らかな増加は認められなかった。

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

Group A-2 での重篤な有害事象の発現割合は低く、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群、141～203 mg 群と 204～346 mg 群で臨床的に意味のある差異は認められず、安全性上の懸念となるようなものは認められなかった。

#### 日本人部分集団

併合プラセボ群の 1 名に重篤な有害事象が 1 件（肝性脳症）発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-82　Group A-2：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 18 (8.8) | 11 (16.4) | 11 (7.7) | 11 (6.5) | 3 (17.6) | 36 (9.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 3 (0.8) |
| 貧血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 脾腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心肺停止 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 2 (1.0) | 4 (6.0) | 4 (2.8) | 5 (3.0) | 1 (5.9) | 14 (3.5) |
| 腹痛 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 腹水 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 下痢 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 胃出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 吐血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 痔出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (2.0) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 全身性浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 発熱 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 2 (11.8) | 4 (1.0) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (1.0) | 4 (6.0) | 4 (2.8) | 1 (0.6) | 0 | 9 (2.3) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 6 (2.9) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 0 | 5 (1.3) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 転倒 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 企図的過量投与 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 処置後出血 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 処置による出血 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 漿液腫 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 輸血反応 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 0 | 4 (1.0) |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋力低下 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 舌扁平上皮癌 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝性脳症 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 精神障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 自殺念慮 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 0 | 4 (1.0) |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 高窒素血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 鼻出血 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.3.2

表 2.7.4-83　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo (N=204) n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=67) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=142) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=169) n (%) | >=347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Total (N=395) n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者 | 3 (1.5) | 2 (3.0) | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下痢 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 筋力低下 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS Table 20.4.4.2

#### 2.7.4.2.4.4.3　注目すべき有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.4.3.1　注目すべき全有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

非臨床試験の所見、市販の TPO 受容体作動薬による既知の副作用、及び慢性肝疾患に伴う合併症から注目すべき有害事象として、1）血小板減少症の再発（最終投与後 30 日以内に血小板数が $10\times10^9$/L 未満となり、かつベースラインより $10\times10^9$/L 以上低いと定義）、2）血栓・塞栓イベント、3）出血イベント（WHO Grade 2～4）の 3 つを評価した。血小板減少症の再発イベントは MedDRA レベル 2 の SMQ「造血障害による血小板減少症」に属する MedDRA 基本語、血栓・塞栓イベントは SMQ「塞栓および血栓」に属する MedDRA PT とした。出血イベント（WHO Grade 2～4）は、レベル 2 の SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に属する PT で、WHO Bleeding Scale Score が 2～4 の有害事象とした。

###### 2.7.4.2.4.4.3.1.1　主要な試験

**(1)　310 試験**

注目すべき有害事象として血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、及び出血イベント（WHO Grade 2～4）を評価した。注目すべき有害事象は全体で 5.3%（12/227 名）に 12 件発現した（表 2.7.4-84）。治験薬との因果関係が否定できない血栓・塞栓イベントはいずれのコホートでもみられなかった。

血小板減少症の再発（PT：血小板数減少）は、ベースラインの血小板数が低いコホートのプラセボ群 1 名（2.1%）に発現した。血栓・塞栓イベントは有害事象としては発現せず、スクリーニングで脱落した 2 名（4[redacted] 歳男性及び 6[redacted] 歳女性）で同意説明文書への署名後で治験薬投与前に門脈血栓症が発現した。また、有害事象の評価期間外である Day 36（アバトロンボパグの最終投与の 31 日後）に、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群の 4[redacted] 歳女性に門脈血栓症（CTCAE Grade 2）が 1 件発現し、治験担当医師より重篤であるが治験薬と関連なしと判断された。WHO Grade 2～4 の出血イベントの発現割合は、併合アバトロンボパグ群［4.8%（7/147 名）］と併合プラセボ群［5.0%（4/80 名）］、及び 2 つのコホートで同程度であった。

表 2.7.4-84　310 試験：注目すべき有害事象

| Adverse Event of Special Interest MedDRA Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=48) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=89) n (%) | Placebo (N=32) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=58) n (%) | Placebo (N=80) n (%) | Avatrombopag (N=147) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0[a] | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血イベント（WHO Grade 2～4） | 3 (6.3) | 5 (5.6) | 1 (3.1) | 2 (3.4) | 4 (5.0) | 7 (4.8) |
| 鼻出血 | 1 (2.1) | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (1.3) | 1 (0.7) |
| 胃出血 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 1 (3.1) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) |
| 処置後出血 | 1 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 歯槽出血 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) |

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs in the same category of AESI (or with the same PT) were counted only once for that category of AESI (or PT).
MedDRA Version 19.1
AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in specified group; PT = preferred term; TEAE = treatment-emergent adverse event; WHO = World Health Organization.
a) Subject [redacted] had a nontreatment emergent AESI of PVT on Study Day 36.
Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 22

### (2)　311 試験

注目すべき有害事象の発現状況を表 2.7.4-85 に示す。注目すべき有害事象は全体で 3.0%（6/203 名）に 9 件発現した［Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 22］。血小板減少症の再発はいずれの群にもみられなかった。血栓・塞栓イベントは 3 名（1.5%）に発現した。内訳は併合アバトロンボパグ群 0.8%（1/127 名）、併合プラセボ群 2.6%（2/76 名）であり、アバトロンボパグ群の 1 名は 40 mg 群で、発現したのは部分的な門脈血栓症であった。

WHO Grade 2～4 の出血イベントは 4 名（2.0%）に発現し、発現割合は併合アバトロンボパグ群 1.6%(2/127 名)［吐血(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 1 名）と歯肉出血（高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群 1 名)］及び併合プラセボ群 2.6%（2/76 名）［処置後出血（1 名）及び穿刺部位出血と鼻出血（1 名）: いずれも高いコホート］であった。

#### 日本人部分集団

日本人部分集団では注目すべき有害事象がプラセボ群の 1 名のみに 4 件発現した（表 2.7.4-86)。発現したのは、血栓・塞栓イベント（播種性血管内凝固と肺塞栓症)、WHO Grade 2～4 の出血イベント（鼻出血と穿刺部位出血）であった［Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 22］。

表 2.7.4-85　311 試験：注目すべき有害事象

| Adverse Events of Special Interest MedDRA Preferred Team | Low Baseline Platelet Count <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=57) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=127) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0 | 2 (6.1) | 1 (1.8) | 2 (2.6) | 1 (0.8) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 出血イベント（WHO Grade 2～4） | 0 | 1 (1.4) | 2 (6.1) | 1 (1.8) | 2 (2.6) | 2 (1.6) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.8) | 0 | 1 (0.8) |
| 吐血 | 0 | 1 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 処置後出血 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (3.0) | 0 | 1 (1.3) | 0 |

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

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

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

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 21

表 2.7.4-86　311 試験：注目すべき有害事象（日本人部分集団）

| Adverse Event of Special Interest<br>MedDRA Preferred Term | Low Baseline Platelet Count <40 x $10^9$/L | | High Baseline Platelet Count >=40 to <50 x $10^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 出血イベント（WHO Grade 2～4） | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |

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

Subject with two or more adverse events in the same category of AE of special interest (or with the same preferred term) is counted only once for that category of AE of special interest

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

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.3.2.6.1

#### 2.7.4.2.4.4.3.1.2　補助的な試験

##### (1)　202 試験

治験薬最終投与後 30 日以内の極めて重度の血小板減少症（血小板数が $10\times10^9$/L 未満と定義）及び血栓イベントを、注目すべき有害事象とした。

重度の血小板減少症は認められなかった。血栓イベントは、コホート A のアバトロンボパグ 80 mg 群にランダム化された 1 名に門脈血栓症（重篤な有害事象）が発現した、治験担当医師により治験薬と関連するかもしれないと判断された。

##### (2)　204 試験

血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント及び出血イベント（WHO Grade 2～4）を注目すべき有害事象としたが、本試験で発現しなかった。

#### 2.7.4.2.4.4.3.1.3　統合解析

##### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

注目すべき有害事象の発現割合は低く［4.4%（19/430 名）］、アバトロンボパグ群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いはなかった［3.6%（10/274 名）及び 5.8%（9/156 名）］。

併合群で発現割合が最も高かったのは出血イベント（WHO Grade 2～4）で、発現割合は併合アバトロンボパグ群［3.3%（9/274 名）］と併合プラセボ群［3.8%（6/156 名）］で同程度であった（表 2.7.4-87）。2 名以上に発現した出血イベントはアバトロンボパグ群では胃腸出血［0.7%（2/274 名）］のみ、プラセボ群では鼻出血と処置後出血［各 1.3%（2/156 名）］であった。

血栓・塞栓イベントは併合アバトロンボパグ群の 1 名（0.4%）及び併合プラセボ群の 2 名（1.3%）に発現し、いずれの事象も 1 名のみに発現した。門脈血栓症は 311 試験のベースラインの血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群 1 名に発現した。また、有害事象の評価期間外にベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群で門脈血栓症が発現した。

血小板減少症の再発は併合アバトロンボパグ群では発現せず、プラセボ群の 1 名（0.6%）にのみ発現した。

ベースラインの血小板数が低いコホートでは、出血イベントの発現割合はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり［3.8%（6/159 名）及び 3.3%（3/91 名）］、いずれの事象も 1 名のみに発現した。血小板減少症の再発はプラセボ群 1 名（1.1%）のみに発現し、アバトロンボパグ 60 mg 群では発現しなかった。血栓・塞栓イベントはいずれの群でも発現しなかった。

ベースラインの血小板数が高いコホートでは、出血イベントの発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群の方がプラセボ群より低く［2.6%（3/115 名）及び 4.6%（3/65 名）］、いずれも事象も 1 名のみに発現した。血栓・塞栓イベントの発現割合もアバトロンボパグ 40 mg 群の方がプラセボ群より低く［0.9%（1/115 名）及び 3.1%（2/65 名）］、いずれの事象も 1 名のみに発現した。

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

注目すべき有害事象で治験薬との因果関係が否定できなかったのは、ベースラインの血小板数が低いコホートでは血小板数減少（プラセボ群）及び直腸出血（アバトロンボパグ 60 mg 群）、血小板数が高いコホートでは門脈血栓症（アバトロンボパグ 40 mg 群）で、いずれも 1 名のみに発現した［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.13.1］。

**日本人部分集団及び外国人部分集団**

注目すべき有害事象を表 2.7.4-86（日本人被験者）と表 2.7.4-88（外国人被験者）に示す。

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

表 2.7.4-87　Group A-1：注目すべき有害事象（310 試験及び 311 試験）

| Adverse Events of Special Interest Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0 | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 出血イベント（WHO Grade 2～4） | 3 (3.3) | 6 (3.8) | 3 (4.6) | 3 (2.6) | 6 (3.8) | 9 (3.3) |
| 鼻出血 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 胃出血 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 吐血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 処置後出血 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 歯槽出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

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

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

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

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.12.1

表 2.7.4-88　Group A-1：注目すべき有害事象（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| Adverse Events of Special Interest Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 出血イベント（WHO Grade 2～4） | 3 (3.7) | 6 (4.3) | 2 (3.4) | 3 (2.9) | 5 (3.6) | 9 (3.7) |
| 鼻出血 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 胃出血 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 吐血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 処置後出血 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 歯槽出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

One subject in the ≥40 to <50×10$^9$/L **High Baseline Platelet Count Cohort** received 60 mg avatrombopag and hence was included in the <40×10$^9$/L **Low Baseline Platelet Count Cohort** in all safety analyses.
A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same category of AESI (or with the same preferred term) is counted only once for that category of AE of special interest (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
AE = adverse event, AESI = adverse event of special interest, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, TEAE = treatment-emergent adverse event, WHO = Word Health Organization.
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.4.12.1a

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

注目すべき有害事象の発現割合は全体的に低く、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同程度であった。注目すべき有害事象の 3 つのカテゴリーのうち、出血イベントの発現割合が最も高く、併合アバトロンボパグ群 3.5%（14/395 名）及び併合プラセボ群 5.4%（11/204 名）であった（表 2.7.4-89）。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した出血イベントは胃腸出血のみで、2 名（0.5%）に発現した。出血イベントの発現割合は被験者数の多い 141～203 mg 群と 204～346 mg 群の 2 つのアバトロンボパグ群でおおむね同程度であった。

血栓・塞栓イベントは併合アバトロンボパグ群 2 名（0.5%）及び併合プラセボ群 2 名（1.0%）に発現した。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した血栓・塞栓イベントは門脈血栓症

［0.5%（2/395 名）］のみで、311 試験の 141～203 mg 群 1 名（0.7%）及び 202 試験の 347 mg 以上群 1 名（5.9%）に発現した。また、有害事象の評価期間外にアバトロンボパグ 60 mg 群で門脈血栓症が発現した。

血小板減少症の再発はアバトロンボパグ群では発現せず、併合プラセボ群の 1 名（0.5%）に発現した。

注目すべき有害事象で治験薬との因果関係が否定できなかったのは、門脈血栓症（141～203 mg 群と 347 mg 以上群）、直腸出血（204～346 mg 群）、喀血（1～140 mg 群）、及び血小板数減少（併合プラセボ群）の 4 事象であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.13.2］。

**日本人部分集団及び外国人部分集団**

日本人被験者及び外国人被験者に発現した注目すべき有害事象を表 2.7.4-90 及び表 2.7.4-91 に示す。

日本人被験者には、プラセボ群の 2 名のみに 4 件発現した。このうち 1 名は血栓・塞栓イベント（播種性血管内凝固と肺塞栓症）及び別の 1 名は WHO Grade 2～4 の出血イベント（鼻出血と穿刺部位出血）で、治験薬との因果関係ありと治験担当医師が判断したものはなかった。

表 2.7.4-89　Group A-2：注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

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

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

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

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.12.2

表 2.7.4-90　Group A-2：注目すべき有害事象（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）

| AE of Special Interest Preferred Term | Combined Placebo (N=28) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=7) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=23) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=31) n (%) | Combined Treatment Group Total (N=61) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺塞栓症 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 出血イベント | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 穿刺部位出血 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

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

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.4.12.2b

表 2.7.4-91　Group A-2：注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）

| AE of Special Interest Preferred Term | Combined Placebo (N=176) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=119) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=138) n (%) | ≥347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Combined Treatment Group Total (N=334) n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 出血イベント | 10 (5.7) | 4 (6.7) | 3 (2.5) | 6 (4.3) | 1 (5.9) | 14 (4.2) |
| 挫傷 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 胃出血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 歯肉出血 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 吐血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 喀血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 痔出血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道出血 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 点状出血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 処置後出血 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 歯槽出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with two or more AEs in the same category of AE of special interest (or with the same PT) were counted only once for that category of AE of special interest (or PT).
MedDRA Version 19.1
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.4.12.2a

### 2.7.4.2.4.4.3.2　出血イベントー血小板減少症を伴う慢性肝疾患

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

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

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

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

表 2.7.4-92　Group A-1：出血イベント（最大重症度別）（310 試験及び 311 試験）

| Parameter Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| WHO 出血スコア別の出血イベント最大重症度 | | | | | | |
| Grade 1～4 | 9 (9.9) | 20 (12.6) | 9 (13.8) | 9 (7.8) | 18 (11.5) | 29 (10.6) |
| Grade 1 | 6 (6.6) | 12 (7.5) | 6 (9.2) | 6 (5.2) | 12 (7.7) | 18 (6.6) |
| Grade 2 | 3 (3.3) | 7 (4.4) | 3 (4.6) | 2 (1.7) | 6 (3.8) | 9 (3.3) |
| Grade 3 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| BARC 出血基準別の出血イベント最大重症度 | | | | | | |
| Type 1-5 | 11 (12.1) | 21 (13.2) | 9 (13.8) | 9 (7.8) | 20 (12.8) | 30 (10.9) |
| Type 1 | 8 (8.8) | 16 (10.1) | 6 (9.2) | 7 (6.1) | 14 (9.0) | 23 (8.4) |
| Type 2 | 3 (3.3) | 4 (2.5) | 3 (4.6) | 1 (0.9) | 6 (3.8) | 5 (1.8) |
| Type 3a | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| Type 3b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 3c | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 5a | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Type 5b | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

Percentages are based on the number of subjects in the relevant treatment group.

BARC = Bleeding Academic Research Consortium; WHO = World Health Organization

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.6.3.1.1

### 2.7.4.2.4.4.3.3　血栓・塞栓イベントー血小板減少症を伴う慢性肝疾患

表 2.7.4-87 に示したとおり、注目すべき有害事象である血栓・塞栓イベントの Group A-1 での発現割合は併合アバトロンボパグ群 0.4%（1/274 名）、併合プラセボ群 1.3%（2/156 名）であり、いずれでも各血栓・塞栓イベントは 1 名のみに発現した。

ベースラインの血小板数が低いコホートでは、いずれの群でも血栓・塞栓イベントは発現せず、有害事象の評価期間外にアバトロンボパグ 60 mg 群で 1 件発現した。血小板数が高いコホートでは、発現割合はアバトロンボパグ 40 mg 群の方がプラセボ群より低く［0.9%（1/115 名）及び 3.1%（2/65 名）］、各血栓・塞栓イベントは 1 名のみに発現した。

血栓・塞栓イベントは全てベースラインの血小板数が高いコホートで発現し、アバトロンボパグ 40 mg 群［1/115 名（0.9%）］では 1 名に門脈血栓症、プラセボ群［2/65 名（3.1%）］では 1 名に急性心筋梗塞、1 名に播種性血管内凝固と肺塞栓症が発現した（表 2.7.4-87）。治験薬と関連するかもしれないと判断されたのはアバトロンボパグ群の 1 名に発現した門脈血栓症のみであった。しかし、本被験者の血小板数のピーク値は低く併用薬による可能性も考えられ、また、慢性肝疾患患者で予測される門脈血栓症の発症率で説明することも可能である。

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

2 つの第 3 相試験で血小板数が $200\times10^9$/L 以上となったのは、アバトロンボパグ群の 3 名（1.1%）のみで、いずれも無症状であった。

Group A-2 では、血栓・塞栓イベントは併合アバトロンボパグ群 2 名（0.5%）及び併合プラセボ群 2 名（1.0%）で発現した（表 2.7.4-89)。併合アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現した血栓・塞栓イベントは門脈血栓症［0.5%（2/395 名）］のみで、311 試験の 141～203 mg 群 1 名（0.7%）及び 202 試験の 347 mg 以上群 1 名（5.9%）に発現し、これら 2 件は因果関係が否定されなかった。

#### 門脈血栓症を発現した被験者

311 試験で発現した門脈血栓症のうち、1 件はベースラインの血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群の 7[redacted] 歳男性（外国人被験者）にアバトロンボパグ最終投与の 13 日後の Day 18 に発現した。無症状であったが、規定したドップラー超音波検査で部分的な門脈血栓症が診断された。血小板数はスクリーニング時（Day −5）が $46\times10^9$/L、ベースライン（Day 1）が $45\times10^9$/L、Day 3 が $45\times10^9$/L で、待機的処置日（Day 11）に $77\times10^9$/L と最大となり、上部消化管の内視鏡的静脈瘤結紮術が施行された。待機的処置の 7 日後（Day 18）には $61\times10^9$/L に

減少し、その後は更に減少して追跡調査（Day 37）時にはベースライン値（45×10$^9$/L）となった。既往歴は高血圧、大動脈瘤、食道静脈瘤、B 型肝炎、胆嚢結石、及び良性前立腺肥大であった。治験担当医師は本事象を、非重篤であるが治験薬と関連するかもしれないと判断した。しかし、血小板数の最大値は低く併用薬（腸間膜血栓と関連するビソプロロール）による可能性も考えられ、慢性肝疾患患者で予測される門脈血栓症の発症率で説明することも可能である。

Group A-2 の 202 試験で発現した門脈血栓症の 1 件はアバトロンボパグ 347 mg 以上群の 6[redacted]歳白人男性（外国人被験者）にアバトロンボパグの最終投与の 28 日後の Day 35 に発現した。アバトロンボパグ（1G 製剤）の 7 日間投与（コホート A）、すなわち、Day 1 に 100 mg の高用量、その後 80 mg を 1 日 1 回 6 日間投与されていた（総投与量は 580 mg）。血小板数はスクリーニング時（Day −4）が 53×10$^9$/L、ベースライン（Day 1）が 46×10$^9$/L で、その後は増加して Day 4 が 55×10$^9$/L、Day 6 が 73×10$^9$/L、Day 8 が 102×10$^9$/L であった。待機的処置日（Day 11）には 159×10$^9$/L であったため、Day 12 に内視鏡検査が施行された。Day 14 の血小板数は 194×10$^9$/L であった。Day 18（最終投与の 11 日後）に最大となって 199×10$^9$/L、その後は減少し始め、Day 21 には 153×10$^9$/L、Day 28 には 55×10$^9$/L となった。Day 32 に下肢の腫脹が発現し、Day 32 の血小板数は 42×10$^9$/L であった。静脈のドップラー超音波検査では両下肢の深部静脈血栓症のエビデンスは示されなかった。Day 35（最終投与の 28 日後）の腹部超音波検査で門脈血栓症と診断された。既往歴は喫煙、腹水、下肢の腫脹、緩徐な門脈血流、肝硬変、凝血異常、脳症、食道静脈瘤、疲労、胃不全麻痺、甲状腺機能低下症、C 型肝炎、腰痛、手掌紅斑、門脈胃障害、門脈圧亢進症、クモ状血管腫、及び脾腫であった。併用薬はパントプラゾール、アルプラゾラム、リファキシミン、ラクツロース、レボチロキシン、スピロノラクトン、フロセミド、ゾルピデム、スクラルファート、フロセミド、及びワルファリンであった。治験担当医師は本事象を重篤で治験薬と関連するかもしれないと判断したが、治験薬投与との時間的な関係性は乏しく、慢性肝疾患患者で予測される門脈血栓症の発症率で説明できる可能性がある。

なお、310 試験のベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群の 4[redacted]歳女性に、有害事象の評価期間外であるアバトロンボパグ最終投与 31 日後の Day 36 に門脈血栓症が発現した。血小板数はベースライン（Day 1）が 12.0×10$^9$/L 及び Day 4 が 19×10$^9$/L であった。待機的処置日（Day 12）は 23×10$^9$/L と低く、待機的処置（脾動脈塞栓術）施行前に 2 ユニットの血小板が輸血され、待機的処置後に処置による疼痛と敗血症を発症した。Day 15 の血小板数は 86×10$^9$/L で、Day 26 には 178×10$^9$/L（脾動脈塞栓術のため、脾臓により処理される血小板が減少したことによる可能性が高い）、アバトロンボパグ最終投与 31 日後の Day 36 には 93×10$^9$/L で、規定したコンピュータ断層撮影で門脈血栓症が特定された。既往歴は喘息、乳房形成、自己免疫性肝炎、肝硬変、食道静脈瘤結紮、胃食道逆流性疾患、及び腹水であった。治験担当医師は、本事象は重篤であるが脾動脈塞栓術に起因する広範な脾臓梗塞によるもので、アバトロンボパグと関連なしと判断した。本事象は、治験薬投与との時間的関係性は乏し

く、血小板輸血の実施、敗血症の発現、脾動脈塞栓術の合併症として予測される門脈血栓症の発症率（Hadduck, 2014、Maddison, 1973）など、考慮すべき様々な要素があった。

#### 2.7.4.2.4.4.3.4　血小板減少症の再発－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

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

Group A-2 では、併合アバトロンボパグ群では発現せず、併合プラセボ群では 1 名（0.5%）に発現したものの Group A-1 で発現した被験者と同じであった。

#### 2.7.4.2.4.4.4　中止に至った有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.4.4.4.1　治験薬の投与中止に至った有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 では、治験薬の投与中止に至った有害事象は併合アバトロンボパグ群 0.7%（2/274 名）に発現し、併合プラセボ群では発現しなかった（表 2.7.4-93）。発現した 2 名はいずれもベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群で、1 名は貧血と筋肉痛、別の 1 名は発熱を発現し、貧血と筋肉痛は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。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 40 mg 群とプラセボ群では発現しなかった。

Group A-2 では、併合アバトロンボパグ群の 3 名（0.8%）が治験薬の投与を中止し、このうち 2 名（1.2%）は 204～346 mg 群（1 名は貧血と筋肉痛、1 名は発熱）、1 名（5.9%）は 347 mg 以上群（悪心と嘔吐）であった（表 2.7.4-94）。204～346 mg 群の 1 名に発現した事象は治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象と判断された。

日本人では有害事象により投与を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.4-93　Group A-1：治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term<br>Relationship | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 貧血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 発熱 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event,

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.7.1

表 2.7.4-94　Group A-2：治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term<br>Relationship | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=395)<br>n (%) |
| 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = treatment-emergent adverse event,
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.7.2

#### 2.7.4.2.4.4.2　　試験中止に至った有害事象－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 では、試験中止に至った有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であった［0.4%（1/275 名）及び 0.6%（1/156 名）］（表 2.7.4-12）。

Group A-2 では、併合アバトロンボパグ群 0.5%（2/396 名）及び併合プラセボ群 0.5%（1/204 名）であった（表 2.7.4-17）。

日本人では有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

#### 2.7.4.2.4.4.5　　治験薬の中断又は減量－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 と Group A-2 のいずれの群でも治験薬の中断又は減量に至った有害事象は発現しなかった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.1.2］。

### 2.7.4.2.5　臨床検査値の評価－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.5.1　　血小板数－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

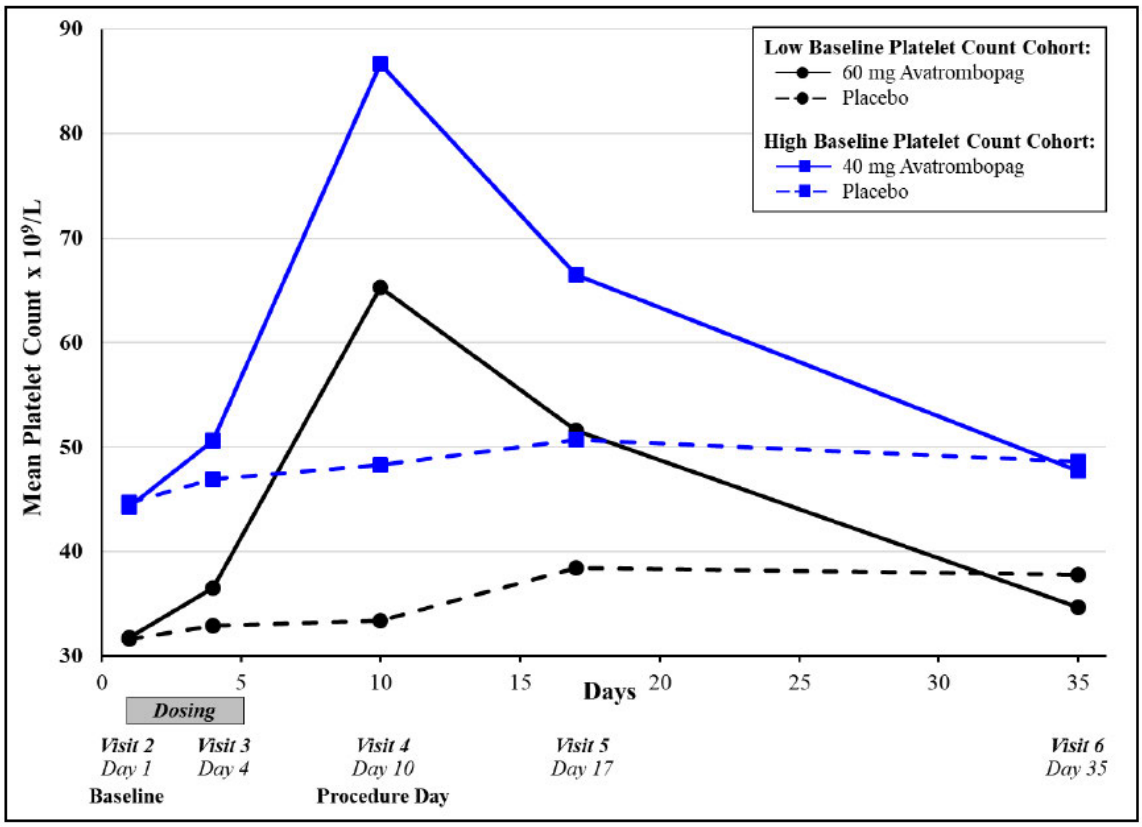
##### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

ベースラインの平均血小板数は、ベースラインの血小板数が低いコホート（アバトロンボパグ群 $32.0\times10^9$/L 及びプラセボ群 $31.6\times10^9$/L）、高いコホート（$44.2\times10^9$/L 及び $44.6\times10^9$/L）のいずれでもアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった（表 2.7.4-34）。

慢性肝疾患患者に対するアバトロンボパグによる治療目標は、予測可能な血小板数の増加をもたらし（$50\times10^9$/L 以上）、血小板輸血や出血に対する処置を必要とせずに待機的処置を安全に実施できるようにすることである。平均血小板数はいずれのコホートでも併合アバトロンボパグ群では Day 4 から増加し始め、Day 10～13（待機的処置実施日）にピークとなり、その後は待機的処置実施の 7 日後まで減少して Day 35（追跡調査）までにベースライン値に戻った（図 2.7.4-4）。

アバトロンボパグ群の平均血小板数は待機的処置日（Day 10～13）に最高となり、ベースラインの血小板数が低いコホートで $65.3\times10^9$/L、高いコホートで $86.9\times10^9$/L と、いずれもベースラインの約 2 倍であった。門脈血栓症の発症が $200\times10^9$/L 以上の血小板数と関連していること（Afdhal, 2012）を考慮すると、2 つの主要な第 3 相試験で血小板数が $200\times10^9$/L 以上に達したのはアバトロンボパグ群の 3 名（1.1%）のみであったことは特筆すべきである。このうち 2 名はアバトロンボパグ 40 mg 群で Day 4 と Day 10～13、1 名はアバトロンボパグ 60 mg 群で Day 17 に認められた。しかし、いずれの被験者でも次の来院から減少し始め、無症状であった。

図 2.7.4-4　Group A-1：投与群別、Visit 別の平均血小板数－310 試験と 311 試験の併合データ（最大の解析対象集団）




Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 18

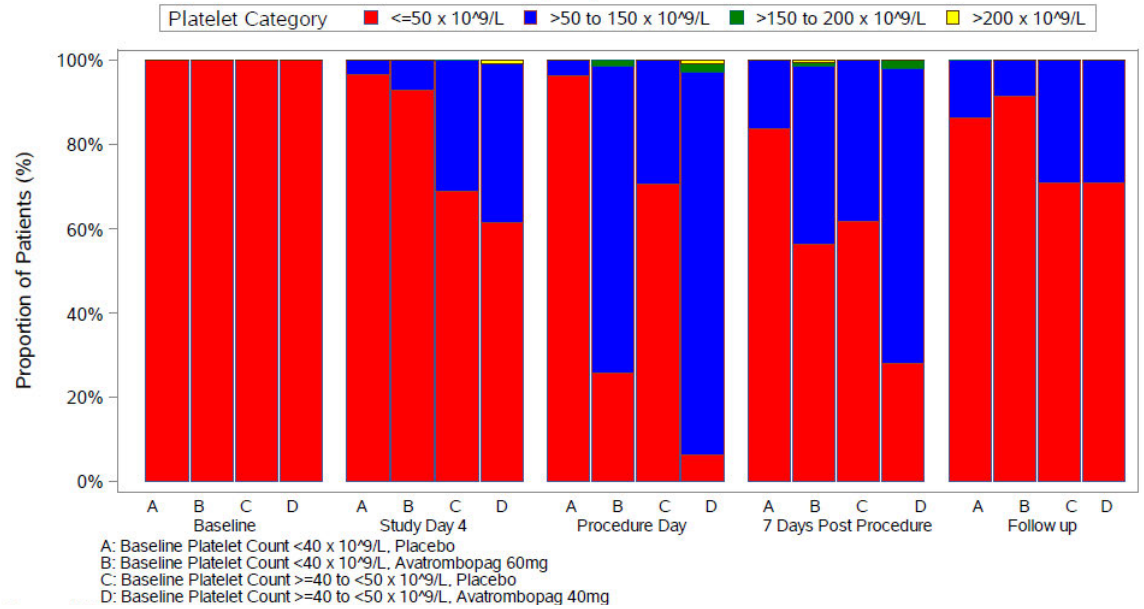
ベースラインからの平均変化量は、全体的に併合アバトロンボパグ群の方が併合プラセボ群より大きく、Day 4 が 5.3×10⁹/L 及び 1.8×10⁹/L、待機的処置実施日が 37.3×10⁹/L 及び 2.8×10⁹/L、待機的処置の 7 日後が 20.9×10⁹/L 及び 6.4×10⁹/L であった。追跡調査までには全群でベースライン値と同程度になった。

来院［ベースライン（Day 1）、Day 4、待機的処置実施日（Day 10～13）、待機的処置の 7 日後（Day 17）及び追跡調査（Day 35）］ごとの血小板数が 50×10⁹/L 以下、50 超～150×10⁹/L、150 超～200×10⁹/L、及び 200×10⁹/L 超であった被験者の割合を図 2.7.4-5 に要約する。150 超～200×10⁹/L と 200×10⁹/L 超の血小板数は、プラセボ群では認められず、アバトロンボパグ群では以下のとおりであった。

- ベースライン：認められなかった。
- Day 4：ベースラインの血小板数が高いコホート 1 名（0.9%）が 200×10⁹/L 超であった。
- 待機的処置実施日：4 名（1.5%）（ベースラインの血小板数が低いコホート 2 名及び高いコホート 2 名）が 150 超～200×10⁹/L で、1 名（0.4%）（高いコホート）が 200×10⁹/L 超であった。

- 待機的処置の 7 日後：3 名（1.2%）（ベースラインの血小板数が低いコホート 1 名及び高いコホート 2 名）が 150 超～200×$10^9$/L で、1 名（0.4%）（低いコホート）が 200×$10^9$/L 超であった。
- 追跡調査：150 超～200×$10^9$/L 又は 200×$10^9$/L 超となった被験者はいなかった。

図 2.7.4-5　Group A-1：血小板数の分布（カテゴリー・Visit 別）（310 試験、311 試験）



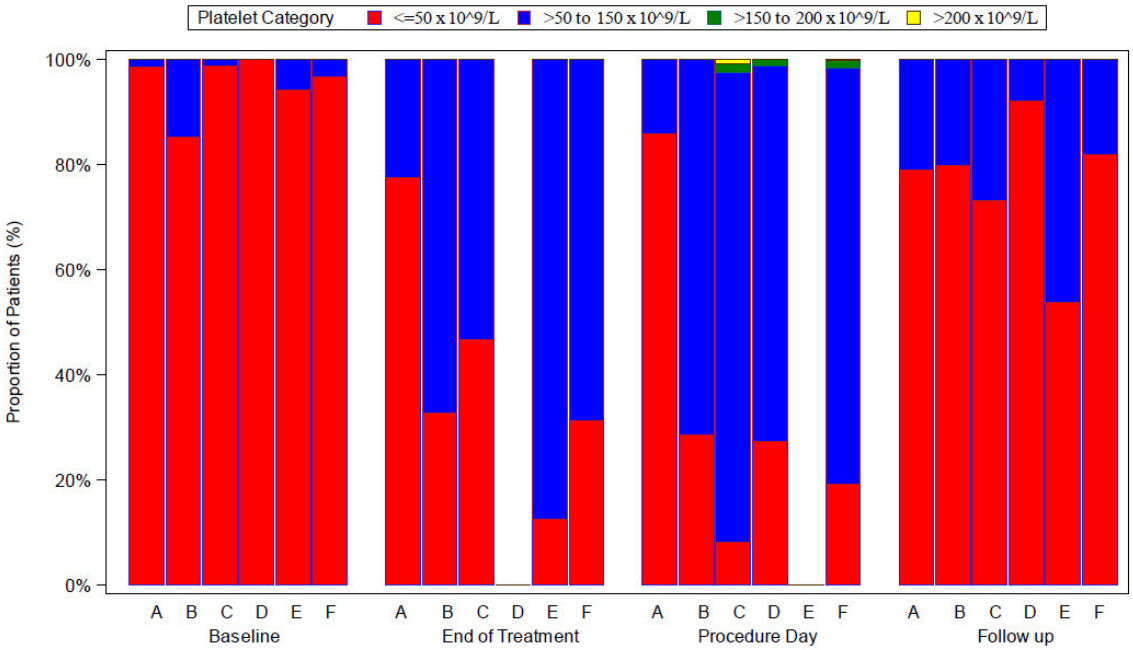

One subject in the ≥40×$10^9$/L to <50×$10^9$/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and, hence, was included in the <40×$10^9$/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
Source: Module 5.3.5.3-1, ISS, Figure 2

### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

ベースラインの平均血小板数は、併合アバトロンボパグ群（37.8×$10^9$/L）と併合プラセボ群（37.5×$10^9$/L）で同程度であり（表 2.7.4-38）、両群ともほとんどの被験者［96.7%（382/395 名）及び 98.5%（201/204 名）］が 50×$10^9$/L 以下であった（図 2.7.4-6）。アバトロンボパグ群では、ベースライン、投与終了時、フォローアップ時には 150×$10^9$/L 超は認められず、待機的処置日に併合群の 1.4%（4/395 名）が 150 超～200×$10^9$/L であった。また全ての規定 Visit をとおして 1 回でも 200×$10^9$/L 超となったのは、アバトロンボパグ群の 0.3%（1/395 名）であった。プラセボ群で 150×$10^9$/L 超となった被験者はいなかった。

慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを投与することで、血小板輸血や出血に対する処置を必要とせずに待機的処置を安全に実施できるように予想どおり血小板数を増加させることを目的としている。4 試験全体で平均血小板数はアバトロンボパグ群では一貫して Day 4 から増加し始め、Day 10～13 にピークとなり、その後は待機的処置実施の 7 日後までに減少し始め Day 35～37（最終投与の 30 日後）までにベースライン値に戻った（202 試験：図 2.7.4-7、204 試験：図 2.7.4-8 及び図 2.7.4-9、310 試験と 311 試験：図 2.7.4-4）。

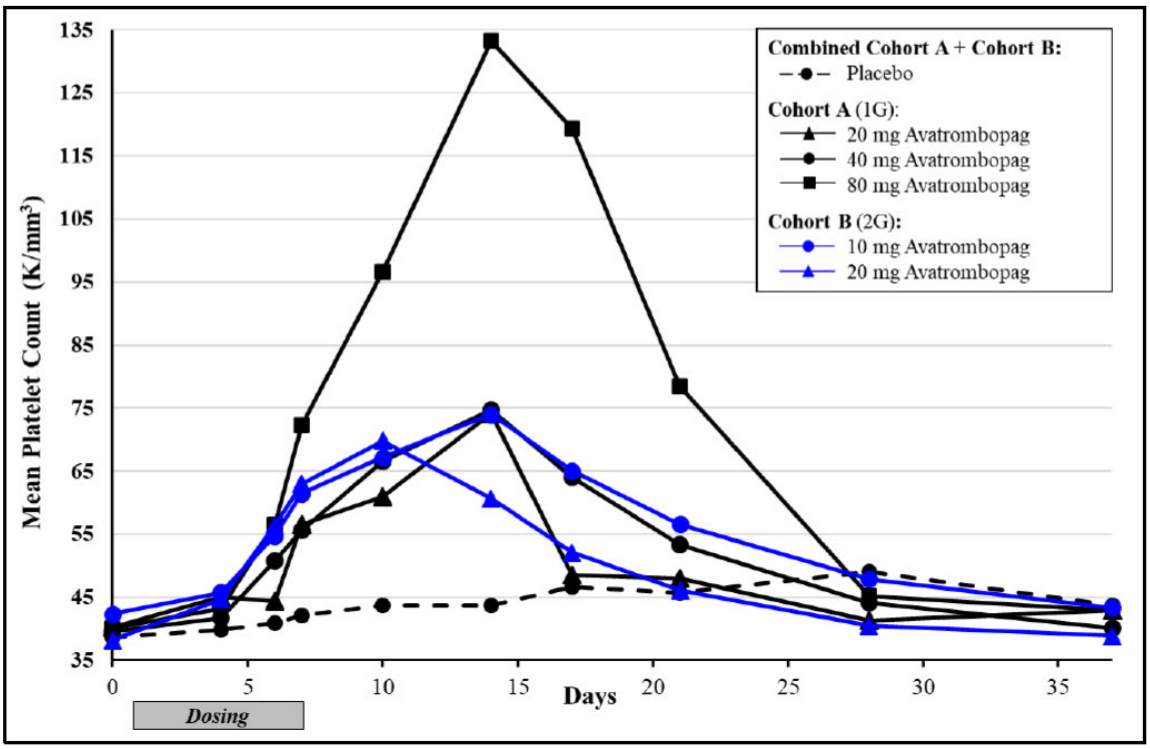
図 2.7.4-6　Group A-2：血小板数の分布（カテゴリー・Visit 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）




A: Placebo; B: Avatrombopag 1-140 mg Total Dose; C: Avatrombopag 141-203 mg Total Dose; D: Avatrombopag 204-346 mg Total Dose; E: Avatrombopag ≥347 mg Total Dose; F: Combined Avatrombopag Total

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Figure 3

図 2.7.4-7　202 試験：医療機関での検査データに基づく 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.

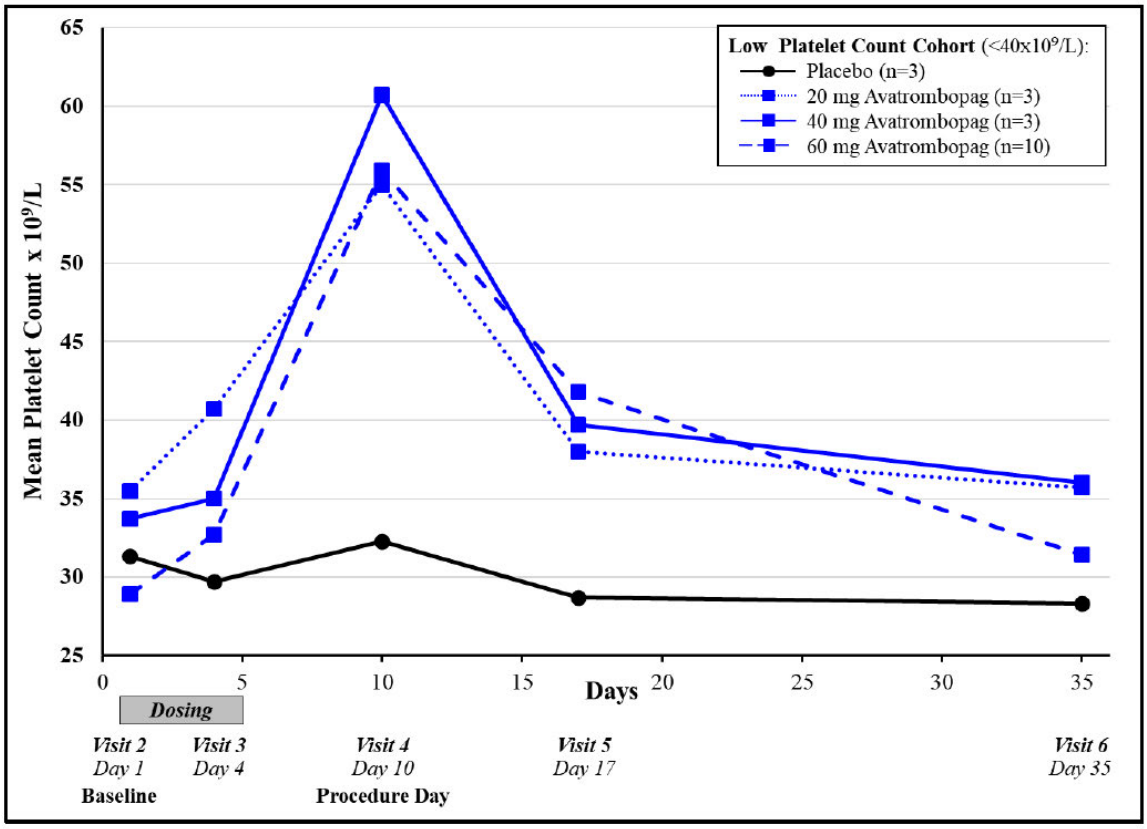
Cohort B (2G): 80 mg avatrombopag loading dose on Day 1. Then 10 mg avatrombopag once daily on Day 2 to Day 7 (total dose 140 mg avatrombopag) OR 20 mg on Day 2 to Day 4, then once daily placebo on Day 5 to Day 7 (total dose 140 mg avatrombopag) OR placebo once daily on Day 2 to Day 7.

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

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

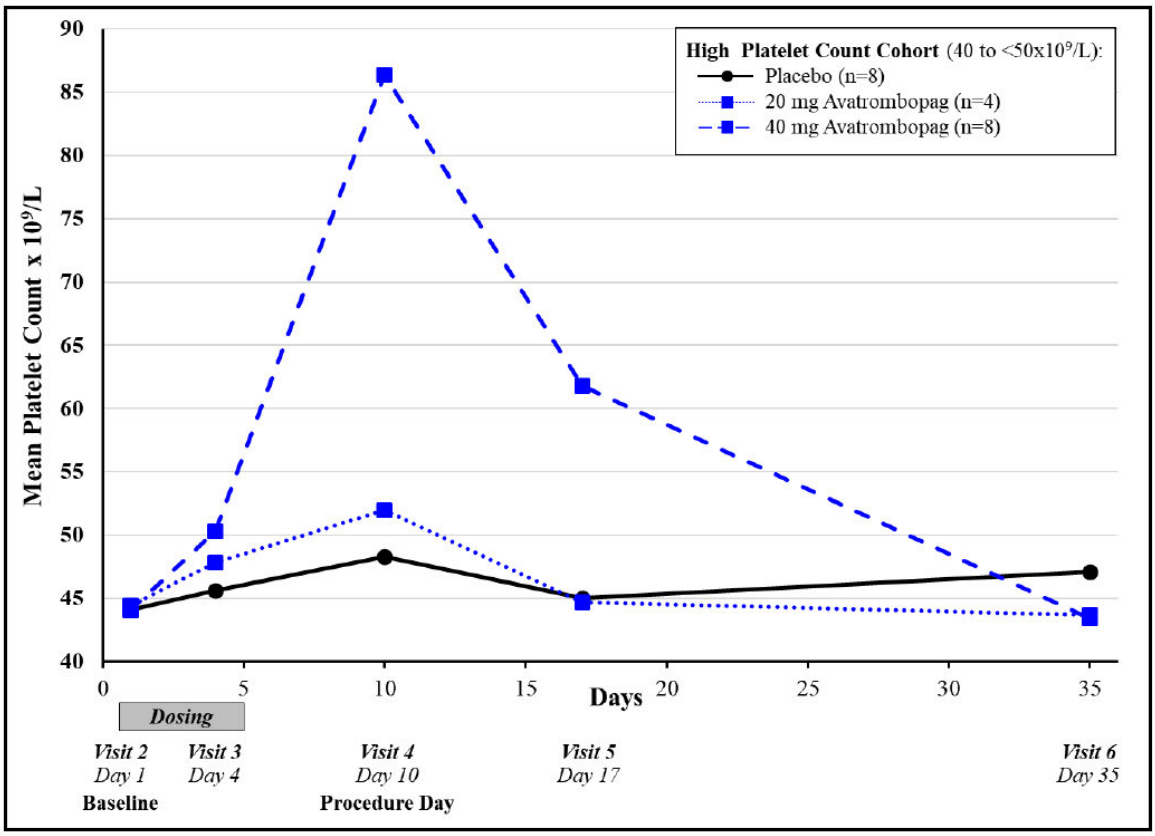
Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 9

図 2.7.4-8　204 試験：血小板数が低いコホートの平均血小板数の推移－最大の解析対象集団




Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 11

図 2.7.4-9　204 試験：血小板数が高いコホートの平均血小板数の推移－最大の解析対象集団




Source: Module 5.3.5.3-1, ISE, Figure 12

### 2.7.4.2.5.2　血液学的検査－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

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

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

#### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

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

血液学的検査の顕著な異常値の発現割合は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、発現割合が高かったのはリンパ球数低値［38.1%（134/352 名）及び 34.2%（64/187 名）］、白血球数低値［29.6%（114/385 名）及び 38.2%（76/199 名）］、及び好中球数低値［29.2%

（103/353 名）及び 30.5%（57/187 名）］であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.5.1.2.3］。ヘモグロビン低値はそれぞれ 8.1%（31/385 名）及び 10.6%（21/199 名に認められたが、その他は全て 10%未満であった。

#### 2.7.4.2.5.3　凝固因子－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

平均活性化部分トロンボプラスチン時間、プロトロンビン時間、及び国際標準比は経時的に変化したが、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同様であった。凝固因子では全体的にベースラインからの最大変化量にばらつきがみられたが、アバトロンボパグ群とプラセボ群でおおむね同程度であった。また、凝固因子にアバトロンボパグの用量（60 mg 群と 40 mg 群）との関係は認められなかった。

#### 2.7.4.2.5.4　血液生化学的検査－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

生化学的検査の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同様に推移した。全体的に正常範囲内で推移した。ベースライン時の肝機能検査値［ビリルビン、AST、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT)］はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった。

全ての群で何らかの生化学的検査に顕著な異常値が認められたが、投与後のビリルビン高値の発現割合は併合アバトロンボパグ群［10.7%（29/270 名)］の方が併合プラセボ群［16.9%（25/148 名)］より低かった。投与後の ALT と AST は基準範囲内であり、両群で同程度であり、試験期間を通じて肝機能検査値（ALT、AST、アルカリホスファターゼ、ビリルビン、GGT、アルブミン）に、臨床的に意味のあるグレードのシフトはみられなかった。全体的に、肝機能検査値は全ての試験で正常範囲内であり、薬剤誘発性の肝毒性の徴候は認められなかった。また、生化学的検査値にアバトロンボパグの用量（60 mg 群と 40 mg 群）との関係は認められなかった。

##### (2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

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

生化学的検査の顕著な異常値の発現割合は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同程度であり、発現割合が高かったのはビリルビン高値［15.2%（59/388 名）及び 16.5%（32/194 名)］及びアルブミン低値［14.2%（55/387 名）及び 14.0%（27/193 名)］であった。その他の生化学的検査異常値の発現割合は全て 10%未満であった。全体的に、肝機能検査値は各群で同様であり、薬剤誘発性の肝毒性の徴候は認められなかった。

#### 2.7.4.2.5.5　尿検査－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### (1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

尿検査の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね同様に推移した。全体的に、いずれの群でもほとんどの被験者で正常範囲内で推移した。

(2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

尿検査の平均値は併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で同様であった。全体的に、いずれの群でもほとんどの被験者で正常範囲内で推移した。

### 2.7.4.2.6　バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性評価項目－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.6.1　バイタルサイン－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

(1)　Group A-1（主要な統合安全性データ）

Group A-1 では全体的にバイタルサインの平均値は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね類似していた。

(2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

Group A-2 では、バイタルサインの平均値は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群間でおおむね類似していた。

#### 2.7.4.2.6.2　心電図－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

(1)　Group A-1（主要な統合完全性データ）

Group A-1 では、心電図検査項目の平均値及びベースラインからの平均変化量は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群でおおむね類似しており、両群とも被験者の大半が試験期間中を通して正常であった。また、いずれの投与群でも臨床的に意味のある補正 QT 時間（QTc）延長はみられなかった。

(2)　Group A-2（補助的な統合安全性データ）

Group A-2 では、心電図検査項目の平均値及びベースラインからの平均変化量は、併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群間でおおむね類似しており、両群とも被験者の大半が試験期間中を通して正常であった。また、いずれの投与群でも臨床的に意味のある補正 QT 時間（QTc）延長は特定されなかった。

### 2.7.4.2.7　特別な患者集団及び状況下での安全性－血小板減少症に伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.7.1　内因性要因－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

##### 2.7.4.2.7.1.1　年齢－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 での有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群では 65 歳以上 75 歳未満［67.9%（38/56 名）］と 75 歳以上［66.7%（8/12 名）］で類似していたが、併合プラセボ群では 65 歳以上 75 歳未満［45.2%（14/31 名）］の方が 75 歳以上［87.5%［7/8 名］］より低かった（表 2.7.4-95）。有害事象の種類には年齢層による傾向は認められず、様々な年齢層で類似していた。

Group A-2 での有害事象の発現割合に、年齢に関連した明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-96）。

表 2.7.4-95　Group A-1：有害事象の発現割合（年齢別）（310 試験及び 311 試験）

| Age | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| <65 | 71<br>44 (62.0) | 121<br>65 (53.7) | 46<br>21 (45.7) | 85<br>37 (43.5) | 117<br>65 (55.6) | 204<br>102 (50.0) |
| 65 to <75 | 17<br>7 (41.2) | 30<br>19 (63.3) | 14<br>7 (50.0) | 26<br>19 (73.1) | 31<br>14 (45.2) | 56<br>38 (67.9) |
| ≥75 | 3<br>2 (66.7) | 8<br>5 (62.5) | 5<br>5 (100) | 4<br>3 (75.0) | 8<br>7 (87.5) | 12<br>8 (66.7) |

One subject in the ≥40 to <50×10$^9$/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10$^9$/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 38

表 2.7.4-96　Group A-2：有害事象の発現割合（年齢別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Age | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| <65 | 152<br>92 (60.5) | 60<br>52 (86.7) | 106<br>52 (49.1) | 128<br>67 (52.3) | 17<br>13 (76.5) | 311<br>184 (59.2) |
| 65 to <75 | 40<br>21 (52.5) | 6<br>3 (50.0) | 31<br>24 (77.4) | 32<br>20 (62.5) | 0<br>0 | 69<br>47 (68.1) |
| ≥75 | 12<br>9 (75.0) | 1<br>1 (100) | 5<br>4 (80.0) | 9<br>5 (55.6) | 0<br>0 | 15<br>10 (66.7) |

N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 64

### 2.7.4.2.7.1.2　性別－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 での有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群及びプラセボ群ともに女性［それぞれ 63.7%（58/91 名）、60.3%（35/58 名）］の方が男性［それぞれ 49.2%（90/183 名）、52.0%（51/98 名）］より高かった（表 2.7.4-97）。

ベースラインの血小板数による 2 つのコホートを比較すると、男女ともに以下のようにベースラインの血小板数が低いコホートの方が高いコホートよりも高かった。

- 男性：アバトロンボパグ群： 52.2%（60/115 名）及び 44.1%（30/68 名）、プラセボ群： 54.2%（32/59 名）及び 48.7%（19/39 名）。
- 女性：アバトロンボパグ群： 65.9%（29/44 名）及び 61.7%（29/47 名）、プラセボ群： 65.6%（21/32 名）及び 53.8%（14/26 名）。

有害事象の種類に性別による傾向は認められず、男女で類似していた。

表 2.7.4-97　Group A-1：有害事象の発現割合（性別）（310 試験及び 311 試験）

| Sex | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| Male | 59<br>32 (54.2) | 115<br>60 (52.2) | 39<br>19 (48.7) | 68<br>30 (44.1) | 98<br>51 (52.0) | 183<br>90 (49.2) |
| Female | 32<br>21 (65.6) | 44<br>29 (65.9) | 26<br>14 (53.8) | 47<br>29 (61.7) | 58<br>35 (60.3) | 91<br>58 (63.7) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10⁹/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 39

Group A-2 での有害事象の発現割合は、併合アバトロンボパグ群及びプラセボ群ともに女性［それぞれ 67.7%（88/130 名）、62.2%（46/74 名）］の方が男性［それぞれ 57.7%（153/265 名）、58.5%（76/130 名）］より高かった（表 2.7.4-98）。有害事象の種類は男女で類似していた。

表 2.7.4-98　Group A-2：有害事象の発現割合（性別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Sex | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| Male | 130<br>76 (58.5) | 45<br>37 (82.2) | 87<br>46 (52.9) | 122<br>62 (50.8) | 11<br>8 (72.7) | 265<br>153 (57.7) |
| Female | 74<br>46 (62.2) | 22<br>19 (86.4) | 55<br>34 (61.8) | 47<br>30 (63.8) | 6<br>5 (83.3) | 130<br>88 (67.7) |

N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 65

### 2.7.4.2.7.1.3　人種－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 では、併合アバトロンボパグ群の有害事象の人種別発現割合は、白人 49.7%（79/159 名）、黒人 66.7%（6/9 名、アジア人 59.1%（55/93 名）、その他 61.5%（8/13 名）であった（表 2.7.4-99）。併合プラセボ群では、白人 46.9%（46/98 名）、黒人 100%（2/2 名）、アジア人 67.3%（33/49 名）、その他 71.4%（5/7 名）であった。

Group A-1 のアバトロンボパグ群の発現割合をベースラインの血小板数による 2 つのコホートで比較すると、以下の人種でベースラインの血小板数が低いコホートの方が高いコホートより高かった。

- 白人：52.2%（47/90 名）及び 46.4%（32/69 名）
- アジア人：61.4%（35/57 名）及び 55.6%（20/36 名）
- その他： 71.4%（5/7 名）及び 50.0%（3/6 名）

黒人のアバトロンボパグ群の有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ 40 mg を投与したベースラインの血小板数が高いコホート［100%（4/4 名）］の方が、アバトロンボパグ 60 mg を投与した低いコホート［40.0%（2/5 名）］より高かった。

プラセボ群の有害事象の発現割合も、以下の人種でベースラインの血小板数が低いコホートの方が高いコホートより高かった。

- 白人： 52.7%（29/55 名）及び 39.5%（17/43 名）

Group A-1 では有害事象の種類に人種による傾向は認められなかった。

Group A-2 では、有害事象の発現割合に人種に関連した明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-100）。

表 2.7.4-99　Group A-1：有害事象の発現割合（人種別）（310 試験及び 311 試験）

| Race | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| White | 55<br>29 (52.7) | 90<br>47 (52.2) | 43<br>17 (39.5) | 69<br>32 (46.4) | 98<br>46 (46.9) | 159<br>79 (49.7) |
| Black | 2<br>2 (100) | 5<br>2 (40.0) | 0<br>0 | 4<br>4 (100) | 2<br>2 (100) | 9<br>6 (66.7) |
| Asian | 28<br>18 (64.3) | 57<br>35 (61.4) | 21<br>15 (71.4) | 36<br>20 (55.6) | 49<br>33 (67.3) | 93<br>55 (59.1) |
| Other | 6<br>4 (66.7) | 7<br>5 (71.4) | 1<br>1 (100) | 6<br>3 (50.0) | 7<br>5 (71.4) | 13<br>8 (61.5) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10⁹/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 40

表 2.7.4-100　Group A-2：有害事象の発現割合（人種別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Race | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| White | 131<br>72 (55.0) | 51<br>44 (86.3) | 83<br>44 (53.0) | 90<br>47 (52.2) | 15<br>12 (80.0) | 239<br>147 (61.5) |
| Black | 4<br>3 (75.0) | 5<br>5 (100) | 4<br>4 (100) | 5<br>2 (40.0) | 1<br>1 (100) | 15<br>12 (80.0) |
| Asian | 62<br>42 (67.7) | 8<br>5 (62.5) | 49<br>29 (59.2) | 67<br>38 (56.7) | 0<br>0 | 124<br>72 (58.1) |
| Other | 7<br>5 (71.4) | 3<br>2 (66.7) | 6<br>3 (50.0) | 7<br>5 (71.4) | 1<br>0 | 17<br>10 (58.8) |

N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 66

### 2.7.4.2.7.1.4　その他の要因：地域－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 では、併合アバトロンボパグ群の有害事象の発現割合は北米 59.1%（39/66 名）、東アジア 58.4%（52/89 名）、欧州 50.0%（45/90 名）、その他 41.4%（12/29 名）であった（表 2.7.4-101）。併合プラセボ群の有害事象の地域別発現割合は北米 52.6%（20/38 名）、東アジア 68.8%（33/48 名）、欧州 48.1%（26/54 名）、その他 43.8%（7/16 名）であった。

Group A-1 のアバトロンボパグ群の発現割合をベースラインの血小板数による 2 つのコホートで比較すると、以下の地域で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）の方が高いコホート（アバトロンボパグ 40 mg）より高かった。

- 東アジア：60.4%（32/53 名）及び 55.6%（20/36 名）
- 欧州： 51.1%（24/47 名）及び 48.8%（21/43 名）
- その他：52.6%（10/19 名）及び 20.0%（2/10 名）

北米ではベースラインの血小板数が高いコホート（アバトロンボパグ 40 mg）［61.5%（16/26 名）］の方が低いコホート（アバトロンボパグ 60 mg）［57.5%（23/40 名）］より高かった。

プラセボ群では、以下の地域でベースラインの血小板数が低いコホートの方が高いコホートより高かった。

- 北米： 54.2%（13/24 名）及び 50.0%（7/14 名）
- 欧州： 50.0%（15/30 名）及び 45.8%（11/24 名）
- その他：70.0%（7/10 名）及び 0%

東アジアでは、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低かった。ただし、プラセボ群の発現割合はベースラインの血小板数が高いコホート［71.4%（15/21 名）］の方が低いコホート［66.7%（18/27 名）］より高かった。

Group A-2 では、有害事象の発現割合に地域に関連した明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-102）。

表 2.7.4-101　Group A-1：有害事象の発現割合（地域別）（310 試験及び 311 試験）

| Geographic Region | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| North America | 24<br>13 (54.2) | 40<br>23 (57.5) | 14<br>7 (50.0) | 26<br>16 (61.5) | 38<br>20 (52.6) | 66<br>39 (59.1) |
| East Asia | 27<br>18 (66.7) | 53<br>32 (60.4) | 21<br>15 (71.4) | 36<br>20 (55.6) | 48<br>33 (68.8) | 89<br>52 (58.4) |
| Europe | 30<br>15 (50.0) | 47<br>24 (51.1) | 24<br>11 (45.8) | 43<br>21 (48.8) | 54<br>26 (48.1) | 90<br>45 (50.0) |
| Rest of World | 10<br>7 (70.0) | 19<br>10 (52.6) | 6<br>0 | 10<br>2 (20.0) | 16<br>7 (43.8) | 29<br>12 (41.4) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10⁹/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 41

表 2.7.4-102　Group A-2：有害事象の発現割合（地域別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Geographic Region | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| North America | 75<br>48 (64.0) | 60<br>52 (86.7) | 42<br>29 (69.0) | 40<br>23 (57.5) | 17<br>13 (76.5) | 159<br>117 (73.6) |
| East Asia | 59<br>41 (69.5) | 7<br>4 (57.1) | 47<br>28 (59.6) | 63<br>35 (55.6) | 0<br>0 | 117<br>67 (57.3) |
| Europe | 54<br>26 (48.1) | 0<br>0 | 43<br>21 (48.8) | 47<br>24 (51.1) | 0<br>0 | 90<br>45 (50.0) |
| Rest of World | 16<br>7 (43.8) | 0<br>0 | 10<br>2 (20.0) | 19<br>10 (52.6) | 0<br>0 | 29<br>12 (41.4) |

N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 67

### 2.7.4.2.7.1.5　ベースラインの疾患特性－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

#### 2.7.4.2.7.1.5.1　ベースラインの血小板数－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 でのアバトロンボパグ群及びプラセボ群の有害事象の発現割合は、ベースラインの血小板数が低いコホート［56.0%（89/159 名）、57.1%（52/91 名）］、高いコホート［50.9%

（58/114 名）、52.3%（34/65 名）］とおおむね同程度であった（表 2.7.4-103）。また有害事象の種類にベースラインの血小板数による傾向は認められなかった。

表 2.7.4-103　Group A-1：有害事象の発現割合（ベースラインの血小板数別）（310 試験及び 311 試験）

| Baseline Platelet Count | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| <40×10$^9$/L | 90<br>52 (57.8) | 157<br>88 (56.1) | 1<br>0 | 2<br>1 (50.0) | 91<br>52 (57.1) | 159<br>89 (56.0) |
| ≥40 to ≤50×10$^9$/L | 1<br>1 (100) | 2<br>1 (50.0) | 64<br>33 (51.6) | 112<br>57 (50.9) | 65<br>34 (52.3) | 114<br>58 (50.9) |

One subject in the ≥40 to <50×10$^9$/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10$^9$/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 42

Group A-2 でも有害事象の発現割合に、ベースラインの血小板数による傾向は認められなかった。ベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 未満での発現割合は、40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 以下とおおむね同程度であった。ベースラインの血小板数が 40×10$^9$/L 未満では併合アバトロンボパグ群 60.1%（131/218 名）、プラセボ群 58.6%（68/116 名）で、40×10$^9$/L 以上 50×10$^9$/L 以下では 59.5%（97/163 名）及び 61.2%（52/85 名）であった（表 2.7.4-104）。

表 2.7.4-104　Group A-2：有害事象の発現割合（ベースラインの血小板数別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Baseline Platelet Count | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| <40×10$^9$ | 116<br>68 (58.6) | 32<br>27 (84.4) | 12<br>8 (66.7) | 167<br>91 (54.5) | 7<br>5 (71.4) | 218<br>131 (60.1) |
| ≥40 to ≤50×10$^9$/L | 85<br>52 (61.2) | 25<br>20 (80.0) | 127<br>69 (54.3) | 2<br>1 (50.0) | 9<br>7 (77.8) | 163<br>97 (59.5) |

N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 68

### 2.7.4.2.7.1.5.2　待機的処置の出血リスク－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 での有害事象の発現割合を待機的処置の出血リスク別にみると、低リスクでは併合アバトロンボパグ群 48.1%（78/162 名）及び併合プラセボ群 53.5%（46/86 名）、中リスクで

は 58.5%（24/41 名）及び 62.1%（18/29 名）］と、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より低かった（表 2.7.4-105）。高リスクではアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かったが［65.6%（40/61 名）及び 48.3%（14/29 名）］、これはラジオ波焼灼術を受けた被験者の割合が高かったためと考えられる（表 2.7.4-46）。高リスクの処置を受けたベースラインの血小板数が低いコホートに発現した有害事象のうち、アバトロンボパグ群で 10%以上に発現してプラセボ群より高かったのは発熱［26.5%（9/34 名）、13.3%（2/15 名）］及び処置による疼痛［14.7%（5/34 名）、6.7%（1/15 名）］であった。

Group A-2 の 202 試験及び 204 試験では出血リスクを評価しなかった。

表 2.7.4-105　Group A-1：有害事象の発現割合（出血リスク別）（310 試験及び 311 試験）

| Bleeding Risk | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| Low | 48<br>28 (58.3) | 97<br>43 (44.3) | 38<br>18 (47.4) | 65<br>35 (53.8) | 86<br>46 (53.5) | 162<br>78 (48.1) |
| Moderate | 17<br>10 (58.8) | 21<br>14 (66.7) | 12<br>8 (66.7) | 20<br>10 (50.0) | 29<br>18 (62.1) | 41<br>24 (58.5) |
| High | 15<br>7 (46.7) | 34<br>27 (79.4) | 14<br>7 (50.0) | 27<br>13 (48.1) | 29<br>14 (48.3) | 61<br>40 (65.6) |

One subject in the ≥40 to <50×10$^9$/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10$^9$/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 43

### 2.7.4.2.7.1.5.3　ベースラインの肝細胞癌の有無－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 の併合アバトロンボパグ群での有害事象の発現割合は、肝細胞癌ありが 66.2%（49/74 名）、肝細胞癌なしが 49.5%（99/200 名）で、併合プラセボ群では 52.4%（22/42 名）、56.1%（64/114 名）であった（表 2.7.4-106）。

Group A-2 では、有害事象の発現割合に、ベースライン時の肝細胞癌の有無で明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-107）。

表 2.7.4-106　Group A-1：有害事象の発現割合（肝細胞癌の有無別）（310 試験及び 311 試験）

| HCC Status | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| Yes | 25<br>13 (52.0) | 43<br>32 (74.4) | 17<br>9 (52.9) | 31<br>17 (54.8) | 42<br>22 (52.4) | 74<br>49 (66.2) |
| No | 66<br>40 (60.6) | 116<br>57 (49.1) | 48<br>24 (50.0) | 84<br>42 (50.0) | 114<br>64 (56.1) | 200<br>99 (49.5) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10⁹/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
HCC = hepatocellular carcinoma, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 44

表 2.7.4-107　Group A-2：有害事象の発現割合（肝細胞癌の有無別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| HCC Status | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| Yes | 51<br>29 (56.9) | 17<br>13 (76.5) | 39<br>23 (59.0) | 45<br>33 (73.3) | 4<br>4 (100) | 105<br>73 (69.5) |
| No | 153<br>93 (60.8) | 50<br>43 (86.0) | 103<br>57 (55.3) | 124<br>59 (47.6) | 13<br>9 (69.2) | 290<br>168 (57.9) |

HCC = hepatocellular carcinoma, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source:　Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 70

### 2.7.4.2.7.1.5.4　ベースラインの MELD スコアー血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 の併合アバトロンボパグ群の有害事象の発現割合は、MELD スコア 10 未満が 51.0%（51/100 名）、10～14 が 51.2%（65/127 名）、14 超が 69.6%（32/46 名）で、併合プラセボ群では 67.2%（41/61 名）、42.5%（31/73 名）、63.6%（14/22 名）であった（表 2.7.4-108）。

MELD スコア 10 未満では、アバトロンボパグ群及びプラセボ群ともに、血小板数が高いコホートの方が低いコホートより高かった［アバトロンボパグ群：54.5%（24/44 名）及び 48.2%（27/56 名）、プラセボ群：71.4%（20/28 名）及び 63.6%（21/33 名）］。

MELD スコア 10～14 では、血小板数が低いコホートも高いコホートもアバトロンボパグ群［57.0%（45/79 名）及び 41.7%（20/48 名）］の方がプラセボ群［48.8%（21/43 名）及び 33.3%（10/30 名）］より高かった。

MELD スコアが 14 超では、血小板数が低いコホートについてはアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度［73.9%（17/23 名）及び 73.3%（11/15 名）］で、高いコホートではアバトロンボパグ群［65.2%（15/23 名）］の方がプラセボ群［42.9%（3/7 名）］より高かった。

Group A-2 での有害事象の発現割合に、ベースラインの MELD スコアに関連した明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-109）。

表 2.7.4-108　Group A-1：有害事象の発現割合（MELD スコア別）（310 試験及び 311 試験）

| MELD Score | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| <10 | 33<br>21 (63.6) | 56<br>27 (48.2) | 28<br>20 (71.4) | 44<br>24 (54.5) | 61<br>41 (67.2) | 100<br>51 (51.0) |
| 10～14 | 43<br>21 (48.8) | 79<br>45 (57.0) | 30<br>10 (33.3) | 48<br>20 (41.7) | 73<br>31 (42.5) | 127<br>65 (51.2) |
| >14 | 15<br>11 (73.3) | 23<br>17 (73.9) | 7<br>3 (42.9) | 23<br>15 (65.2) | 22<br>14 (63.6) | 46<br>32 (69.6) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10⁹/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
MELD = Model for End stage Liver Disease, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 45

表 2.7.4-109　Group A-2：有害事象の発現割合（MELD スコア別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MELD Score | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| <10 | 73<br>50 (68.5) | 13<br>11 (84.6) | 51<br>30 (58.8) | 60<br>27 (45.0) | 2<br>1 (50.0) | 126<br>69 (54.8) |
| 10～14 | 98<br>51 (52.0) | 41<br>32 (78.0) | 64<br>31 (48.4) | 85<br>48 (56.5) | 9<br>8 (88.9) | 199<br>119 (59.8) |
| >14 | 33<br>21 (63.6) | 13<br>13 (100) | 27<br>19 (70.4) | 23<br>17 (73.9) | 6<br>4 (66.7) | 69<br>53 (76.8) |

MELD = Model for End-stage Liver Disease, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source:　Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 71

### 2.7.4.2.7.1.5.5　ベースラインの CTP グレードー血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 の併合アバトロンボパグ群の有害事象の発現割合は Child-Turcotte-Pugh（CTP）グレードが上がるにつれて上昇し、グレード A が 49.0%（76/155 名）、グレード B が 60.8%（62/102 名）、グレード C が 62.5%（10/16 名）であった（表 2.7.4-110）。併合プラセボ群では、グレード A が 57.0%（49/86 名）、グレード B が 54.8%（34/62 名）、グレード C が 42.9%（3/7 名）と、グレードが上がるにつれて低下した。

CTP グレード A では、ベースラインの血小板数が低いコホートも高いコホートもアバトロンボパグ群［50.0%（46/92 名）及び 47.6%（30/63 名）］の方がプラセボ群［58.8%（30/51 名）及び 54.3%（19/35 名）］より低かった。

CTP グレード B では、血小板数が低いコホートも高いコホートもアバトロンボパグ群［66.1%（39/59 名）及び 53.5%（23/43 名）］の方がプラセボ群［57.9%（22/38 名）及び 50.0%（12/24 名）］より高かった。

CTP グレード C でも、血小板数が低いコホートも高いコホートもアバトロンボパグ群［57.1%（4/7 名）及び 66.7%（6/9 名）］の方がプラセボ群［50.0%（1/2 名）及び 40.0%（2/5 名）］より高かった。

Group A-2 では、有害事象の発現割合に CTP グレードによる明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-111）。

表 2.7.4-110　Group A-1：有害事象の発現割合（CTP グレード別）（310 試験及び 311 試験）

| CTP Grade | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| A | 51<br>30 (58.8) | 92<br>46 (50.0) | 35<br>19 (54.3) | 63<br>30 (47.6) | 86<br>49 (57.0) | 155<br>76 (49.0) |
| B | 38<br>22 (57.9) | 59<br>39 (66.1) | 24<br>12 (50.0) | 43<br>23 (53.5) | 62<br>34 (54.8) | 102<br>62 (60.8) |
| C | 2<br>1 (50.0) | 7<br>4 (57.1) | 5<br>2 (40.0) | 9<br>6 (66.7) | 7<br>3 (42.9) | 16<br>10 (62.5) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L High Baseline Platelet Count Cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the <40×10⁹/L Low Baseline Platelet Count Cohort in all safety analyses.
CTP = Child-Turcotte-Pugh, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 46

表 2.7.4-111　Group A-2：有害事象の発現割合（CTP グレード別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| CTP Grade | Placebo N n (%) | Avatrombopag 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | Avatrombopag 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | Avatrombopag 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | Avatrombopag ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| A | 105<br>63 (60.0) | 30<br>25 (83.3) | 79<br>41 (51.9) | 98<br>48 (49.0) | 4<br>3 (75.0) | 211<br>117 (55.5) |
| B | 87<br>53 (60.9) | 28<br>22 (78.6) | 51<br>30 (58.8) | 63<br>40 (63.5) | 9<br>6 (66.7) | 151<br>98 (64.9) |
| C | 11<br>6 (54.5) | 8<br>8 (100) | 12<br>9 (75.0) | 7<br>4 (57.1) | 4<br>4 (100) | 31<br>25 (80.6) |

CTP = Child-Turcotte-Pugh, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 72

### 2.7.4.2.7.1.5.6　慢性肝疾患の病因－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

Group A-1 の併合アバトロンボパグ群での有害事象の発現割合を慢性肝疾患の病因別でみると、アルコール性肝疾患の 57.1%（24/42 名）、非アルコール性脂肪性肝炎 40.0%（10/25 名）、慢性ウイルス性肝炎 60.4%（90/149 名）、他の病因 40.4%（23/57 名）であった（表 2.7.4-112）。併合プラセボ群ではアルコール性肝疾患 52.4%（11/21 名）、非アルコール性脂肪性肝炎 57.1%（8/14 名）、慢性ウイルス性肝炎 56.0%（56/100 名）、他の病因 52.4%（11/21 名）と種々の病因で類似していた。

アルコール性肝疾患では、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［52.0%（13/25 名）］の方がプラセボ群［42.9%（6/14 名）］より高かったが、高いコホートではアバトロンボパグ群［64.7%（11/17 名）］の方がプラセボ群［71.4%（5/7 名）］より低かった。

慢性ウイルス性肝炎では、低いコホート［アバトロンボパグ群 63.5%（54/85 名）、プラセボ群 60.7%（34/56 名）］、高いコホート［56.3%（36/64 名）、50.0%（22/44 名）］のいずれもアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。

非アルコール性脂肪性肝炎では、低いコホート［アバトロンボパグ群 46.7%（7/15 名）、プラセボ群 66.7%（6/9 名）］、高いコホート［30.0%（3/10 名）、40.0%（2/5 名）］のいずれもアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より低かった。

慢性肝疾患の病因がその他でも、低いコホート［アバトロンボパグ群 44.1%（15/34 名）、プラセボ群 58.3%（7/12 名）］、高いコホート［34.8%（8/23 名）、44.4%（4/9 名）］のいずれもアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より低かった。

Group A-2 では、有害事象の発現割合に病因に関連した明らかな傾向は認められなかった（表 2.7.4-113）。

表 2.7.4-112　Group A-1：有害事象の発現割合（慢性肝疾患の病因別）（310 試験及び 311 試験）

| Disease Aetiology | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo N n (%) | Avatrombopag 60 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag 40 mg N n (%) | Placebo N n (%) | Avatrombopag N n (%) |
| Alcoholic Liver Disease | 14<br>6 (42.9) | 25<br>13 (52.0) | 7<br>5 (71.4) | 17<br>11 (64.7) | 21<br>11 (52.4) | 42<br>24 (57.1) |
| Chronic Viral Hepatitis | 56<br>34 (60.7) | 85<br>54 (63.5) | 44<br>22 (50.0) | 64<br>36 (56.3) | 100<br>56 (56.0) | 149<br>90 (60.4) |
| NASH | 9<br>6 (66.7) | 15<br>7 (46.7) | 5<br>2 (40.0) | 10<br>3 (30.0) | 14<br>8 (57.1) | 25<br>10 (40.0) |
| Other | 12<br>7 (58.3) | 34<br>15 (44.1) | 9<br>4 (44.4) | 23<br>8 (34.8) | 21<br>11 (52.4) | 57<br>23 (40.4) |

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

NASH = nonalcoholic steatohepatitis, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 47

表 2.7.4-113　Group A-2：有害事象の発現割合（慢性肝疾患の病因別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| Disease Aetiology | Placebo N n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 – 140 mg Total Dose N n (%) | 141 – 203 mg Total Dose N n (%) | 204 – 346 mg Total Dose N n (%) | ≥347 mg Total Dose N n (%) | Total N n (%) |
| Alcoholic Liver Disease | 23<br>13 (56.5) | 3<br>2 (66.7) | 19<br>13 (68.4) | 27<br>14 (51.9) | 0<br>0 | 49<br>29 (59.2) |
| Chronic Viral Hepatitis | 140<br>86 (61.4) | 53<br>43 (81.1) | 83<br>51 (61.4) | 92<br>56 (60.9) | 14<br>10 (71.4) | 242<br>160 (66.1) |
| NASH | 19<br>12 (63.2) | 11<br>11 (100) | 15<br>7 (46.7) | 15<br>7 (46.7) | 3<br>3 (100) | 44<br>28 (63.6) |
| Other | 22<br>11 (50.0) | 0<br>0 | 24<br>8 (33.3) | 35<br>15 (42.9) | 0<br>0 | 59<br>23 (39.0) |

NASH = nonalcoholic steatohepatitis, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 73

### 2.7.4.2.7.2　外因性要因－血小板減少症を伴う慢性肝疾患

外因性要因については解析を実施しなかった。

### 2.7.4.3　血小板減少症を伴うC型肝炎－補助的な安全性データ

#### 2.7.4.3.1　試験デザイン及び方法－血小板減少症に伴うC型肝炎

血小板減少症を伴うC型肝炎患者を対象に実施した試験の試験デザインを表 2.7.4-114 に要約する。

203試験は多施設共同・国際共同・ランダム化・プラセボ対照・二重盲検・並行群間第2相試験で、ランダム化前（スクリーニング）期間、ランダム化期間（コア試験）、非盲検延長（OLE）期間の3つのパートから成る。ランダム化前評価はDay −14～Day −1にかけて実施した。ランダム期間（コア試験）は投与期A1（最長21日間）、投与期A2（OLE期間に移行したか否か／移行時期に応じて最長13週間）、フォローアップ期（30日間；OLE期間に移行しない被験者）からなり、OLE期間は投与期B1（最長21日間）、投与期B2（A2と合わせて最長13週間）、投与期B3（最長35週間）、フォローアップ期（30日間）から成る。適宜、6ヵ月間にわたり持続的ウイルス陰性化を調査した。

適格と判断された被験者を、ベースライン時の血小板数に応じて2つのグループ（$20\times10^9$/L以上$50\times10^9$/L未満、$50\times10^9$/L以上$70\times10^9$/L以下）のいずれかに分け、各々グループで、コア試験の4つの群［アバトロンボパグ2G製剤（10、20、30 mg）又はプラセボの1日1回投与］のいずれかに1：1：1：1の比でランダム割付けした。血小板数が抗ウイルス治療の開始に十分なレベルといえる$100\times10^9$/L以上に達した時点で投与期A1を成功裏に完了したとみなし、投与期A2に移行した。血小板数が$150\times10^9$/L以上となった被験者は抗ウイルス治療を開始して投与期B2に移行し、治験薬の投与を中断して血小板数を週に1回モニタリングし、血小板数が$100\times10^9$/L以下に低下した時点で10 mgの1日1回投与を再開した。21日後までに投与期A1を完了しなかった被験者はコア試験から離脱するが、OLE期間に移行可能とした。

OLEの投与期B1では、すべての被験者に非盲検下でアバトロンボパグ20 mgを投与した。投与期B2及びB3では、血小板数による臨床効果に応じてアバトロンボパグの用量を5～50 mgの間で増減できることとした。つまり、コア試験では固定用量、OLEでは変動用量とした。

表 2.7.4-114　血小板減少症を伴う C 型肝炎患者を対象とした試験のデザインの要約－補助的な安全性データ

| 血小板減少症を伴う C 型肝炎患者 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **試験** | **相** | **試験実施施設数（実施国）** | **被験者数（組み入れ／完了）** | **対象疾患** | **投与群（投与量、投与経路、用法）** |
| **203 試験** | 第 2 相 | 多施設共同（18 施設）：ブルガリア、ドイツ、フランス、イスラエル、米国 | アバトロンボパグ群：48 名／46 名<br>プラセボ群：17 名／16 名 | 抗ウイルス治療を要する、血小板減少症を伴う C 型肝炎 | アバトロンボパグ群：<br>アバトロンボパグ 10 mg、20 mg、及び 30 mg を経口投与<br><br>プラセボ群：<br>対応するプラセボを経口投与 |

### 2.7.4.3.2　曝露状況及び被験者の内訳－血小板減少症を伴うC型肝炎

203試験では、ランダム割付けされた65名全員が治験薬を投与された（表2.7.4-115）。アバトロンボパグ群では、治療効果不十分及び他の理由のため各2.1%が、プラセボ群では有害事象のため5.9%がコア試験を中止した。その結果、試験の中止割合はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度となった（それぞれ4.2%及び5.9%）。

62名が二重盲検期間からOLE期間に移行してアバトロンボパグを投与され、45.2%が試験を完了して54.8%が中止した（表2.7.4-116）。中止理由は、治療効果不十分が約半数（46.8%）、有害事象及び追跡不能が各1.6%であった。

**表2.7.4-115　203試験：被験者の内訳及びコア試験中止の主な理由－コア試験の最大の解析対象集団**

| | Placebo | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 10 mg | 20 mg | 30 mg | Total |
| ランダム割付け、n | 17 | 16 | 18 | 14 | 48 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 投与、n（%） | 17 (100) | 16 (100) | 18 (100) | 14 (100) | 48 (100) |
| コア試験完了、n（%） | 16 (94.1) | 16 (100) | 18 (100) | 12 (85.7) | 46 (95.8) |
| コア試験中止、n（%） | 1 (5.9) | 0 | 0 | 2 (14.3) | 2 (4.2) |
| 試験中止の主な理由[a]、n（%） | | | | | |
| 有害事象[b] | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 治療効果不十分 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.1) |
| その他 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.1) |

割合は、ランダム割付けされて投与された被験者数を分母として算出した。
n＝ 被験者数
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.1.1.2.2

表 2.7.4-116　203 試験：被験者の内訳及び OLE 期間中止の主な理由－OLE 期間の最大の解析対象集団

| | **Avatrombopag (N=62)** |
|---|---|
| OLE 期間移行、n | 62 |
| 投与せず、n | 0 |
| 投与、n（%） | 62 (100) |
| OLE 期間完了、n（%） | 28 (45.2) |
| OLE 期間中止、n（%） | 34 (54.8) |
| 試験中止の主な理由 [a]、n（%） | |
| 有害事象 [b] | 1 (1.6) |
| 追跡不能 | 1 (1.6) |
| 治療効果不十分 | 29 (46.8) |
| その他 | 3 (4.8) |

割合は、ランダム割付けされて投与された被験者数を分母として算出した。
n＝被験者数、OLE=open-label extension
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 2

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

表 2.7.4-117　203 試験：投与期間（コア試験）－コア試験の安全性解析対象集団

| | | **Avatrombopag** | | |
|---|---|---|---|---|
| **Category** | **Placebo (N=17)** | **10 mg (N=16)** | **20 mg (N=18)** | **30 mg (N=14)** |
| Any exposure[a], n (%) | 17 (100) | 16 (100) | 18 (100) | 14 (100) |
| >1 day | 16 (94.1) | 16 (100) | 18 (100) | 14 (100) |
| >1 week | 16 (94.1) | 16 (100) | 18 (100) | 14 (100) |
| >3 weeks | 5 (29.4) | 10 (62.5) | 12 (66.7) | 9 (64.3) |
| >10 weeks | 0 | 3 (18.8) | 5 (27.8) | 3 (21.4) |
| >16 weeks | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Duration of exposure[b], weeks | | | | |
| n | 17 | 16 | 18 | 14 |
| Mean (SD) | 2.89 (0.717) | 5.26 (4.231) | 6.15 (5.030) | 6.17 (4.647) |
| Median | 3.00 | 3.21 | 3.36 | 3.36 |
| Min, Max | 0.1, 3.4 | 2.9, 15.3 | 1.3, 15.3 | 1.6, 14.9 |
| Number of subject-weeks[c] | 49 | 84 | 111 | 86 |

Max = maximum, Min = minimum
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure = date of last dose during Core Study – date of first dose + 1.
c) Number of subject-weeks = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 8

表 2.7.4-118　203 試験：投与期間（コア試験及び OLE 期間）－OLE 期間の安全性解析対象集団

| Category | Avatrombopag (N=64) |
|---|---|
| Any exposure[a], n (%) | 62 (96.9) |
| >1 day | 62 (96.9) |
| >3 weeks | 58 (90.6) |
| >16 weeks | 37 (57.8) |
| >32 weeks | 26 (40.6) |
| >48 weeks | 22 (34.4) |
| >51 weeks | 8 (12.5) |
| Duration of exposure[b], weeks | |
| n | 62 |
| Mean (SD) | 27.84 (20.257) |
| Median | 26.36 |
| Min, Max | 2.7, 59.0 |
| Number of subject-weeks[c] | 1726 |

Max = maximum, Min = minimum, OLE = open-label extension.
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure = date of last dose of avatrombopag – date of first dose of avatrombopag + 1. Two (2) subjects'date of last dose was missing therefore their duration of exposure was not calculated.
c) Number of subject-weeks = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 9

### 2.7.4.3.3　人口統計学的特性及びその他の特性－血小板減少症を伴う C 型肝炎

203 試験全体の平均年齢は 53.5 歳で、男性（73.8%）の方が女性（26.2%）より多く、多くが白人（86.2%）であった（表 2.7.4-119）。ベースラインの平均 MELD スコアは 8.2～9.7 の範囲で、軽度の肝疾患に相当した。アバトロンボパグ群の 47.9%及びプラセボ群の 23.5%が、病歴又は併存疾患として肝硬変を有していた。ベースラインの平均血小板数はアバトロンボパグ群とプラセボ群で類似していた（それぞれ $51.0\times10^9$/L 及び $51.1\times10^9$/L）。

表 2.7.4-119　203 試験：人口統計学的特性及びその他の基準値（コア試験）－コア試験の最大の解析対象集団

| | Placebo (N=17) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=65) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 10 mg (N=16) | 20 mg (N=18) | 30 mg (N=14) | Total (N=48) | |
| Age (years)[a] | | | | | | |
| n | 17 | 16 | 18 | 14 | 48 | 65 |
| Mean (SD) | 50.2 (7.96) | 55.3 (8.06) | 54.9 (7.38) | 53.6 (7.26) | 54.7 (7.46) | 53.5 (7.78) |
| Median | 47.0 | 57.5 | 58.0 | 55.5 | 56.0 | 55.0 |
| Min, Max | 39, 69 | 42, 70 | 39, 66 | 43, 67 | 39, 70 | 39, 70 |
| Age group, n (%) | | | | | | |
| <65 years | 16 (94.1) | 15 (93.8) | 16 (88.9) | 13 (92.9) | 44 (91.7) | 60 (92.3) |
| ≥65 years | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 2 (11.1) | 1 (7.1) | 4 (8.3) | 5 (7.7) |
| Sex, n (%) | | | | | | |
| Male | 14 (82.4) | 12 (75.0) | 13 (72.2) | 9 (64.3) | 34 (70.8) | 48 (73.8) |
| Female | 3 (17.6) | 4 (25.0) | 5 (27.8) | 5 (35.7) | 14 (29.2) | 17 (26.2) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | |
| Hispanic or Latino | 4 (23.5) | 2 (12.5) | 2 (11.1) | 5 (35.7) | 9 (18.8) | 13 (20.0) |
| Not Hispanic or Latino | 13 (76.5) | 14 (87.5) | 16 (88.9) | 9 (64.3) | 39 (81.3) | 52 (80.0) |
| Race, n (%) | | | | | | |
| White | 16 (94.1) | 13 (81.3) | 17 (94.4) | 10 (71.4) | 40 (83.3) | 56 (86.2) |
| Black or African American | 0 | 0 | 1 (5.6) | 2 (14.3) | 3 (6.3) | 3 (4.6) |
| Japanese | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Chinese | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) | 2 (3.1) |
| Other Asian | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (2.1) | 1 (1.5) |
| American Indian or Alaskan Native | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) | 3 (4.6) |
| Baseline platelet count ($\times 10^9$/L) | | | | | | |
| n | 17 | 16 | 18 | 14 | 48 | 65 |
| Mean (SD) | 51.1 (16.99) | 52.2 (8.55) | 50.2 (15.06) | 50.4 (9.29) | 50.9 (11.41) | 51.0 (12.95) |
| Median | 43.0 | 52.5 | 52.3 | 49.5 | 50.3 | 49.5 |
| Min, Max | 29, 88 | 42, 69 | 28, 74 | 36, 66 | 28, 74 | 28, 88 |
| Baseline platelet count category | | | | | | |
| ≥20 to <50×$10^9$/L | 9 (52.9) | 8 (50.0) | 9 (50.0) | 7 (50.0) | 24 (50.0) | 33 (50.8) |
| ≥50×$10^9$/L | 8 (47.1) | 8 (50.0) | 9 (50.0) | 7 (50.0) | 24 (50.0) | 32 (49.2) |
| Baseline MELD score | | | | | | |
| n | 17 | 16 | 18 | 14 | 48 | 65 |
| Mean (SD) | 9.3 (2.87) | 8.2 (1.91) | 8.7 (2.54) | 9.7 (2.05) | 8.8 (2.24) | 9.0 (2.41) |
| Median | 9.0 | 8.0 | 8.0 | 9.0 | 8.0 | 8.0 |
| Min, Max | 4, 14 | 6, 13 | 6, 16 | 7, 13 | 6, 16 | 4, 16 |

| | Placebo (N=17) | Avatrombopag | | | | Combined Total (N=65) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 10 mg (N=16) | 20 mg (N=18) | 30 mg (N=14) | Total (N=48) | |
| Baseline Child-Pugh score | | | | | | |
| n | 17 | 16 | 18 | 14 | 48 | 65 |
| Mean (SD) | 5.6 (1.00) | 5.6 (0.63) | 5.4 (0.78) | 5.5 (1.40) | 5.5 (0.95) | 5.5 (0.95) |
| Median | 5.0 | 5.5 | 5.0 | 6.0 | 5.0 | 5.0 |
| Min, Max | 5, 9 | 5, 7 | 5, 8 | 1, 7 | 1, 8 | 1, 9 |
| Baseline Child-Pugh grade | | | | | | |
| A | 16 (94.1) | 15 (93.8) | 17 (94.4) | 13 (92.9) | 45 (93.8) | 61 (93.8) |
| B | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 3 (6.3) | 4 (6.2) |
| Duration of HCV infection (years) | | | | | | |
| n | 17 | 16 | 18 | 14 | 48 | 65 |
| Mean (SD) | 8.4 (9.59) | 9.4 (7.37) | 9.7 (6.53) | 13.0 (7.43) | 10.6 (7.11) | 10.0 (7.81) |
| Median | 4.3 | 8.4 | 8.7 | 13.3 | 10.4 | 8.3 |
| Min, Max | 1, 35 | 2, 26 | 1, 22 | 2, 27 | 1, 27 | 1, 35 |
| HCV genotype, n (%) | | | | | | |
| 1 | 5 (29.4) | 3 (18.8) | 9 (50.0) | 0 | 12 (25.0) | 17 (26.2) |
| 1A | 2 (11.8) | 3 (18.8) | 3 (16.7) | 5 (35.7) | 11 (22.9) | 13 (20.0) |
| 1B | 4 (23.5) | 3 (18.8) | 2 (11.1) | 2 (14.3) | 7 (14.6) | 11 (16.9) |
| 2 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 3 (21.4) | 4 (8.3) | 4 (6.2) |
| 2B | 2 (11.8) | 0 | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 2 (4.2) | 4 (6.2) |
| 3 | 0 | 3 (18.8) | 0 | 1 (7.1) | 4 (8.3) | 4 (6.2) |
| 3A | 2 (11.8) | 2 (12.5) | 3 (16.7) | 1 (7.1) | 6 (12.5) | 8 (12.3) |
| 4A | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.5) |
| 6 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) | 2 (3.1) |
| Missing | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

Percentages are based on the number of subjects with nonmissing values in relevant treatment group.
FAS = Full Analysis Set, HCV = hepatitis C virus, Max = maximum, MELD = Model for End-stage Liver Disease, Min = minimum.

a) Age is calculated at date of informed consent.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study, 203 CSR Table 3

### 2.7.4.3.4 併用薬－血小板減少症を伴うC型肝炎

コア試験の期間中ペグインターフェロン（PEG-IFN）を1週間超併用したのはアバトロンボパグ10 mg群が37.5%、20 mg群が55.6%、30 mg群が57.1%、リバビリンはそれぞれ37.5%、55.6%及び57.1%、テラプレビルは12.5%、44.4%及び28.6%であった。プラセボ群では抗ウイルス薬を1週間超併用した被験者はいなかった。

コア試験及びOLE期間中、アバトロンボパグを投与された被験者の68.8%がペグインターフェロンを投与され、投与期間は12週間超が56.3%、24週間超が43.8%、36週間超が29.7%であった。また、68.8%がリバビリンを投与され、投与期間は12週間超が57.8%、24週間超が43.8%、36週間超が29.7%であった。テラプレビルを投与されたのは39.1%で、12週間超が20.3%、24週間超が6.3%、36週間超が4.7%であった。

コア試験中に併合アバトロンボパグ群では 25.0%、プラセボ群では 23.5%がプロトンポンプ阻害薬を併用し、コア試験及び OLE 期間中ではアバトロンボパグを投与された被験者の 32.8%が併用した。

#### 2.7.4.3.5　有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎

##### 2.7.4.3.5.1　有害事象の概要－血小板減少症を伴う C 型肝炎

203 試験で発現した有害事象の概要を、表 2.7.4-120［A1 期（抗ウイルス薬投与前）］、表 2.7.4-121｛コア試験［A1 期（アバトロンボパグ又はプラセボ）及び A2 期（アバトロンボパグ又はプラセボを抗ウイルス薬と併用）］｝、及び表 2.7.4-122（コア試験及び OLE 期間）に示す。

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

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

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

コア試験及び OLE 期間では、アバトロンボパグを投与された被験者の 87.5%で有害事象が発現し、50.0%で治験薬との因果関係を否定できない有害事象、20.3%で重篤な有害事象、1 名で治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した（表 2.7.4-122）。

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

表 2.7.4-120　203 試験：コア試験の投与期 A1 での有害事象の概要－コア試験の安全性解析対象集団

| Category | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag 10 mg (N=16) n (%) | Avatrombopag 20 mg (N=18) n (%) | Avatrombopag 30 mg (N=14) n (%) | Avatrombopag Total (N=48) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| TEAEs | 5 (29.4) | 7 (43.8) | 5 (27.8) | 9 (64.3) | 21 (43.8) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 3 (17.6) | 5 (31.3) | 2 (11.1) | 7 (50.0) | 14 (29.2) |
| TEAEs with CTCAE grade 3 or 4 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| Serious TEAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Life Threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE (during Treatment Period A1) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose date during Treatment Period A1 (and before the date of first dose of next treatment period if they progressed into Treatment Period A2, B2 or B1).

For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; SAE = serious adverse event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

MedDRA Version 16.0

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

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.3

表 2.7.4-121　203 試験：コア試験での有害事象の概要－コア試験の安全性解析対象集団

| Category | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag 10 mg (N=16) n (%) | Avatrombopag 20 mg (N=18) n (%) | Avatrombopag 30 mg (N=14) n (%) | Avatrombopag Total (N=48) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| TEAEs | 6 (35.3) | 11 (68.8) | 12 (66.7) | 11 (78.6) | 34 (70.8) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 3 (17.6) | 7 (43.8) | 3 (16.7) | 9 (64.3) | 19 (39.6) |
| TEAEs with CTCAE grade 3 or4 | 0 | 4 (25.0) | 4 (22.2) | 5 (35.7) | 13 (27.1) |
| Serious TEAEs | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| Life Threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 1 (5.9) | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE (during Core Study) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during Core Study (and before the date of first dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).

For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

MedDRA Version 16.0

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

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.1

表 2.7.4-122　203 試験：コア試験及び OLE 期間での有害事象の概要－OLE 期間の安全性解析対象集団

| Category | Avatrombopag (N=64) n (%) |
|---|---|
| TEAEs | 56 (87.5) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 32 (50.0) |
| TEAEs with CTCAE grade 3 or 4 | 37 (57.8) |
| Serious TEAEs | 13 (20.3) |
| Deaths | 0 |
| Other SAEs | 13 (20.3) |
| Life Threatening | 3 (4.7) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 4 (6.3) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 |
| Important medical events | 8 (12.5) |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 1 (1.6) |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 1 (1.6) |

A TEAE (during Core Study and OLE) is defined as an adverse event that had an onset date on or after the date of first dose of avatrombopag until 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Open-Label Extension Phase.

For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

MedDRA Version 16.0

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

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.4

表 2.7.4-123　203 試験：コア試験での有害事象の概要（投与期間で補正）－コア試験の安全性解析対象集団

| Category | Placebo (N=17) n (%[b]) | Avatrombopag 10 mg (N=16) n (%[b]) | Avatrombopag 20 mg (N=18) n (%[b]) | Avatrombopag 30 mg (N=14) n (%[b]) | Avatrombopag Total (N=48) n (%[b]) |
|---|---|---|---|---|---|
| Total Treatment Exposure (subject-weeks) | 49 | 84 | 111 | 86 | 281 |
| TEAEs | 6 (12.2) | 11 (13.1) | 12 (10.8) | 11 (12.7) | 34 (12.1) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 3 (6.1) | 7 (8.3) | 3 (2.7) | 9 (10.4) | 19 (6.8) |
| TEAEs with CTCAE grade 3 or 4 | 0 | 4 (4.8) | 4 (3.6) | 5 (5.8) | 13 (4.6) |
| Serious TEAEs | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 2 (0.7) |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 2 (0.7) |
| Life Threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.2) | 2 (0.7) |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 1 (2.0) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose increase | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE (during Core Study) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose date during Core Study (and before the date of fist dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).

For each row category, a subject with two or more adverse events in that category is counted only once.

CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; OLE = open-label extension; SAE = serious adverse event; TEAE = Treatment-emergent Adverse Event

MedDRA Version 16.0

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

b) Rate is calculated as 100 x (the number of subjects with events/ total exposure in subject-weeks) within each category.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.6

### 2.7.4.3.5.2　比較的よくみられる有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎

投与期 A1 に多く発現した有害事象を表 2.7.4-124 に示す。投与期 A1（抗ウイルス薬投与前）にアバトロンボパグ群で最も多かった有害事象は悪心［12.5%（6/48 名）、プラセボ群 0%（0/17 名）］であった。表 2.7.6.22-22 にすべての有害事象を、表 2.7.6.22-25 に治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象を示す。

コア試験中にアバトロンボパグ群で最も多く報告された有害事象は悪心［18.8%（9/48 名）、プラセボ群 0%］で（表 2.7.4-125）、その他の発現割合が高かった有害事象（併合アバトロンボパグ群で 15%超）はインフルエンザ様疾患［アバトロンボパグ群 16.7%（8/48 名）、プラセボ群 11.8%（2/17 名）］、及び好中球減少症［16.7%（8/48 名）、0%］であった。プラセボ群で最も多かったのはインフルエンザ様疾患及び発疹であった。表 2.7.6.22-23 にすべての有害事象を、表 2.7.6.22-26 に治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象を示す。

コア試験と OLE 期間を合わせた期間にアバトロンボパグを投与された被験者で最も多かった有害事象は、貧血［32.8%（21/64 名）］、好中球減少症［32.8%（21/64 名）］、悪心［31.3%（20/64 名）］であった（表 2.7.4-126）。表 2.7.6.22-24 にすべての有害事象を、表 2.7.6.22-27 に治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象を示す。

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

表 2.7.4-124　203 試験：コア試験の投与期 A1 でよくみられた有害事象（いずれかの群で 5%超）（発現割合が高い順）－コア試験の安全性解析対象集団

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag 10 mg (N=16) n (%) | Avatrombopag 20 mg (N=18) n (%) | Avatrombopag 30 mg (N=14) n (%) | Avatrombopag Total (N=48) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| **有害事象を発現した被験者** | **5 (29.4)** | **7 (43.8)** | **5 (27.8)** | **9 (64.3)** | **21 (43.8)** |
| 悪心 | 0 | 2 (12.5) | 3 (16.7) | 1 (7.1) | 6 (12.5) |
| 疲労 | 0 | 1 (6.3) | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 3 (6.3) |
| 悪寒 | 1 (5.9) | 2 (12.5) | 0 | 0 | 2 (4.2) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| 鼓腸 | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 1 (5.6) | 0 | 2 (4.2) |
| 頭痛 | 1 (5.9) | 0 | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (5.9) | 0 | 2 (11.1) | 0 | 2 (4.2) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 2 (4.2) |

A TEAE (during Treatment Period A1) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose date during Treatment Period A1 (and before the date of first dose of next treatment period if they progressed into Treatment Period A2, B2 or B1).

Subject with two or more adverse events with the same preferred term is counted only once for that preferred term.

MedDRA Version 16.0

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.5

表 2.7.4-125　203 試験：コア試験でよくみられた有害事象（併合アバトロンボパグ群で 5%超）（発現割合が高い順）－コア試験の安全性解析対象集団

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag 10 mg (N=16) n (%) | Avatrombopag 20 mg (N=18) n (%) | Avatrombopag 30 mg (N=14) n (%) | Avatrombopag Total (N=48) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 6 (35.3) | 11 (68.8) | 12 (66.7) | 11 (78.6) | 34 (70.8) |
| | | | | | |
| 悪心 | 0 | 3 (18.8) | 4 (22.2) | 2 (14.3) | 9 (18.8) |
| インフルエンザ様疾患 | 2 (11.8) | 1 (6.3) | 4 (22.2) | 3 (21.4) | 8 (16.7) |
| 好中球減少症 | 0 | 2 (12.5) | 4 (22.2) | 2 (14.3) | 8 (16.7) |
| 悪寒 | 1 (5.9) | 3 (18.8) | 3 (16.7) | 1 (7.1) | 7 (14.6) |
| 疲労 | 0 | 1 (6.3) | 3 (16.7) | 2 (14.3) | 6 (12.5) |
| そう痒症 | 0 | 4 (25.0) | 0 | 2 (14.3) | 6 (12.5) |
| 貧血 | 0 | 2 (12.5) | 2 (11.1) | 1 (7.1) | 5 (10.4) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 2 (11.1) | 3 (21.4) | 5 (10.4) |
| 下痢 | 0 | 1 (6.3) | 2 (11.1) | 2 (14.3) | 5 (10.4) |
| 頭痛 | 1 (5.9) | 0 | 3 (16.7) | 2 (14.3) | 5 (10.4) |
| 白血球減少症 | 0 | 1 (6.3) | 3 (16.7) | 1 (7.1) | 5 (10.4) |
| 無力症 | 0 | 1 (6.3) | 2 (11.1) | 1 (7.1) | 4 (8.3) |
| 不眠症 | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 0 | 3 (21.4) | 4 (8.3) |
| 発熱 | 1 (5.9) | 0 | 2 (11.1) | 2 (14.3) | 4 (8.3) |
| 発疹 | 2 (11.8) | 1 (6.3) | 2 (11.1) | 1 (7.1) | 4 (8.3) |
| 不安 | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 3 (6.3) |
| 労作性呼吸困難 | 0 | 1 (6.3) | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 3 (6.3) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 2 (14.3) | 3 (6.3) |
| 上気道感染 | 0 | 2 (12.5) | 0 | 1 (7.1) | 3 (6.3) |

A TEAE (during Core Study) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during Core Study (and before the date of fist dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).

Subject with two or more adverse events with the same preferred term is counted only once for that preferred term.

MedDRA Version 16.0

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.4

表 2.7.4-126　203 試験：コア試験及び OLE 期間でよくみられた有害事象（5%超）（発現割合が高い順）－OLE 期間の安全性解析対象集団

| MedDRA Preferred Term | Avatrombopag (N=64) n (%) |
|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 56 (87.5) |
| 貧血 | 21 (32.8) |
| 好中球減少症 | 21 (32.8) |
| 悪心 | 20 (31.3) |
| 疲労 | 16 (25.0) |
| そう痒症 | 15 (23.4) |
| 白血球減少症 | 14 (21.9) |
| 悪寒 | 13 (20.3) |
| 不眠症 | 13 (20.3) |
| 頭痛 | 12 (18.8) |
| 発疹 | 12 (18.8) |
| 下痢 | 11 (17.2) |
| インフルエンザ様疾患 | 11 (17.2) |
| 咳嗽 | 9 (14.1) |
| 発熱 | 9 (14.1) |
| 無力症 | 8 (12.5) |
| 嘔吐 | 8 (12.5) |
| 易刺激性 | 7 (10.9) |
| 腹痛 | 6 (9.4) |
| 腹水 | 6 (9.4) |
| 鼻出血 | 6 (9.4) |
| 注射部位紅斑 | 6 (9.4) |
| 末梢性浮腫 | 6 (9.4) |
| 上腹部痛 | 5 (7.8) |
| うつ病 | 5 (7.8) |
| リンパ球減少症 | 5 (7.8) |
| 浮動性めまい | 4 (6.3) |
| 消化不良 | 4 (6.3) |
| 呼吸困難 | 4 (6.3) |
| 労作性呼吸困難 | 4 (6.3) |
| 痔核 | 4 (6.3) |
| 高尿酸血症 | 4 (6.3) |
| 鼻咽頭炎 | 4 (6.3) |
| 上気道感染 | 4 (6.3) |

A TEAE (during Core Study and OLE) is defined as an adverse event that had an onset date on or after the date of first dose of avatrombopag until 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Open-Label Extension Phase.
Subject with two or more adverse events with the same preferred term is counted only once for that preferred term.
MedDRA Version 16.0
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.6

### 2.7.4.3.5.3　Grade 3 又は 4 の有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎

投与期 A1（抗ウイルス治療前）のアバトロンボパグ群での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は 4.2%（2/48 名）で（表 2.7.4-185）、20 mg 群の 1 名に Grade 3 の高尿酸血症、30 mg 群

の 1 名に Grade 3 のリンパ球減少症が発現した［Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.5.2］。プラセボ群では CTCAE Grade が 3 又は 4 の有害事象は発現しなかった。

コア試験で CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が発現したのは併合アバトロンボパグ群の 27.1%（13/48 名）で、プラセボ群では発現せず（表 2.7.4-186）、いずれの群にも Grade 5（死亡）はなかった。最も多く報告されたのは好中球減少症［14.6%（7/48 名）］で、次いで白血球減少症［10.4%（5/48 名）］が多く、その他、高尿酸血症［4.2%（2/48 名）］、斑状皮疹、貧血、リンパ球減少症、血小板減少症、無力症［各 2.1%（1/48 名）］であった［Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.5.1］。

コア試験と OLE 期間を合わせた期間ではアバトロンボパグを投与された被験者の 57.8%（37/64 名）に CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が発現し（表 2.7.4-187）、Grade 5 はなかった。最も多く報告されたのは好中球減少症［28.1%（18/64 名）］で、次に白血球減少症［20.3%（13/64 名）］が多かった。2 名以上に発現したのは、その他に貧血、リンパ球減少症、血小板減少症、高尿酸血症［各 4.7%（3/64 名）］、好中球数減少、及び白血球数減少［各 3.1%（2/64 名）］であった［Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.5.3］。

#### 2.7.4.3.5.4　死亡－血小板減少症を伴う C 型肝炎

203 試験中に死亡は報告されなかったが、治験薬（アバトロンボパグ 10 mg）最終投与の 102 日後に 1 名が死亡した。

#### 2.7.4.3.5.5　重篤な有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎

投与期 A1（抗ウイルス治療前）に重篤な有害事象は報告されなかったが、コア試験では 2 件（血小板減少症、錯感覚）の重篤な有害事象が発現し、いずれもアバトロンボパグ群であった（表 2.7.4-127）。コア試験と OLE 期間を合わせた期間では 20.3%（13/64 名）で重篤な有害事象が発現した。発現した重篤な有害事象を表 2.7.4-128 に示す。

表 2.7.4-127　203 試験：コア試験での重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）－コア試験の安全性解析対象集団

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>10 mg<br>(N=16)<br>n (%) | Avatrombopag<br>20 mg<br>(N=18)<br>n (%) | Avatrombopag<br>30 mg<br>(N=14)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=48)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.1) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (2.1) |

A TEAE (during Core Study) is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during Core Study (and before the date of fist dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 16.0

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.3.1.1

表 2.7.4-128　203 試験：コア試験及び OLE 期間での重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）－OLE 期間の安全性解析対象集団

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Avatrombopag<br>(N=64)<br>n (%) |
|---|---|
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 13　(20.3) |
| | |
| 血液およびリンパ系障害 | 8　(12.5) |
| 貧血 | 2　(3.1) |
| 白血球減少症 | 1　(1.6) |
| 好中球減少症 | 2　(3.1) |
| 汎血球減少症 | 1　(1.6) |
| 血小板減少症 | 2　(3.1) |
| 胃腸障害 | 1　(1.6) |
| 腹痛 | 1　(1.6) |
| 肝胆道系障害 | 1　(1.6) |
| 肝腫瘤 | 1　(1.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 1　(1.6) |
| 胃腸炎 | 1　(1.6) |
| 尿路感染 | 1　(1.6) |
| 代謝および栄養障害 | 2　(3.1) |
| 高血糖 | 1　(1.6) |
| 高尿酸血症 | 1　(1.6) |
| 神経系障害 | 1　(1.6) |
| 錯感覚 | 1　(1.6) |
| 腎および尿路障害 | 2　(3.1) |
| 血尿 | 1　(1.6) |
| 急性腎不全 | 1　(1.6) |

A TEAE (during Core Study and OLE) is defined as an adverse event that had an onset date on or after the date of first dose of avatrombopag until 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Open-Label Extension Phase.

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 16.0

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.3.1.3

### 2.7.4.3.5.6　注目すべき有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎

203 試験では注目すべき有害事象はなかった。

### 2.7.4.3.5.7　治験薬の中止、中断、又は減量に至った有害事象－血小板減少症を伴う C 型肝炎

投与期 A1（抗ウイルス治療前）ではプラセボ群の 1 名［5.9%（1/17 名）］に、コア試験ではプラセボ群 1 名（5.9%）に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現し、いずれも発疹であった。アバトロンボパグ群ではなかった。

コア試験と OLE 期を合わせた期間では、1 名（1.6%）が治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC「胃腸障害」の腹水）を発現した。

### 2.7.4.3.6　臨床検査値の評価－血小板減少症を伴うC型肝炎

投与期A1のDay 21までに血小板数が$100\times10^9$/L以上に達した被験者の割合（主要有効性評価項目）は、プラセボ群5.88%、アバトロンボパグ10 mg群37.50%、20 mg群66.67%、30 mg群64.29%であった（表2.7.4-129）。

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

コア試験中やOLE期間中、尿検査、ガストリンに臨床的に重要な変化は認められなかった。

**表2.7.4-129　203試験：コア試験の投与期A1のDay 21までに血小板数が目標（$100\times10^9$/L以上）に達した被験者－コア試験の最大の解析対象集団**

| Category | Placebo (N=17) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 10 mg (N=16) | 20 mg (N=18) | 30 mg (N=14) | |
| Responder, n (%)[a] | | | | | |
| Yes | 1 (5.88) | 6 (37.50) | 12 (66.67) | 9 (64.29) | |
| No | 16 (94.12) | 10 (62.50) | 6 (33.33) | 5 (35.71) | |
| 95% CI of Response Rate[b] | (0.15, 28.69) | (15.20, 64.57) | (40.99, 86.66) | (35.14, 87.24) | |
| Difference of Response Rate vs. Placebo (95% CI)[c] | | 31.62 (5.39,57.84) | 60.78 (36.30,85.27) | 58.40 (30.92,85.88) | |
| General CMH Test P-value[d] | | | | | 0.0004 |
| CMH Test P-value vs. Placebo[e] | | 0.0236 | 0.0003 | 0.0003 | |
| Fisher's Exact Test P-value vs. Placebo[f] | | 0.0391 | 0.0003 | 0.0012 | |
| Trend Test P-value[g] | | | | | 0.0002 |

CI=confidence interval, CHM=Cochran-Mantel-Haenszel
a) Percentages are based on total number of subjects in relevant treatment group.
b) Two-sided 95% exact confidence interval.
c) Two-sided 95% confidence interval based on normal approximation.
d) P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline platelet count strata for overall treatment comparison.
e) P-value is based on Cochran-Mantel-Haenszel test stratified by baseline platelet count strata for comparison of response rate for each avatrombopag treatment group vs. placebo.
f) P-value is based on Fisher's exact test for comparison of response rate for each avatrombopag treatment group vs. placebo.
g) P-value is based on Cochran-Armitage trend test.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.2.1.1

#### 2.7.4.3.7　その他の安全性評価項目－血小板減少症を伴う C 型肝炎

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

### 2.7.4.4　血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病－補助的な安全性データ

Group C には血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした 4 試験、すなわち、2 つの第 2 相試験（CL-003 試験、CL-004 試験）及び 2 つの第 3 相試験（302 試験、305 試験）からの統合安全性データが含まれる。これら 4 試験の安全性データを統合し、プラセボ群、エルトロンボパグ群、及びアバトロンボパグ群の 3 群に要約した。

#### 2.7.4.4.1　試験デザイン及び方法－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

Group C に含まれる 4 試験の試験デザインを表 2.7.4-130 に示す。

表 2.7.4-130　血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病を対象とした試験のデザイン－補助的な安全性データ

| 血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **試験** | **相** | **試験実施施設数（実施国）** | **被験者数（組み入れ／完了）** | **対象疾患** | **投与群（投与量、投与経路、用法）** |
| **302 試験** | 第 3 相 | 多施設共同（27 施設）：オーストリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、スロバキア、南アフリカ、ウクライナ | アバトロンボパグ群：32 名／22 名<br>プラセボ群：17 名／1 名 | 慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病 | アバトロンボパグ群：アバトロンボパグ 20 mg を経口投与した後、5～40 mg の範囲で増減<br>プラセボ群：可変用量デザインにより、対応するプラセボを経口投与 |
| **305 試験** | 第 3 相 | 多施設共同（72 施設）：オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、韓国、オランダ、スペイン、米国、英国 | アバトロンボパグ群：<br>12 名／1 名<br>エルトロンボパグ群：11 名／0 名 | 慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病 | アバトロンボパグ群：アバトロンボパグ 20 mg を経口投与した後、5～40 mg の範囲で増減<br>エルトロンボパグ群：エルトロンボパグ 50 mg を経口投与した後、25～75 mg の範囲で増減 |
| **CL-003 試験** | 第 2 相 | 多施設共同（25 施設）：米国 | アバトロンボパグ群：59 名／52 名<br>プラセボ群：5 名／5 名 | 慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病 | アバトロンボパグ群：アバトロンボパグ 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg を経口投与<br>プラセボ群：対応するプラセボを経口投与 |
| **CL-004 試験** | 第 2 相 | 多施設共同（17 施設）：米国 | 53 名／35 名 | 慢性免疫性（特発性）血小板減少性紫斑病 | CL-003 試験での用量を継続するか、非盲検下でアバトロンボパグ 10mg を開始して 40 mg まで増量を可とした |

### 2.7.4.4.2　曝露状況及び被験者の内訳－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした 4 試験のデータを統合した Group C の統合安全性解析データには、ランダム割付けされて治験薬を 1 回以上投与され、安全性データのある 161 名が対象となった（表 2.7.4-131）。被験者の内訳と試験の主な中止理由を表 2.7.4-132（コア期間）及び表 2.7.4-133（延長期間）に示す。全試験を合わせて 128 名にアバトロンボパグ、22 名にプラセボ、11 名にエルトロンボパグが投与された。プラセボ群（短期及び長期投与）、アバトロンボパグ群（短期及び長期投与）、エルトロンボパグ群にわけて統合データを要約したが、エルトロンボパグ群の被験者数が少なかったため、投与群間の比較評価には限界がある。投与期間を表 2.7.4-134 に、累積投与量を表 2.7.4-135 に、1 日平均投与量を表 2.7.4-136 に示す。いずれの群も被験者のほとんど（アバトロンボパグ群 99.2%、プラセボ群 100%、エルトロンボパグ群 100%）が 7 日以上治験薬を投与されたが、アバトロンボパグ群［206.4（135.57）日］の平均投与期間（SD）はプラセボ群［54.9（47.19）日］やエルトロンボパグ群［73.5（70.47）日］より明らかに長かった。また、アバトロンボパグ群の平均 1 日投与量（SD）は 17.7（10.68）mg であった。

**表 2.7.4-131　Group C：安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）**

| Study Population | Placebo | Eltrombopag | Avatrombopag |
|---|---|---|---|
| ランダム割付け、n | 22 | 11 | 129 |
| 安全性解析対象集団 [a]、n | 22 | 11 | 128 |

n = number of subjects in individual group.
a) Defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and have at least 1 post-dose safety assessment.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 75

表 2.7.4-132　Group C：被験者の内訳及びコア試験の主な中止理由（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－ランダム割付けされた被験者

| Study Population | Placebo | Eltrombopag | Avatrombopag |
|---|---|---|---|
| ランダム割付け、n | 22 | 11 | 104 |
| 投与せず、n | 0 | 0 | 1 |
| 投与、n（%） | 22 (100) | 11 (100) | 103 (100) |
| 試験完了、n（%） | 6 (27.3) | 0 | 75 (72.8) |
| 試験中止、n（%） | 16 (72.7) | 11 (100) | 28 (27.2) |
| 試験中止の主な理由 [a]、n（%） | | | |
| 有害事象 [b] | 0 | 0 | 6 (5.8) |
| 治験依頼者による中止 | 0 | 6 (54.5) | 9 (8.7) |
| 被験者による撤回 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 治療効果不十分 | 15 (68.2) | 5 (45.5) | 8 (7.8) |
| 同意の撤回 | 0 | 0 | 2 (1.9) |
| その他 | 0 | 0 | 3 (2.9) |

割合は、ランダム割付けされて投与された被験者数を分母として算出した。
n＝被験者数
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 76

表 2.7.4-133　Group C：被験者の内訳及び OLE 期間の主な中止理由（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| Study Population | Avatrombopag |
|---|---|
| ランダム割付け、n | 109 |
| 投与せず、n | 11 |
| 投与、n（%） | 98 (100) |
| 試験完了、n（%） | 65 (66.3) |
| 試験中止、n（%） | 33 (33.7) |
| 試験中止の主な理由 [a]、n（%） | |
| 有害事象 [b] | 9 (9.2) |
| 追跡不能 | 1 (1.0) |
| 治験依頼者による中止 | 4 (4.1) |
| 被験者による撤回 | 3 (3.1) |
| 治療効果不十分 | 3 (3.1) |
| 同意の撤回 | 3 (3.1) |
| その他 | 10 (10.2) |

割合は、ランダム割付けされて投与された被験者数を分母として算出した。
n＝被験者数
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 77

表 2.7.4-134　Group C：投与期間（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団

| **Extent of Exposure** | **Placebo (N=22)** | **Eltrombopag (N=11)** | **Avatrombopag (N=128)[a]** |
|---|---|---|---|
| **Any Exposure[b], n (%)** | 22 | 11 | 128 |
| ≥7 days | 22 (100) | 11 (100) | 127 (99.2) |
| ≥30 days | 15 (68.2) | 8 (72.7) | 115 (89.8) |
| ≥90 days | 3 (13.6) | 3 (27.3) | 100 (78.1) |
| ≥180 days | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 81 (63.3) |
| **Duration of Exposure[c] (days)** | | | |
| N | 22 | 11 | 128 |
| Mean (SD) | 54.9 (47.19) | 73.5 (70.47) | 206.4 (135.57) |
| Median | 41.0 | 48.0 | 204.0 |
| Min, Max | 15, 209 | 11, 238 | 2, 834 |
| Number of Subject-Days[d] | 1208 | 809 | 26417 |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.

a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.

b) Subjects were counted in each applicable exposure category.

c) Duration of exposure = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug+1.

d) Number of subject-days = summation over all subjects' exposure durations.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 78

表 2.7.4-135　Group C：累積投与量（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団

| **Extent of Exposure** | **Placebo (N=22)** | **Eltrombopag (N=11)** | **Avatrombopag (N=128)[a]** |
|---|---|---|---|
| **Cumulative Dose (mg)** | | | |
| N | 22 | 11 | 121 |
| Mean (SD) | 1686.1 (1918.55) | 3868.2 (3200.31) | 4252.0 (4961.99) |
| Median | 1275.0 | 2475.0 | 2445.0 |
| Min, Max | 0, 7275 | 550, 9800 | 5, 29380 |
| **Cumulative Dose[b] (mg), n (%)** | | | |
| > 0 mg to ≤ 420 mg | Not Applicable | Not Applicable | 16 (12.5) |
| > 420 mg to ≤ 3640 mg | | | 60 (46.9) |
| > 3640 mg to ≤ 7280 mg | | | 25 (19.5) |
| > 7280 mg | | | 20 (15.6) |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.

a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.

b) Categories used: ≤420 mg (ie, ≤20 mg per day for 3 weeks), >420 mg to 3640 mg (ie, 20 mg per day from 3 weeks to 26 weeks), >3640 to 7280 mg (ie, 20 mg per day for 26 to 52 weeks), and >7280 mg (ie, >20 mg per day for 52 weeks).

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 79

表 2.7.4-136　Group C：平均 1 日投与量（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団

| Extent of Exposure | Placebo (N=22) | Eltrombopag (N=11) | Avatrombopag (N=128)[a] |
|---|---|---|---|
| **Mean Daily Dose (mg)** | | | |
| N | 22 | 11 | 121 |
| Mean (SD) | 26.2 (15.90) | 60.0 (20.30) | 17.7 (10.68) |
| Median | 32.3 | 64.5 | 15.5 |
| Min, Max | 0.0, 55.6 | 30.7, 103.6 | 2.5, 39.8 |
| **Mean Daily Dose (mg), n (%)** | | | |
| > 0 mg to ≤ 5 mg | Not Applicable | Not Applicable | 13 (10.2) |
| > 5 mg to ≤ 10 mg | | | 31 (24.2) |
| > 10 mg to ≤ 20 mg | | | 37 (28.9) |
| >20 mg to ≤ 30 mg | | | 18 (14.1) |
| > 30 mg | | | 22 (17.2) |

Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.

a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 80

### 2.7.4.4.3　人口統計学的特性及びその他の基準値－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

Group C のベースライン特性はすべての投与群でおおむね均衡がとれていた。全体では、平均年齢は 48.9 歳で、多く（78.7%）が 65 歳未満であった（表 2.7.4-137）。また、女性の方が多く（62.5%）、多くは白人で（83.1%）、過半数（58.8%）が北米地域であった（表 2.7.4-188）。被験者の多く（65.4%）がベースライン時に特発性血小板減少性紫斑病に対する治療薬を併用しており、脾摘歴を有するのは 32.4%のみであった（表 2.7.4-138）。ベースラインの平均血小板数は $18.5\times10^9$/L であった。

表 2.7.4-137　Group C：人口統計学的特性（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団

| Category | Placebo (N=22) | Eltrombopag (N=11) | Avatrombopag (N=128)[a] | Overall Total (N=136)[b] |
|---|---|---|---|---|
| **Age (year)[c]** | | | | |
| N | 22 | 11 | 128 | 136 |
| Mean (SD) | 40.9 (15.69) | 45.4 (20.09) | 49.5 (17.49) | 48.9 (17.65) |
| Median | 41.0 | 50.0 | 50.5 | 50.0 |
| Min, Max | 18.0, 73.0 | 20.0, 71.0 | 18.0, 88.0 | 18.0, 88.0 |
| **Age group, n (%)** | | | | |
| <65 years | 20 (90.9) | 8 (72.7) | 100 (78.1) | 107 (78.7) |
| 65 to <75 years | 2 (9.1) | 3 (27.3) | 19 (14.8) | 20 (14.7) |
| ≥ 75 years | 0 | 0 | 9 (7.0) | 9 (6.6) |
| **Sex, n (%)** | | | | |
| Female | 11 (50.0) | 7 (63.6) | 81 (63.3) | 85 (62.5) |
| Male | 11 (50.0) | 4 (36.4) | 47 (36.7) | 51 (37.5) |
| **Race, n (%)** | | | | |
| White | 19 (86.4) | 8 (72.7) | 107 (83.6) | 113 (83.1) |
| Black | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 7 (5.5) | 8 (5.9) |
| Asian | 1 (4.5) | 0 | 7 (5.5) | 7 (5.1) |
| Other | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 7 (5.5) | 8 (5.9) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.

a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
b) Some subjects were counted in more than 1 group.
c) Age was calculated at Date of Informed consent.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 81

表 2.7.4-138　Group C：その他の基準値（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団

| Category | Placebo (N=22) | Eltrombopag (N=11) | Avatrombopag (N=128)[a] | Total (N=136)[b] |
|---|---|---|---|---|
| **Baseline Platelet Count ($\times 10^9$/L)** | | | | |
| n | 22 | 11 | 128 | 136 |
| Mean (SD) | 15.0 (10.25) | 18.2 (7.79) | 18.3 (11.56) | 18.5 (11.42) |
| Median | 11.8 | 15.0 | 17.5 | 18.0 |
| Min, Max | 4.0, 46.0 | 9.0, 29.5 | 1.0, 50.0 | 1.0, 50.0 |
| **Baseline Platelet Count ($\times 10^9$/L) Category, n (%)** | | | | |
| ≤15 | 12 (54.5) | 6 (54.5) | 57 (44.5) | 59 (43.4) |
| >15 | 10 (45.5) | 5 (45.5) | 71 (55.5) | 77 (56.6) |
| **Splenectomy Status, n (%)** | | | | |
| Yes | 7 (31.8) | 4 (36.4) | 44 (34.4) | 44 (32.4) |
| No | 15 (68.2) | 7 (63.6) | 84 (65.6) | 92 (67.6) |
| **Use of Concomitant ITP Medication at Baseline, n (%)** | | | | |
| Yes | 12 (54.5) | 1 (9.1) | 89 (69.5) | 89 (65.4) |
| No | 10 (45.5) | 10 (90.9) | 39 (30.5) | 47 (34.6) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Splenectomy status and use of concomitant ITP medication at Baseline are captured in Studies CL-003, 302, and 305 only.
ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
b) Some subjects were counted in more than 1 group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 82

### 2.7.4.4.4　有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

#### 2.7.4.4.4.1　有害事象の概要－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

前述したように、治験薬の平均投与期間（SD）はアバトロンボパグ群［206.4（135.57）日］の方がプラセボ群［54.9（47.19）日］やエルトロンボパグ群［73.5（70.47）日］より明らかに長かった。以下に示す有害事象の発現割合は、投与期間の群間差を補正していない。補正すると各投与群の発現割合は同程度となる。

有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方が平均投与期間は長かったにもかかわらずアバトロンボパグ群（97.7%）ではエルトロンボパグ群（100%）と同程度であったが、プラセボ群（63.6%）よりは高かった（表 2.7.4-139）。治験薬との因果関係を否定できない有害事象も同様で、プラセボ群（18.2%）よりアバトロンボパグ群（66.4%）とエルトロンボパグ群（72.7%）は高く、同程度であった。有害事象の大半は軽度～中等度で、CTCAE Grade が 3 以上の発現割合はアバトロンボパグ群（35.2%）とエルトロンボパグ群（27.3%）で類似しており、プラセボ群ではなかった。重篤な有害事象はアバトロンボパグ群（25.0%）とプラセボ群（4.5%）のみで発現し、死亡はなかった。

表 2.7.4-139　Group C：有害事象の概要（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| Category | Placebo (N=22) n (%) | Eltrombopag (N=11) n (%) | Avatrombopag (N=128)[a] n (%) |
|---|---|---|---|
| **Subjects with Any TEAE** | 14 (63.6) | 11 (100) | 125 (97.7) |
| **Treatment-Related TEAEs[b]** | 4 (18.2) | 8 (72.7) | 85 (66.4) |
| **TEAEs with CTCAE Grade 3 or More** | 0 | 3 (27.3) | 45 (35.2) |
| **Serious TEAEs** | 1 (4.5) | 0 | 32 (25.0) |
| Deaths[c] | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs[d] | 1 (4.5) | 0 | 32 (25.0) |
| Life Threatening | 1 (4.5) | 0 | 4 (3.1) |
| Requires Inpatient Hospitalization or Prolongation of Existing Hospitalization | 1 (4.5) | 0 | 16 (12.5) |
| Persistent or Significant Disability or Incapacity | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| Important Medical Events | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| **TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment** | 0 | 3 (27.3) | 30 (23.4) |
| TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal | 0 | 1 (9.1) | 17 (13.3) |
| TEAEs Leading to Study Drug Dose Increase | 0 | 3 (27.3) | 3 (2.3) |
| TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| TEAEs Leading to Study Drug Dose Interruption | 0 | 0 | 11 (8.6) |

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
For each row category, a subject with 2 or more made AEs in that category was counted only once.
AE = adverse event, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, SAE = serious adverse event, TEAE=treatment-emergent adverse event.

a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
b) Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug of TEAEs with missing causality.
c) Includes all subjects with SAE resulting in death.
d) Includes subjects with nonfatal SAEs only.　If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject was counted in the previous row and was not counted in this row.

Source: Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.3.1.3a

#### 2.7.4.4.4.2　比較的よくみられる有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

Group C 全体での有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群とエルトロンボパグ群で同程度であり、プラセボ群より高かった。アバトロンボパグ群の発現割合が 5%超の有害事象を表 2.7.4-140 に示す。アバトロンボパグ群とエルトロンボパグ群で多く発現しプラセボ群より高かった有害事象は両群で同じであり、頭痛（30.5%、27.3%、13.6%）及び疲労（28.1%、45.5%、9.1%）であった。アバトロンボパグ群又はエルトロンボパグ群のいずれかで発現割合が 15%超であったその他の有害事象は、挫傷（25.8%、18.2%、18.2%）、鼻出血（18.8%、18.2%、18.2%）、鼻咽頭炎（10.2%、27.3%、0%）、下痢（9.4%、27.3%、0%）、関節痛（12.5%、18.2%、0%）、悪心（9.4%、18.2%、0%）、浮動性めまい（8.6%、18.2%、4.5%）、咳嗽（7.0%、18.2%、0%）であった。プラセボ群で多かったのは挫傷（18.2%）及び鼻出血（18.2%）であった。全体としてアバトロンボパグは良好な忍容性を示した。

Group C で発現したすべての有害事象を表 2.7.4-189 に、治験薬との因果関係を否定できないすべての有害事象を表 2.7.4-190 に示す。各試験で発現したすべての有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、それぞれ表 2.7.6.20-2 及び表 2.7.6.20-3（CL-003 試験）、表 2.7.6.21-3 及び表 2.7.6.21-4（CL-003 試験及び CL-004 試験の併合）、表 2.7.6.23-2 及び表 2.7.6.23-4（302 試験）、表 2.7.6.24-17 及び表 2.7.6.24-19（305 試験）に示す。

**表 2.7.4-140　Group C：よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群で 5%超）（発現割合が高い順）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）**

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=22) n (%) | Eltrombopag (N=11) n (%) | Avatrombopag (N=128)[a] n (%) |
|---|---|---|---|
| **有害事象を発現した被験者** | 14 (63.6) | 11 (100) | 125 (97.7) |
| 頭痛 | 3 (13.6) | 3 (27.3) | 39 (30.5) |
| 疲労 | 2 (9.1) | 5 (45.5) | 36 (28.1) |
| 挫傷 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 33 (25.8) |
| 鼻出血 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 24 (18.8) |
| 上気道感染 | 1 (4.5) | 0 | 19 (14.8) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 18 (14.1) |
| 関節痛 | 0 | 2 (18.2) | 16 (12.5) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 16 (12.5) |
| 点状出血 | 2 (9.1) | 0 | 14 (10.9) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 3 (27.3) | 13 (10.2) |
| 下痢 | 0 | 3 (27.3) | 12 (9.4) |
| 不眠症 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 12 (9.4) |
| 悪心 | 0 | 2 (18.2) | 12 (9.4) |
| 四肢痛 | 1 (4.5) | 0 | 12 (9.4) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 11 (8.6) |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 11 (8.6) |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 10 (7.8) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (9.1) | 10 (7.8) |
| 咳嗽 | 0 | 2 (18.2) | 9 (7.0) |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| 高血圧 | 1 (4.5) | 0 | 7 (5.5) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 7 (5.5) |

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.
MedDRA Version 19.1.
MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
Source: Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.3.3.3a

#### 2.7.4.4.4.3　Grade 3 又は 4 の有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

アバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群の有害事象の大半、並びにプラセボ群の全ての有害事象は、重症度が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は全体的にアバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群よりも高く（35.2%、27.3%）、プラセボ群ではなかった（表 2.7.4-139）。これらのほとんどは 1 名のみでの発現で、3 名以上に発現したのは血小板減少症（10.2%）、血小板数増加（5.5%）、血小板数減少（3.9%）、嘔吐（2.3%）の 4 つのみであった（いずれもアバトロンボパグ群）［Module 5.3.5.3-4, ISS for IPT, Table 20.3.8.2a］。

Group C 全体では Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、血小板数関連の事象が多かった。いずれの事象も Grade 3 又は 4 のものは少なく、安全性に問題となるようなものではなかった。

#### 2.7.4.4.4.4　死亡－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

Group C に死亡は報告されなかった。

#### 2.7.4.4.4.5　重篤な有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

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

治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象を表 2.7.4-142 に示す。治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象はアバトロンボパグ群の 9.4%に発現し、2 名以上に発現したのは頭痛と血小板減少症のみで、いずれも 2 名（1.6%）であった。

重篤な有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない重篤な有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群やプラセボ群より高かった。しかし、被験者数が全体的に少なく、特にエルトロンボパグ群で少なかったことから、本結果の臨床的意義は明確ではない。

表 2.7.4-141 Group C：重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象を発現した被験者 | 1 (4.5) | 0 | 32 (25.0) |
| | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.5) | 0 | 11 (8.6) |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 食中毒 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 多発性漿膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| モラクセラ性気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 化膿性血栓静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 外傷性出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 椎間板障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 慢性リンパ性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 子宮出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 自然気胸 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.3.3

表 2.7.4-142 Group C：治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係が否定できない重篤な有害事象を発現した被験者 | 0 | 0 | 12 (9.4) |
| | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 化膿性血栓静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.4.3

### 2.7.4.4.4.6 注目すべき有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

2 つの第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）では、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、新生物イベント、臨床的に重要な肝機能検査異常を注目すべき有害事象とした。第 2 相試験である CL-003 試験と CL-004 試験では、治験実施計画書では規定しておら

ず、各試験のデータベース上では特定されていなかったが、後で注目すべき有害事象を特定した。プラセボ群で発現した出血イベント（点状出血）［1 名（4.5%）］を除き、いずれもアバトロンボパグ群で発現しており、エルトロンボパグ群では発現しなかった。Group C で発現した注目すべき有害事象を表 2.7.4-143 に示す。

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

**表 2.7.4-143　Group C：注目すべき有害事象（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）**

| **Adverse Events of Special Interest<br>Preferred Term** | **Placebo<br>(N=22)<br>n (%)** | **Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%)** | **Avatrombopag<br>(N=128)[a]<br>n (%)** |
|---|---|---|---|
| 血小板減少症の再発 | 0 | 0 | 11 (8.6) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 11 (8.6) |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0 | 9 (7.0) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| Adverse Events of Special Interest<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)[a]<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| **出血イベント** | 1 (4.5) | 0 | 18 (14.1) |
| 挫傷 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 血腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 出血性素因 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 内出血発生の増加傾向 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 月経過多 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 点状出血 | 1 (4.5) | 0 | 3 (2.3) |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腟出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| **新生物イベント** | 0 | 0 | 6 (4.7) |
| 慢性リンパ性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨髄線維症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨髄増殖性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| **骨髄病理イベント** | 0 | 0 | 0 |
| **臨床的に重要な肝機能検査異常** | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs in the same category of AE of special interest (or with the same PT) were counted only once for that category of AE of special interest (or PT).
AE = adverse event, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.4.12.3

### 2.7.4.4.4.6.1　出血イベント－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

アバトロンボパグ群の 29.7%（38/128 名）、エルトロンボパグ群の 81.8%（9/11 名）、及びプラセボ群の 40.9%（9/22 名）に WHO 出血スコア 1～4 の出血イベントが発現した（表 2.7.4-144）。WHO 出血スコアが 2 以上の出血イベントの発現割合は、エルトロンボパグ群［27.3%（3/11 名）］の方がアバトロンボパグ群［13.3%（17/128 名）］より高く、プラセボ群は 0%であった。

表 2.7.4-144　Group C：出血イベントの要約（最大の重症度別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| Parameter Category | Placebo (N=22) n (%) | Eltrombopag (N=11) n (%) | Avatrombopag (N=128)[a] n (%) |
|---|---|---|---|
| **Maximum Severity of Bleeding Events by WHO Bleeding Score** | | | |
| Grade 1～4 | 9 (40.9) | 9 (81.8) | 38 (29.7) |
| Grade 1 | 9 (40.9) | 6 (54.5) | 21 (16.4) |
| Grade 2 | 0 | 3 (27.3) | 14 (10.9) |
| Grade 3 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| Grade 4 | 0 | 0 | 0 |

Percentages are based on the number of subjects in the relevant treatment group.
WHO bleeding score was captured in Studies 302 and 305 only.
ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, WHO = World Health Organization.
a) N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 90

### 2.7.4.4.4.6.2　血栓・塞栓イベント－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

**門脈血栓症**

305 試験の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（被験者 [redacted]、4[redacted] 歳白人男性）に、アバトロンボパグ投与中止の 2 日後である Day 246 に門脈血栓症が発現した。Day 1～42 まで治験実施計画書に従ってアバトロンボパグの用量を調節した後、Day 244 まで 5～30 mg の範囲でアバトロンボパグの投与を継続した。スクリーニング時の血小板数は $27\times10^9$/L で、試験期間中は $9\times10^9$/L（Day 70）から $535\times10^9$/L（Day 268、追跡調査 Visit）までの範囲で変動した。Day 238 に $116\times10^9$/L となり、Day 239 に特発性血小板減少性紫斑病を理由に入院して腹腔鏡下脾臓摘出術を受けた。Day 240 にアバトロンボパグの用量を 5 mg に減量し、Day 244 に血小板数が $400\times10^9$/L を上回り（おそらく脾摘の結果）、アバトロンボパグの投与を中止した。治験薬の投与中止の 1 日後（Day 245）に腹痛を訴えて Day 246 に入院し、門脈血栓症及び化膿性血栓静脈炎と診断された。試験組入れ時、肝腫大、関節痛、ヘリコバクター・ピロリ感染、抗リン脂質抗体陽性が確認されており、併用薬は複合ビタミン剤、フェキソフェナジン、オキシコドン、アセトアミノフェン（paracetamol）、プロクロルペラジン、ヘパリン、アモキシシリンであった。治験担当医師は、門脈血栓症事象を重篤で治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）と判定した。本事象を評価するに当たっては脾摘や化膿性血栓静脈炎による交絡を考慮する必要があり、また、特発性血小板減少性紫斑病患者や脾摘の合併症として門脈血栓症が発生し得ることからも説明できると考えられる。

### 2.7.4.4.4.7　治験薬の中止に至った有害事象－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（13.3%）の方がエルトロンボパグ群（9.1%）より高かった（表 2.7.4-139）が、これはアバトロンボパグ群の投与

期間（平均投与期間 206.4 日、26417 人・日）がエルトロンボパグ群（平均投与期間 73.5 日、809 人・日）より長かったためではないかと思われる（表 2.7.4-134）。

治験薬の投与中止に至った有害事象に傾向は認められなかった。アバトロンボパグ群で 2 名以上に発現したのは血小板数増加（3.9%）と頭痛（1.6%）で、エルトロンボパグ群では不快感（9.1%）のみであった（表 2.7.4-191）。

#### 2.7.4.4.5　臨床検査値の評価－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

ベースラインの平均血小板数はアバトロンボパグ群（$18.3\times10^9$/L）とエルトロンボパグ群（$18.2\times10^9$/L）で類似していたが、プラセボ群（$15.0\times10^9$/L）より高かった（表 2.7.4-138）。投与終了時の平均血小板数は、アバトロンボパグ群（$102.3\times10^9$/L）の方がエルトロンボパグ群（$44.0\times10^9$/L）より大きく、プラセボ群ではあまり変化しなかった（$14.1\times10^9$/L）。

血小板数以外の血液学的検査項目の平均値はいずれの群も同様に推移した。いずれの群でも血液学的検査項目に顕著な異常がみられた。ヘモグロビンの顕著な異常低値の発現割合はアバトロンボパグ群（9.5%）の方がエルトロンボパグ群（0%）やプラセボ群（4.5%）より高かったが、好中球及び白血球の顕著な異常低値の発現割合はアバトロンボパグ群（2.4%）及びプラセボ群（4.5%）の方がエルトロンボパグ群（9.1%）より低かった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.5.1.3.3］。

血液生化学的検査項目の平均値はいずれの群も同様に推移し、全体として正常範囲内であった。

グルコースの顕著な異常低値や異常高値が認められた被験者の割合は、アバトロンボパグ群（低値 5.5%、高値 7.9%）及びエルトロンボパグ群（0%、9.1%）の方がプラセボ群（いずれも 0%）より高かった。さらに、トリグリセリドの顕著な異常高値が認められた被験者の割合は、アバトロンボパグ群（5.5%）の方がプラセボ群（0%）より高かった。

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

#### 2.7.4.4.6　その他の安全性評価項目－血小板減少症を伴う特発性血小板減少性紫斑病

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

### 2.7.4.5　健康被験者－補助的な安全性データ

健康被験者を対象とした第 1 相の単回投与試験［CL-001 試験、901 試験、010 試験、001 試験、008 試験、019 試験、902 試験、005 試験、007 試験、017 試験、006 試験（単回投与パート）、012 試験、015 試験及び 018 試験］、及び 2 つの反復投与試験［CL 002 試験及び 006 試験（反復投与パート）］の計 15 試験から得た安全性データを、Group D としてまとめた。

健康被験者を対象に、アバトロンボパグの単回投与／反復投与・第 1 相・用量漸増・安全性／忍容性試験（CL-001 試験及び CL-002 試験）、種々の製剤でのアバトロンボパグの相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を評価する試験（902 試験、005 試験、007 試験、010 試験、012 試験及び 017 試験）、日本人を対象に薬物動態を検討した試験（015 試験）を実施した。901 試験ではアバトロンボパグの代謝及び排泄の経路及び程度を評価し、001 試験では心室の再分極に及ぼす影響を評価した。006 試験及び 018 試験では、アバトロンボパグの安全性及び曝露量に対する人種の影響を評価した。008 試験ではアバトロンボパグと P-糖蛋白質阻害薬、019 試験ではアバトロンボパグと CYP3A 及び CYP2C9 の阻害薬又は誘導薬との併用投与の影響を評価した。

#### 2.7.4.5.1　試験のデザインと方法－健康被験者

Group D に含まれる第 1 相試験の 15 試験について、単回投与と反復投与に分けて試験デザインを表 2.7.4-145 に示す。

表 2.7.4-145　健康被験者を対象とした試験の試験デザイン－補助的な安全性データ

| 健康被験者を対象とした試験 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 試験 | 相 | 試験実施施設数（地域） | 被験者数（組み入れ／完了） | 対象疾患 | 投与群（投与量、投与経路、用法） |
| 単回投与 | | | | | |
| **CL-001 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 63 名／63 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 1 mg、3 mg、10 mg、20 mg、50 mg、75 mg、又は 100 mg の単回経口投与<br>プラセボ：対応するプラセボを単回経口投与 |
| **001 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 47 名／45 名 | 該当せず | 単回投与、3 投与クロスオーバー：<br>アバトロンボパグ 100 mg、モキシフロキサシン 400 mg、及びプラセボを経口投与 |
| **005 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 16 名／16 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 40 mg（2G の 40 mg 錠、1G の 20 mg 錠×2）を単回経口投与 |
| **006 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 単回投与：36 名／32 名<br>（日本人 12 名／9 名） | 該当せず | アバトロンボパグ：アバトロンボパグ 10 mg、40 mg、及び 80 mg（40 mg×2）を単回経口投与<br>プラセボ：対応するプラセボを単回経口投与 |
| **007 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 42 名／37 名 | 該当せず | 投与 A：ロット [redacted] のアバトロンボパグ 40 mg 単回経口投与<br>投与 B：ロット [redacted] のアバトロンボパグ 40 mg 単回経口投与 |
| **008 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 36 名／22 名 | 該当せず | 投与期 1：アバトロンボパグ 20 mg 単回経口投与<br>投与期 2：アバトロンボパグ 20 mg 単回経口投与及びベラパミル 240 mg1 日 1 回 11 日間経口投与<br>投与期 3：アバトロンボパグ 20 mg 単回投与<br>投与期 4：アバトロンボパグ 20 mg 単回投与及びシクロスポリン 400 mg 単回投与 |
| **010 試験** | 第 1 相 | オランダの 1 施設 | 85 名／84 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 40 mg（20 mg×2）単回経口投与<br>投与 A：ロット [redacted] 空腹時投与<br>投与 B：ロット [redacted] 食後投与<br>投与 C：ロット [redacted] 空腹時投与<br>投与 D：ロット [redacted] 食後投与 |

| 健康被験者を対象とした試験 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **試験** | **相** | **試験実施施設数（地域）** | **被験者数（組み入れ／完了）** | **対象疾患** | **投与群（投与量、投与経路、用法）** |
| **012 試験** | 第 1 相 | 英国の 1 施設 | 投与 A：23 名／22 名<br>投与 B：23 名／23 名<br>投与 C：21 名／20 名<br>投与 D：22 名／20 名<br>投与 E：19 名／15 名<br>投与 F：16 名／15 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 2G 錠、シクロデキストリン経口液、[redacted]粉末経口懸濁液、及び脂質ベースの経口懸濁液の 10 mg を空腹時に単回投与（それぞれ投与 A、B、C、及び D）<br>中間解析に基づき選択した剤型のより高用量を空腹時に単回投与（投与 E）<br>選択した剤型の 10 mg を食後に単回投与（投与 F） |
| **015 試験** | 第 1 相 | 日本の 1 施設 | 15 名／15 名<br>（日本人） | 該当せず | 投与期 1～3：アバトロンボパグ 5 mg（5 mg 錠×1）、20 mg（5 mg 錠×4）、及び 40 mg（5 mg 錠×8）のいずれかを食後投与<br>投与期 4：アバトロンボパグ 5 mg（5 mg 錠×1）を空腹時投与<br>投与期 5：アバトロンボパグ 60 mg（20 mg 錠×3）を食後投与<br>すべて各投与期の Day 1 の朝に単回経口投与 |
| **017 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 36 名／33 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 40 mg（20 mg×2）を単回経口投与 |
| **018 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 日本人：24 名／18 名<br>白人：24 名／18 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 20 mg（20 mg×1）、40 mg（20 mg×2）、又は 60 mg（20 mg×3）を単回経口投与 |
| **019 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | Part A：16 名組み入れ、<br>16 名が投与期 1 を完了<br>16 名が投与期 2 を完了<br>Part B：16 名参加、<br>14 名が投与期 1 を完了<br>12 名が投与期 2 を完了<br>Part C：16 名参加、<br>15 名が投与期 1 を完了<br>14 名が投与期 2 を完了 | 該当せず | 投与期 1：アバトロンボパグ 20 mg を食後単回経口投与<br>投与期 2：アバトロンボパグ 20 mg を食後単回経口投与と、フルコナゾール 400 mg（200 mg 錠×2、Part A）、イトラコナゾール 200 mg（100 mg カプセル×2、Part B）、又はリファンピシン 600 mg（300 mg カプセル×2、Part C）を投与 |
| **901 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 6 名／6 名 | 該当せず | $^{14}C$ 標識アバトロンボパグ 20 mg を単回経口投与 |
| **902 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 18 名／15 名 | 該当せず | アバトロンボパグ 10 mg の懸濁液及び錠剤を単回経口投与 |

| 健康被験者を対象とした試験 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **試験** | **相** | **試験実施施設数（地域）** | **被験者数（組み入れ／完了）** | **対象疾患** | **投与群（投与量、投与経路、用法）** |
| 反復投与 | | | | | |
| **CL-002 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 29 名／27 名 | 該当せず | アバトロンボパグ： 3 mg、10 mg、又は 20 mg を 14 日間反復経口投与<br>プラセボ：対応するプラセボを経口投与 |
| **006 試験** | 第 1 相 | 米国の 1 施設 | 反復投与：36 名／33 名<br>（日本人：12 名／12 名） | 該当せず | アバトロンボパグ：アバトロンボパグ 10 mg を 7 日間反復経口投与<br>プラセボ：対応するプラセボを経口投与 |

1G＝第 1 世代、2G＝第 2 世代

### 2.7.4.5.2　被験者の内訳－健康被験者

被験者の内訳及び試験中止の主な理由を表 2.7.4-146 に示す。

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

反復投与では、組み入れられた 64 名（100%）全員が治験薬を投与され、そのうち 60 名（93.8%）が試験を完了し、4 名（6.3%）が試験を中止した。中止理由は、同意の撤回［3 名（4.7%）］及び被験者都合［1 名（1.6%）］であった。

試験ごとの被験者の内訳を表 2.7.4-192（単回投与）及び表 2.7.4-198（反復投与）に示す。

表 2.7.4-146　Group D：被験者の内訳及び試験中止の主な理由－全ての組入れ被験者

| | Single-Dose Studies (N=519) | Multiple-Dose Studies (N=64) | Total (N=561) |
|---|---|---|---|
| **組み入れ、n** | 519 | 64 | 561 |
| **投与せず、n（%）** | 2 (0.4) | 0 | 2 (0.4) |
| **投与、n（%）** | 517 (99.6) | 64 (100.0) | 559 (99.6) |
| **試験完了、n（%）** | 461 (88.8) | 60 (93.8) | 499 (88.9) |
| **試験中止、n（%）** | 58 (11.2) | 4 (6.3) | 62 (11.1) |
| **試験中止の主な理由 [a]、n（%）** | | | |
| 有害事象 [b] | 5 (1.0) | 0 | 5 (0.9) |
| 追跡不能 | 3 (0.6) | 0 | 3 (0.5) |
| 被験者都合 | 13 (2.5) | 1 (1.6) | 14 (2.5) |
| 同意の撤回 | 8 (1.5) | 3 (4.7) | 11 (2.0) |
| その他 | 29 (5.6) | 0 | 29 (5.2) |

割合は、組み入れられた被験者数を分母として算出した。
a) 被験者の内訳は症例報告書の内容による。
b) 試験／投与の中止に至った有害事象は症例報告書の有害事象欄で報告されている。単回投与と反復投与の両方に含まれる被験者がいるため、合計は単回投与と反復投与の和と一致しない。001 試験の被験者 [redacted] は、ランダム割付けされてモキシフロキサシンを投与されたが、プラセボ・アバトロンボパグを投与される前に中止した。010 試験の被験者 [redacted] はランダム割付けされたが、投与前に中止した。
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 108

### 2.7.4.5.3　曝露量－健康被験者

単回投与では、プラセボ又はアバトロンボパグを少なくとも 1 回投与された被験者のうちアバトロンボパグ群の 76.8%（374/487 名）及びプラセボ群の 11.8%（9/76 名）には 2 回以上投与された（表 2.7.4-147）。アバトロンボパグ群ではのべ 1309 回単回投与され、過半数は 40 mg［265 名（54.4%）］で、次いで 20 mg［147 名（30.2%）］が多かった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.2.1.5］。アバトロンボパグ群の平均投与量（実用量）（SD）は 35.3（20.97）mg（範囲：1～100 mg）であった。2G 製剤換算量別及び投与群別単回投与試験の要約を表 2.7.4-193 に示す。

反復投与での投与期間を表 2.7.4-148 に示す。平均投与期間はアバトロンボパグ群 9.1 日、プラセボ群 9.7 日で、いずれも投与期間の範囲は 3～14 日であった。全体の曝露は、アバトロンボパグ群 411 人・日、プラセボ群 185 人・日であった。アバトロンボパグ群の平均累積投与量（実用量）（SD）は 92.4（54.20）mg（範囲：30～220 mg）であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.2.2.5］。

表 2.7.4-147　Group D：曝露量：単回投与－安全性解析対象集団

| Extent of Exposure | Placebo (N=76) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=27) | ≥10 to <20 mg (N=83) | ≥20 to <40 mg (N=180) | ≥40 to <60 mg (N=323) | ≥60 mg (N=123) | Combined Total (N=487) |
| Any exposure[a], n (%) | | | | | | | |
| ≥1 single dose | 76 (100.0) | 27 (100.0) | 83 (100.0) | 180 (100.0) | 323 (100.0) | 123 (100.0) | 487 (100.0) |
| ≥2 single doses | 9 (11.8) | 15 (55.6) | 15 (18.1) | 93 (51.7) | 216 (66.9) | 39 (31.7) | 374 (76.8) |
| ≥3 single doses | 9 (11.8) | 0 | 0 | 46 (25.6) | 73 (22.6) | 0 | 227 (46.6) |
| ≥4 single doses | 0 | 0 | 0 | 38 (21.1) | 38 (11.8) | 0 | 135 (27.7) |
| ≥5 single doses | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 70 (14.4) |
| ≥6 single doses | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 16 (3.3) |
| Number of doses | | | | | | | |
| N | 76 | 27 | 83 | 180 | 323 | 123 | 487 |
| Mean (SD) | 1.2 (0.65) | 1.6 (0.51) | 1.2 (0.39) | 2.0 (1.17) | 2.0 (0.96) | 1.3 (0.47) | 2.7 (1.42) |
| Median | 1.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 | 2.0 | 1.0 | 2.0 |
| Min, Max | 1, 3 | 1, 2 | 1, 2 | 1, 4 | 1, 4 | 1, 2 | 1, 6 |
| Number of single-dose administrations | 94 | 42 | 98 | 357 | 650 | 162 | 1309 |

Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects across all studies, n = number of subjects in individual group.

a) Subjects were counted in each applicable exposure category.　If a subject received X doses in 1 dose group and Y doses in a different dose group then they will be summarized as receiving X+Y doses in the Total column.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 111

表 2.7.4-148　Group D：累積曝露量：反復投与－安全性解析対象集団

| Duration of Exposure | Placebo (N=19) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=6) | ≥10 to <20 mg (N=26) | ≥20 to <40 mg (N=7) | ≥40 mg (N=6) | Combined Total (N=45) |
| **Any Exposure[a], n (%)** | | | | | | |
| ≥1 day | 19 (100.0) | 6 (100.0) | 26 (100.0) | 7 (100.0) | 6 (100.0) | 45 (100.0) |
| ≥2 days | 19 (100.0) | 6 (100.0) | 26 (100.0) | 7 (100.0) | 6 (100.0) | 45 (100.0) |
| ≥3 days | 19 (100.0) | 6 (100.0) | 26 (100.0) | 7 (100.0) | 6 (100.0) | 45 (100.0) |
| ≥4 days | 18 (94.7) | 6 (100.0) | 26 (100.0) | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 44 (97.8) |
| ≥5 days | 18 (94.7) | 6 (100.0) | 26 (100.0) | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 44 (97.8) |
| ≥6 days | 18 (94.7) | 6 (100.0) | 25 (96.2) | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 43 (95.6) |
| ≥7 days | 18 (94.7) | 6 (100.0) | 25 (96.2) | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 43 (95.6) |
| ≥8 days | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 0 | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 18 (40.0) |
| ≥9 days | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 0 | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 18 (40.0) |
| ≥10 days | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 0 | 6 (85.7) | 6 (100.0) | 18 (40.0) |
| ≥11 days | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 0 | 6 (85.7) | 3 (50.0) | 15 (33.3) |
| ≥12 days | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 0 | 6 (85.7) | 0 | 12 (26.7) |
| ≥13 days | 6 (31.6) | 6 (100.0) | 0 | 6 (85.7) | 0 | 12 (26.7) |
| ≥14 days | 5 (26.3) | 5 (83.3) | 0 | 4 (57.1) | 0 | 9 (20.0) |
| **Duration of Exposure (days)** | | | | | | |
| N | 19 | 6 | 26 | 7 | 6 | 45 |
| Mean (SD) | 9.7 (3.57) | 13.8 (0.41) | 6.9 (0.39) | 12.1 (4.06) | 10.5 (0.55) | 9.1 (3.16) |
| Median | 7.0 | 14.0 | 7.0 | 14.0 | 10.5 | 7.0 |
| Min, Max | 3, 14 | 13, 14 | 5, 7 | 3, 14 | 10, 11 | 3, 14 |
| **Number of Subject-Days** | 185 | 83 | 180 | 85 | 63 | 411 |

Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects across all studies, n = number of subjects in individual group.

a) Subjects were counted in each applicable exposure category.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 112

### 2.7.4.5.4　人口統計学的特性及びその他の基準値－健康被験者

単回投与と反復投与のいずれでも人口統計学的特性は用量群でおおむね同様であった（表 2.7.4-149 及び表 2.7.4-150）。ただし、反復投与の 40 mg 以上では被験者の大半が 45～65 歳未満（83.3%）で平均年齢（SD）は 53.0（16.92）歳と高かった。

単回投与では、全体での平均年齢（SD）は 33.1（10.39）歳、範囲は 18～62 歳で、全ての被験者が 65 歳未満であり、大半が 18～45 歳未満（81.8%）であった。また、多くは男性（67.7%）でであった。

反復投与では、全体での平均年齢（SD）は 33.8（12.05）歳、範囲は 18～64 歳と全ての被験者が 65 歳未満であり、大半が 18～45 歳未満（82.8%）であった。また、多くは男性（70.3%）であった。

表 2.7.4-149　Group D：人口統計学的特性：単回投与－安全性解析対象集団

| Characteristic | Placebo (N=30) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | | Combined Total (N=517) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=12) | ≥10 to <20 mg (N=3) | ≥20 to <40 mg (N=111) | ≥40 to <60 mg (N=238) | ≥60 mg (N=123) | Total (N=487) | |
| **Age (years)[a]** | | | | | | | | |
| N | 30 | 12 | 3 | 111 | 238 | 123 | 487 | 517 |
| Mean (SD) | 28.9 (9.67) | 35.2 (13.27) | 31.3 (12.66) | 35.0 (11.01) | 32.1 (10.14) | 34.2 (9.76) | 33.4 (10.38) | 33.1 (10.39) |
| Median | 24.5 | 31.0 | 29.0 | 34.0 | 30.0 | 32.0 | 32.0 | 31.0 |
| Min, Max | 19, 57 | 21, 62 | 20, 45 | 18, 58 | 18, 57 | 18, 60 | 18, 62 | 18, 62 |
| **Age Group, n (%)** | | | | | | | | |
| ≥18 to <45 years | 28 (93.3) | 8 (66.7) | 2 (66.7) | 83 (74.8) | 199 (83.6) | 103 (83.7) | 395 (81.1) | 423 (81.8) |
| ≥45 to <65 years | 2 (6.7) | 4 (33.3) | 1 (33.3) | 28 (25.2) | 39 (16.4) | 20 (16.3) | 92 (18.9) | 94 (18.2) |
| ≥65 years | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | | |
| Male | 21 (70.0) | 8 (66.7) | 3 (100.0) | 74 (66.7) | 160 (67.2) | 84 (68.3) | 329 (67.6) | 350 (67.7) |
| Female | 9 (30.0) | 4 (33.3) | 0 | 37 (33.3) | 78 (32.8) | 39 (31.7) | 158 (32.4) | 167 (32.3) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.　Subjects are summarized under the highest dose they received.
Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects across studies, n = number of subjects in individual group.

a) Age was calculated at Date of Informed Consent.

Source:　Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 113

表 2.7.4-150　Group D：人口統計学的特性：反復投与－安全性解析対象集団

| Characteristic | Placebo (N=19) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | Overall Total (N=64) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=6) | ≥10 to <20 mg (N=26) | ≥20 to <40 mg (N=7) | ≥40 mg (N=6) | Combined Total (N=45) | |
| **Age (years) [a]** | | | | | | | |
| n | 19 | 6 | 26 | 7 | 6 | 45 | 64 |
| Mean (SD) | 33.8 (12.09) | 25.3 (4.55) | 32.8 (6.39) | 28.6 (13.55) | 53.0 (16.92) | 33.8 (12.17) | 33.8 (12.05) |
| Median | 31.0 | 24.5 | 32.5 | 23.0 | 58.5 | 32.0 | 31.0 |
| Min, Max | 19, 61 | 20, 32 | 22, 45 | 18, 51 | 19, 64 | 18, 64 | 18, 64 |
| **Age Group, n (%)** | | | | | | | |
| ≥18 to <45 years | 16 (84.2) | 6 (100.0) | 25 (96.2) | 5 (71.4) | 1 (16.7) | 37 (82.2) | 53 (82.8) |
| ≥45 to <65 years | 3 (15.8) | 0 | 1 (3.8) | 2 (28.6) | 5 (83.3) | 8 (17.8) | 11 (17.2) |
| ≥65 years | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **Sex, n (%)** | | | | | | | |
| Male | 13 (68.4) | 4 (66.7) | 19 (73.1) | 6 (85.7) | 3 (50.0) | 32 (71.1) | 45 (70.3) |
| Female | 6 (31.6) | 2 (33.3) | 7 (26.9) | 1 (14.3) | 3 (50.0) | 13 (28.9) | 19 (29.7) |

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

Max = maximum, Min = minimum, N = number of subjects across studies, n = number of subjects in individual group.

a) Age was calculated at Date of Informed Consent.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 114

### 2.7.4.5.5　有害事象－健康被験者

#### 2.7.4.5.5.1　有害事象の概要－健康被験者

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

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

反復投与での有害事象の概要を表 2.7.4-152 に示す。有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［44.4%（20/45 名）］とプラセボ群［47.4%（9/19 名）］で同程度であり、治験担当医師が治験薬との因果関係を否定できないとした有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［24.4%（11/45 名）］の方がプラセボ群［10.5%（2/19 名）］より高かった。治験薬の投与中止・用量の調整・増量・減量・投与中断に至った有害事象、及び重篤な有害事象や死亡はアバトロンボパグ群とプラセボ群のいずれの群でもなかった。

表 2.7.4-151　Group D：有害事象の概要（実用量別）：単回投与

| Category | Placebo (N=94) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=42) n (%) | ≥10 to <20 mg (N=98) n (%) | ≥20 to <40 mg (N=357) n (%) | ≥40 to <60 mg (N=650) n (%) | ≥60 mg (N=162) n (%) | Combined Total (N=1309) |
| **TEAEs** | 24 (25.5) | 7 (16.7) | 25 (25.5) | 106 (29.7) | 227 (34.9) | 41 (25.3) | 406 (31.0) |
| **Treatment-Related TEAEs** [a] | 13 (13.8) | 4 (9.5) | 16 (16.3) | 47 (13.2) | 84 (12.9) | 19 (11.7) | 170 (13.0) |
| **Serious TEAEs** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Deaths [b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs [c] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Life Threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal** | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.6) | 1 (0.6) | 6 (0.5) |
| **TEAEs Leading to Study Drug Dose Interruption** | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 3 (0.2) |

For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category for a single-dose administration was counted only once.

AE = adverse event, N = number of single-dose administrations, therefore subjects may be summarized in the same column more than once.

n = number of subjects in individual group, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

b) Includes all subjects with SAE resulting in death.

c) Includes subjects with nonfatal SAEs only.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 115

表 2.7.4-152　Group D：有害事象の概要：反復投与

| Category | Placebo (N=19) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=6) n (%) | ≥10 to <20 mg (N=26) n (%) | ≥20 to <40 mg (N=7) n (%) | ≥40 mg (N=6) n (%) | Combined Total (N=45) n (%) |
| **TEAEs** | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 3 (11.5) | 5 (71.4) | 6 (100.0) | 20 (44.4) |
| **Treatment-Related TEAEs** [a] | 2 (10.5) | 2 (33.3) | 3 (11.5) | 1 (14.3) | 5 (83.3) | 11 (24.4) |
| **Serious TEAEs** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Deaths [b] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Other SAEs [c] | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Life Threatening | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| **TEAEs Leading to Study Drug Dose Interruption** | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE = adverse event, N = number of single-dose administrations, therefore subjects may be summarized in the same column more than once.
n = number of subjects in individual group, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a) Includes TEAEs considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
b) Includes all subjects with SAE resulting in death.
c) Includes subjects with nonfatal SAEs only.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 116

#### 2.7.4.5.5.2　比較的よくみられる有害事象－健康被験者

単回投与で最も多かった有害事象は、アバトロンボパグ群とプラセボ群ともに頭痛［7.6%（99/1309 名）及び 12.8%（12/94 名）］で（表 2.7.4-153）、傾眠及び口腔咽頭痛はアバトロンボパグ群［2.3%（30/1309 名）及び 2.1%（28/1309 名）］の方がプラセボ群［1.1%（1/94 名）及び 0%（0/94 名）］より高かった。単回投与試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.4-194 に、全ての治験薬との因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-195 に示す。

反復投与で多かった有害事象（いずれかの併合群で 5%超）のうち頭痛がアバトロンボパグ群及びプラセボ群のいずれでも最も多く、発現割合は両群で同程度であった［15.6%（7/45 名）及び 15.8%（3/19 名）］（表 2.7.4-154）。また、筋骨格系胸痛、悪心、四肢痛、及び上気道感染も、アバトロンボパグ群［4.4%（2/45 名）］とプラセボ群［5.3%（1/19 名）］で同程度あった。多かった有害事象でアバトロンボパグ群にのみ発現したのは、便秘及びカテーテル留置部位疼痛［各 8.9%（4/45 名）］、カテーテル留置部位静脈炎［6.7%（3/45 名）］、及び疲労［6.7%（3/45 名）］であった。下痢、便秘、及び鼓腸の発現割合は、アバトロンボパグ群［それぞれ 8.9%（4/45 名）、8.9%（4/45 名）、及び 4.4%（2/45 名）］がプラセボ群［それぞれ 5.3%（1/19 名）、0%（0/19 名）、及び 0%（0/19 名）］より高かった。反復投与での全ての有害事象を表 2.7.4-199、全ての治験薬との因果関係を否定できない有害事象を表 2.7.4-200 に示す。

表 2.7.4-153　Group D：多くみられた有害事象（いずれかの群で 2%以上）（発現割合が高い順／実用量別）：単回投与

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=94) n (%) | Avatrombopag <10mg (N=42) n (%) | Avatrombopag >=10-<20mg (N=98) n (%) | Avatrombopag >=20-<40mg (N=357) n (%) | Avatrombopag >=40-<60mg (N=650) n (%) | Avatrombopag >=60mg (N=162) n (%) | Avatrombopag Total (N=1309) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 24 (25.5) | 7 (16.7) | 25 (25.5) | 106 (29.7) | 227 (34.9) | 41 (25.3) | 406 (31.0) |
| | | | | | | | |
| 頭痛 | 12 (12.8) | 1 (2.4) | 3 (3.1) | 20 (5.6) | 69 (10.6) | 6 (3.7) | 99 (7.6) |
| 傾眠 | 1 (1.1) | 0 | 3 (3.1) | 7 (2.0) | 18 (2.8) | 2 (1.2) | 30 (2.3) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 9 (2.5) | 18 (2.8) | 0 | 28 (2.1) |
| 悪心 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 1 (1.0) | 8 (2.2) | 15 (2.3) | 0 | 25 (1.9) |
| 浮動性めまい | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 2 (2.0) | 4 (1.1) | 16 (2.5) | 1 (0.6) | 24 (1.8) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 6 (1.7) | 9 (1.4) | 8 (4.9) | 24 (1.8) |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 9 (2.5) | 11 (1.7) | 1 (0.6) | 21 (1.6) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 18 (2.8) | 0 | 19 (1.5) |
| 下痢 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 0 | 2 (0.6) | 12 (1.8) | 1 (0.6) | 16 (1.2) |
| 疲労 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 14 (2.2) | 0 | 16 (1.2) |
| 腹痛 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.3) | 13 (2.0) | 0 | 15 (1.1) |
| 熱感 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 12 (3.4) | 3 (0.5) | 0 | 15 (1.1) |
| 鼓腸 | 2 (2.1) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 12 (1.8) | 1 (0.6) | 14 (1.1) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 8 (2.2) | 4 (0.6) | 0 | 12 (0.9) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 2 (2.0) | 5 (1.4) | 4 (0.6) | 1 (0.6) | 12 (0.9) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 2 (2.1) | 2 (4.8) | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.6) | 4 (2.5) | 11 (0.8) |
| 上気道感染 | 1 (1.1) | 2 (4.8) | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 5 (0.8) | 1 (0.6) | 11 (0.8) |
| 味覚異常 | 2 (2.1) | 2 (4.8) | 0 | 2 (0.6) | 4 (0.6) | 2 (1.2) | 10 (0.8) |
| カテーテル留置部位内出血 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (1.9) | 5 (0.4) |
| 口内乾燥 | 2 (2.1) | 0 | 1 (1.0) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 4 (0.3) |
| 尿検査異常 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.3) |
| 耳下腺炎 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.
MedDRA Version 19.1.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = Number of single-dose administrations; subjects may be summarized in the same column more than once, n = number of subjects in individual group, SAP = statistical analysis plan, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.3.1

表 2.7.4-154　Group D：多くみられた有害事象（いずれかの群で 2%以上）（発現割合が高い順）：反復投与

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=19) n (%) | Avatrombopag <10mg (N=6) n (%) | Avatrombopag >=10-<20mg (N=26) n (%) | Avatrombopag >=20-<40mg (N=7) n (%) | Avatrombopag >=40mg (N=6) n (%) | Avatrombopag Total (N=45) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 3 (11.5) | 5 (71.4) | 6 (100.0) | 20 (44.4) |
| 頭痛 | 3 (15.8) | 2 (33.3) | 1 (3.8) | 1 (14.3) | 3 (50.0) | 7 (15.6) |
| 下痢 | 1 (5.3) | 1 (16.7) | 0 | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 4 (8.9) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 3 (42.9) | 0 | 4 (8.9) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 3 (50.0) | 4 (8.9) |
| カテーテル留置部位静脈炎 | 0 | 3 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.7) |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 3 (6.7) |
| 血管穿刺部位内出血 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 悪心 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 2 (4.4) |
| 四肢痛 | 1 (5.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 上気道感染 | 1 (5.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (14.3) | 0 | 2 (4.4) |
| 羞明 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 関節痛 | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 浮動性めまい | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 錯感覚 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 裂肛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| カテーテル留置部位浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |

| MedDRA Preferred Term | Placebo (N=19) n (%) | Avatrombopag <10mg (N=6) n (%) | Avatrombopag >=10-<20mg (N=26) n (%) | Avatrombopag >=20-<40mg (N=7) n (%) | Avatrombopag >=40mg (N=6) n (%) | Avatrombopag Total (N=45) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 月経困難症 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 握力低下 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 単純ヘルペス | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 肉離れ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| ウイルス感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 挫傷 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化不良 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 傾眠 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

MedDRA Version 19.1.

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = Number of single-dose administrations; subjects may be summarized in the same column more than once, n = number of subjects in individual group, SAP = statistical analysis plan, TEAE = treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.3.2

#### 2.7.4.5.5.3　重症度別の有害事象－健康被験者

単回投与では、アバトロンボパグ群に発現した有害事象は全て軽度又は中等度で、プラセボ群では 2.1%（2/94 名）に重度の有害事象が発現し（表 2.7.4-196）、内訳は血中クレアチニンホスホキナーゼ増加及び頭痛であった［Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.8.1］。

反復投与では、アバトロンボパグ群とプラセボ群に発現した有害事象は全て軽度又は中等度で、重度の有害事象は認められなかった（表 2.7.4-201）。

#### 2.7.4.5.5.4　死亡－健康被験者

いずれの試験でも死亡はなかった。

#### 2.7.4.5.5.5　重篤な有害事象－健康被験者

単回投与／反復投与試験のいずれにも重篤な有害事象は認められなかった。

#### 2.7.4.5.5.6　注目すべき有害事象－健康被験者

単回投与では、注目すべき有害事象はアバトロンボパグ群の 0.4%（5/1309 名）に発現した臨床的に重要な肝機能検査異常のみであり、内訳はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加［0.4%（5/1309 名）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加［0.2%（2/1309 名）］であった（表 2.7.4-155）。

発現した注目すべき有害事象は全て軽度で、1 名以外は治験薬と関連なしと判断された。当該被験者には軽度の ALT 増加が発現し、治験薬と関連するかもしれないと判断され、本事象により治験薬の投与は中止されて試験を中止した。

反復投与では注目すべき有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-155　Group D：注目すべき有害事象（実用量別）：単回投与

| AE of Special Interest<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag<br><10mg<br>(N=42)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=1309)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床的に重要な肝機能検査異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 0 | 5 (0.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 0 | 5 (0.4) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |

N = Number of single dose administrations, therefore subjects may be summarized in the same column more than once.
TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.4.4.1.1

#### 2.7.4.5.5.7　投与・試験中止に至った有害事象－健康被験者

単回投与では、アバトロンボパグ群の 0.5%（6/1309 名）及びプラセボ群の 0%（0/94 名）に試験中止に至った有害事象が発現し、最も多かったのは血小板増加症［0.2%（3/1309 名）］であった（表 2.7.4-156）。それ以外は、嘔吐、インフルエンザ様疾患、ALT 増加、筋肉痛及び頭痛で、いずれも発現割合は 0.1%（1/1309 名）あった。

反復投与では、治験薬の投与中止又は試験中止に至った有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-156　Group D：試験中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別／実用量別）：単回投与

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo (N=94) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=42) n (%) | ≥10 mg to <20 mg (N=98) n (%) | ≥20 to <40 mg (N=357) n (%) | ≥40 to <60 mg (N=650) n (%) | ≥60 mg (N=162) n (%) | Combined Total (N=1309) n (%) |
| 試験中止に至った有害事象を発現した被験者 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.6) | 1 (0.6) | 6 (0.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |

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

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = number of single-dose administrations, subjects may be summarized in the same column more than once;　n = number of subjects in individual group, SAP = statistical analysis plan, TEAE = treatment-emergent adverse event.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 121

### 2.7.4.5.6　臨床検査－健康被験者

**血小板数**

単回投与では、ベースラインの平均血小板数はアバトロンボパグ群（225.2×$10^9$/L）とプラセボ群（217.9×$10^9$/L）でおおむね同程度で、Day 2～7 はそれぞれ 266.8×$10^9$/L 及び 204.4×$10^9$/L、Day 8～27 は 268.8×$10^9$/L 及び 209.3×$10^9$/L、試験終了時は 238.8×$10^9$/L 及び 231.6×$10^9$/L と、全体的にアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった（表 2.7.4-197）。また、各測定時の血小板数のベースラインからの変化量は、いずれの群でも大半の被験者で 0×$10^9$/L 超～100×$10^9$/L の範囲であった。

反復投与では、ベースラインの平均血小板数はアバトロンボパグ群（213.7×$10^9$/L）とプラセボ群（216.8×$10^9$/L）でおおむね同程度で、Day 2～7 はそれぞれ 244.9×$10^9$/L 及び 226.9×$10^9$/L、Day 8～27 は 329.4×$10^9$/L 及び 228.8×$10^9$/L、試験終了時は 287.2×$10^9$/L 及び 235.4×$10^9$/L と、全体的にアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった（表 2.7.4-202）。また、各測定時の血小板数のベースラインからの変化量は、いずれの群でも大半の被験者で 0×$10^9$/L 超～100×$10^9$/L の範囲であった。

**血液学的検査**

単回投与では、全ての血液学的検査の平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様に推移し、大半の被験者ではベースラインから試験終了時及びベースライン後の来院まで異常変動はみられなかった。平均変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様に推移し、顕著な異常値に明らかな傾向は認められなかった。顕著な異常値で多かったのは好中球数の異常低値で、全てアバトロンボパグ群であった。

反復投与では、全ての血液学的検査の平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様に推移し、大半の被験者ではベースラインから試験終了時及びベースライン後の来院まで異常変動はみられなかった。平均変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様に推移し、ほとんどの被験者で異常変動はみられなかった。

**腎機能・肝機能・電解質検査**

単回投与では、全ての腎機能検査、肝臓・胆道機能検査、その他の検査の平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様に推移し、大半の被験者でベースラインから試験終了時及びベースライン後の来院まで異常変動はみられなかった。

反復投与では、全ての腎機能検査、肝臓・胆道機能検査、その他の検査の平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様に推移し、大半の被験者でベースラインから試験終了時及びベースライン後の来院まで異常変動はみられなかった。

**血液生化学的検査**

単回投与では、血液生化学的検査の顕著な異常値に明らかな傾向は認められなかった。多かった顕著な異常はトリグリセリドの異常高値で、全てがアバトロンボパグ群であった。反復投与でも同様に、血液生化学的検査の顕著な異常値に明らかな傾向は認められなかった。多かった顕著な異常はカリウムの異常高値で、全てがアバトロンボパグ群であった。

**その他**

単回投与と反復投与のいずれでも、アバトロンボパグ群の TPO に関連するパラメータの平均値は全ておおむね推移した。

### 2.7.4.5.7　その他の安全性評価項目－健康被験者

単回投与では、バイタルサインの平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群でおおむね同様に推移した。心電図検査については、プラセボ群では臨床的に意味のある異常は認められなかったが、アバトロンボパグ群で 1 名（0.2%）に臨床的に意味のある異常が試験終了時に認められた。当該被験者のベースライン時の心電図は正常であった。

反復投与では、バイタルサインの平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群でおおむね同様に推移した。心電図検査については、ベースラインからベースライン後の来院まで異常変動はみられず、いずれの群でも臨床的に意味のある心電図異常は認められなかった。

## 2.7.4.6　特別な患者集団及び状況下での安全性

### 2.7.4.6.1　薬物相互作用

薬物相互作用についての検討結果を 2.7.2.2.4 項に示す。これらの相互作用に関する安全性解析は実施しなかった。

### 2.7.4.6.2　妊娠及び授乳時の使用

アバトロンボパグの妊婦への使用に関する臨床データはない。

### 2.7.4.6.3　過量投与

アバトロンボパグで過量投与の報告はない。本剤の過量投与に対する特異的解毒薬はない。本剤は用量依存的に血小板数を増加させるため、過量投与時又はそれが疑われる場合は、血小板数を慎重に観察すること。

### 2.7.4.6.4　薬物乱用

アバトロンボパグの乱用に関する臨床データはない。

### 2.7.4.6.5　離脱症状及び反跳現象

アバトロンボパグで離脱症状の報告はない。本剤の投与中止による血小板減少症の反跳現象を示唆するデータはなく、アバトロンボパグ群での血栓・塞栓イベント及び出血イベントの発現割合の上昇を示唆するデータもない。

### 2.7.4.6.6　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アバトロンボパグの自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する臨床データはない。

### 2.7.4.7　市販後データ

アバトロンボパグは、待機的処置を予定する成人の慢性肝疾患患者での血小板減少症の治療薬として、2018 年 5 月 21 日に米国食品医薬品局（FDA）に承認された。さらに、既存治療で効果不十分な成人の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者での血小板減少症の治療薬として、2019 年 6 月 26 日に FDA に承認された。欧州連合（EU）では、待機的侵襲処置を予定する成人の慢性肝疾患患者での重度の血小板減少症の治療薬として、2019 年 6 月 20 日に承認され、さらに、他の治療法（コルチコステロイド、免疫グロブリンなど）で効果不十分な一次性特発性血小板減少性紫斑病の成人患者の治療薬として 2021 年 1 月 18 日に承認された。また、中国でも慢性肝疾患を適応症として 2020 年 4 月 14 日に承認された（Lic. No. 20200005）。

アバトロンボパグは、市販後安全性データレビュー及び PSUR #4 のデータロック時点（DLP）（2021 年 5 月 20 日）で、米国では 2018 年 6 月 4 日から、EU では 2020 年 11 月 4 日から、中国では 2020 年 8 月 26 日から販売されている。承認されている全ての適応症での市販後の推定累積使用患者数は 1733.3 患者・年である［参考資料 5.3.6-1］。

市販後安全性データの全体的なレビューと臨床開発計画中に集積した安全性データを基に、企業中核データシート（CCDS）を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に更新して市販後報告の項を追加し、下記のとおり過敏症様反応を追記した。

「免疫系障害：そう痒症、発疹、息詰まり感、紅斑、咽頭浮腫、全身性そう痒症、斑状皮疹、顔面腫脹、舌腫脹などの過敏症反応」

第 4 相の非介入試験（AVA-CLD-401：待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグの使用を検討する観察コホート研究）［参考資料 5.3.6-2］を 2018 年 7 月に開始したが、登録に時間がかかったため 2019 年 1 月に終了した。48 名が登録され、全員がアバトロンボパグを投与されて待機的処置を受け試験を終了した。慢性肝疾患を対象とした主要な試験（310 試験、311 試験）では、血小板数が $50\times10^9$/L 以上の患者や禁止されていた併用薬を投与された患者も含めて、安全性上の懸念となるものは認められなかった。

本観察研究から得た安全性データは、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者にアバトロンボパグを 40 mg 又は 60 mg を 1 日 1 回 5 日間投与するときの安全性を支持するもので、特に、本研究で認められた有害事象は、2 つの主要な慢性肝疾患患者での試験の結果と異なるような、未知で予期しない安全性上の懸念を示唆するものではなかった。

販売承認の取下げ、停止及び取消し、販売承認更新の不認可や流通制限はなく、推奨用法・用量の変更、対象集団及び適応症の変更、剤型変更もなく、安全性上の理由による緊急の安全制限がかけられたこともない。

### 2.7.4.8　付録

#### 2.7.4.8.1　許容された待機的処置とその出血リスク

**表 2.7.4-157　310 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の処置 |
| | 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

**表 2.7.4-158　204 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、ポリープ切除術、静脈瘤結紮術 |
| 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 |

Reference: Malloy, 2009

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

### 2.7.4.8.2　注目すべき有害事象の定義

**表 2.7.4-159　注目すべき有害事象の定義**

| 注目すべき有害事象 | 定義 |
|---|---|
| 血小板減少症の再発（最終投与後 30 日以内に血小板数 $10\times10^9$/L 未満及びベースラインより $10\times10^9$/L 以上低い） | 以下に合致する全ての有害事象：<br>- ICH 国際医薬用語集（MedDRA）のレベル 2 の標準検索式（SMQ）「造血障害による血小板減少症」に属する PT<br>かつ<br>- CL-003 試験、CL-004 試験及び 202 試験のみ：治験薬の最終投与後 30 日以内に発症し、施設で測定した血小板数が $10\times10^9$/L 未満でベースラインより $10\times10^9$/L 以上低い。<br>- 203 試験、204 試験、302 試験、310 試験及び 311 試験のみ：有害事象 CRF ページで CRF の質問「治験実施計画書の定義による特に注目すべき有害事象」に対して「はい」をチェック |
| 血栓・塞栓イベント | MedDRA PT が SMQ「塞栓および血栓イベント」に属する全ての有害事象 |
| 出血イベント | 以下の全ての有害事象：<br>- レベル 2 の SMQ「出血関連用語（臨床検査用語を除く）」に属する MedDRA PT<br>かつ<br>- CL-003 試験、CL-004 試験、202 試験及び 203 試験のみ：CTCAE Grade 2 以上<br>- 302 試験及び 305 試験のみ：WHO 出血スコア 3 又は 4<br>- 204 試験、310 試験及び 311 試験のみ：WHO 出血スコア 2～4 |
| 胃萎縮イベント | MedDRA PT が「慢性胃炎」である全ての有害事象 |
| 新生物イベント | MedDRA PT が MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に属する全ての有害事象 |
| 骨髄病理イベント（新生物を除く） | 以下の 2 つの基準のいずれかに合致する全ての有害事象：<br>- MedDRA SOC「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」以外でレベル 2 の SMQ「血液の前癌状態」に属する MedDRA PT<br>- 表 2.7.4-160 に記載の事象<br>かつ<br>- 302 試験及び 305 試験のみ：有害事象 CRF ページで CRF の質問「治験実施計画書の定義による特に注目すべき有害事象」に対して「はい」をチェック |

| 注目すべき有害事象 | 定義 |
|---|---|
| 臨床的に重要な肝機能検査異常 | 以下の全ての有害事象：<br>- SMQ「肝障害」に属する MedDRA PT<br>かつ<br>- 302 試験及び 305 試験のみ：有害事象 CRF ページで CRF の質問「治験実施計画書の定義による特に注目すべき有害事象」に対して「はい」をチェック |

AE = adverse event, AESI = adverse event of special interest, CRF = case report form, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SAP = statistical analysis plan, SMQ = standard MedDRA Query, SOC = system organ class, WHO = World Health Organization.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Phase 2/3 SAP.

表 2.7.4-160　骨髄病理イベントの基本語一覧

| Code | Preferred Term |
|---|---|
| 10063429 | アース症候群 |
| 10001507 | 無顆粒球症 |
| 10002065 | 巨赤芽球性貧血 |
| 10002965 | 赤芽球癆 |
| 10002967 | 再生不良性貧血 |
| 10003506 | 骨髄穿刺異常 |
| 10071576 | 自己免疫性再生不良性貧血 |
| 10069509 | 自己免疫性汎血球減少症 |
| 10072081 | 杆状核球増加症 |
| 10074832 | 良性民族性好中球減少症 |
| 10058956 | 二血球減少症 |
| 10004738 | 骨髄生検異常 |
| 10062275 | 芽球細胞数減少 |
| 10057136 | 芽球細胞陰性 |
| 10064561 | 骨髄杆状核好中球数増加 |
| 10064564 | 骨髄好塩基球数増加 |
| 10061729 | 骨髄障害 |
| 10064563 | 骨髄好酸球数増加 |
| 10065553 | 骨髄機能不全 |
| 10066816 | 骨髄肉芽腫 |
| 10073581 | 骨髄出血 |
| 10059030 | 骨髄採取不十分 |
| 10064851 | 骨髄虚血 |
| 10064560 | 骨髄後骨髄球数増加 |
| 10057528 | 骨髄像異常 |
| 10058822 | 骨髄壊死 |

| Code | Preferred Term |
|---|---|
| 10051763 | 骨髄浮腫 |
| 10064269 | 骨髄浮腫症候群 |
| 10064559 | 骨髄形質細胞数増加 |
| 10064562 | 骨髄多形核白血球数増加 |
| 10069678 | 骨髄レチクリン線維症 |
| 10051779 | 骨髄毒性 |
| 10053138 | 先天性再生不良性貧血 |
| 10062759 | 先天性角化異常症 |
| 10053176 | 周期性好中球減少症 |
| 10066274 | 血球減少症 |
| 10059589 | デュボヴィッツ症候群 |
| 10058508 | 赤芽球数異常 |
| 10058505 | 赤芽球数減少 |
| 10058485 | 赤芽球数増加 |
| 10062268 | 赤芽球形態異常 |
| 10049466 | 赤芽球症 |
| 10015251 | 胎児赤芽球症 |
| 10015279 | 赤血球系成熟停止 |
| 10049467 | 赤血球生成異常 |
| 10053213 | 有熱性骨髄無形成 |
| 10078097 | 骨髄膠様変性 |
| 10050443 | 顆粒球成熟停止 |
| 10018687 | 顆粒球減少症 |
| 10019902 | 遺伝性鉄芽球性貧血 |
| 10019904 | 遺伝性球状赤血球症 |
| 10048595 | 貪食細胞性組織球症 |
| 10021074 | 低形成性貧血 |
| 10052210 | 小児遺伝性無顆粒球症 |
| 10053199 | 白赤芽球性貧血 |
| 10051605 | リンパ芽球数増加 |
| 10051164 | リンパ芽球形態異常 |
| 10049258 | リンパ芽球症 |
| 10027120 | 巨核球増加 |
| 10050984 | 後骨髄球数減少 |
| 10050765 | 後骨髄球数増加 |
| 10062649 | 後骨髄球百分率増加 |
| 10058772 | 単芽球数減少 |
| 10058752 | 単芽球数増加 |
| 10072856 | 単核球数異常 |
| 10050961 | 骨髄芽球数減少 |

| Code | Preferred Term |
|---|---|
| 10050766 | 骨髄芽球数増加 |
| 10052225 | 骨髄芽球百分率減少 |
| 10052226 | 骨髄芽球百分率増加 |
| 10078279 | 骨髄芽球陽性 |
| 10050986 | 骨髄球数減少 |
| 10050985 | 骨髄球数増加 |
| 10052227 | 骨髄球百分率減少 |
| 10052228 | 骨髄球百分率増加 |
| 10062772 | 骨髄球存在 |
| 10051809 | 骨髄球増加症 |
| 10028560 | 骨髄系成熟停止 |
| 10033661 | 汎血球減少症 |
| 10050026 | 汎骨髄障害 |
| 10062941 | ピアソン症候群 |
| 10058774 | 形質芽球数減少 |
| 10058753 | 形質芽球数増加 |
| 10075720 | 多クローン性 B 細胞リンパ球増加症 |
| 10060227 | 前赤芽球数異常 |
| 10060229 | 前赤芽球数減少 |
| 10060228 | 前赤芽球数増加 |
| 10050987 | 前骨髄球数減少 |
| 10050767 | 前骨髄球数増加 |
| 10068043 | 真性白血球系無形成 |
| 10038795 | 網赤血球減少症 |
| 10053504 | 骨髄スキャン異常 |
| 10067940 | シュワッハマン・ダイアモンド症候群 |
| 10040661 | 鉄芽球性貧血 |

MedDRA 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS Appendix 2, Appendix 1

### 2.7.4.8.3　血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象とする試験から得た安全性データ

(1)　310 試験

表 2.7.4-161　310 試験：CTCAE Grade 別の有害事象

| | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** (N=48) **n (%)** | **Avatrombopag 60mg** (N=89) **n (%)** | **Placebo** (N=32) **n (%)** | **Avatrombopag 40mg** (N=58) **n (%)** | **Placebo** (N=80) **n (%)** | **Avatrombopag** (N=147) **n (%)** |
| Subjects with any TEAE | 31 ( 64.6) | 53 ( 59.6) | 18 ( 56.3) | 31 ( 53.4) | 49 ( 61.3) | 84 ( 57.1) |
| Any Grade (grade 1-5) | 31 ( 64.6) | 53 ( 59.6) | 18 ( 56.3) | 31 ( 53.4) | 49 ( 61.3) | 84 ( 57.1) |
| 1 | 11 ( 22.9) | 25 ( 28.1) | 9 ( 28.1) | 11 ( 19.0) | 20 ( 25.0) | 36 ( 24.5) |
| 2 | 12 ( 25.0) | 21 ( 23.6) | 9 ( 28.1) | 10 ( 17.2) | 21 ( 26.3) | 31 ( 21.1) |
| 3 | 7 ( 14.6) | 7 (  7.9) | 0 | 6 ( 10.3) | 7 (  8.8) | 13 ( 8.8) |
| 4 | 1 (  2.1) | 0 | 0 | 2 (  3.4) | 1 (  1.3) | 2 (  1.4) |
| 3+4 | 8 ( 16.7) | 7 (  7.9) | 0 | 8 ( 13.8) | 8 ( 10.0) | 15 ( 10.2) |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 2 (  3.4) | 0 | 2 (  1.4) |

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

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject. Subjects with missing CTC grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTC grade of 4, in which case subject is counted under CTC grade of 4.

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 per Protocol. MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.3.1.4.1

(2)　311 試験

表 2.7.4-162　311 試験：いずれかの群で 15%以上に投与された併用薬－安全性解析対象集団（日本人部分集団）

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| Subjects who took at least one medication | 10 (100) | 21 (100) | 7 (100) | 12 (100) | 17 (100) | 33 (100) |
| | | | | | | |
| ANTIEMETICS AND ANTINAUSEANTS | 4 ( 40.0) | 6 ( 28.6) | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 6 ( 35.3) | 8 ( 24.2) |
| GRANISETRON | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 1 (  8.3) | 2 ( 11.8) | 5 ( 15.2) |
| RAMOSETRON | 2 ( 20.0) | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3)0 | 0 | 3 ( 17.6) | 1 (  3.0) |
| BILE THERAPY | 6 ( 60.0) | 18 ( 85.7) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 27 ( 81.8) |
| URSODEOXYCHOLIC ACID | 6 ( 60.0) | 18 ( 85.7) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 27 ( 81.8) |
| LIVER THERAPY, LIPOTROPICS | 6 ( 60.0) | 13 ( 61.9) | 4 ( 57.1) | 5 ( 41.7) | 10 ( 58.8) | 18 ( 54.5) |
| GLYCYRRHIZIC ACID | 4 ( 40.0) | 7 ( 33.3) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 5 ( 29.4) | 9 ( 27.3) |
| STRONG NEO-MINOPHAGEN C | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 1 (  8.3) | 3 ( 17.6) | 4 ( 12.1) |
| ANTACIDS | 1 ( 10.0) | 5 ( 23.8) | 0 | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 6 ( 18.2) |
| DRUGS FOR PEPTIC ULCER AND GORD | 6 ( 60.0) | 17 ( 81.0) | 5 ( 71.4) | 11 ( 91.7) | 11 ( 64.7) | 28 ( 84.8) |
| ECABET | 0 | 6 ( 28.6) | 1 ( 14.3) | 0 | 1 (  5.9) | 6 ( 18.2) |
| ESOMEPRAZOLE | 1 ( 10.0) | 1 (  4.8) | 0 | 4 ( 33.3) | 1 (  5.9) | 5 ( 15.2) |
| FAMOTIDINE | 0 | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 1 (  5.9) | 6 ( 18.2) |
| LANSOPRAZOLE | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 1 ( 14.3) | 0 | 3 ( 17.6) | 4 ( 12.1) |
| OMEPRAZOLE | 1 ( 10.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 5 ( 15.2) |
| POLAPREZINC | 2 ( 20.0) | 0 | 2 ( 28.6) | 1 (  8.3) | 4 ( 23.5) | 1 (  3.0) |
| RABEPRAZOLE | 2 ( 20.0) | 6 ( 28.6) | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 4 ( 23.5) | 8 ( 24.2) |
| REBAMIPIDE | 3 ( 30.0) | 2 (  9.5) | 0 | 2 ( 16.7) | 3 ( 17.6) | 4 ( 12.1) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| DRUGS FOR CONSTIPATION | 4 ( 40.0) | 6 ( 28.6) | 4 ( 57.1) | 7 ( 58.3) | 8 ( 47.1) | 13 ( 39.4) |
| LACTITOL | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 3 ( 25.0) | 1 ( 5.9) | 3 ( 9.1) |
| MAGNESIUM OXIDE | 2 ( 20.0) | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 4 ( 23.5) | 4 ( 12.1) |
| SENNOSIDE A+B | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 3 ( 17.6) | 5 ( 15.2) |
| BELLADONNA AND DERIVATIVES, PLAIN | 0 | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 1 ( 5.9) | 6 ( 18.2) |
| HYOSCINE | 0 | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 1 ( 5.9) | 6 ( 18.2) |
| DRUGS FOR FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL DISORDERS | 1 ( 10.0) | 6 ( 28.6) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 7 ( 21.2) |
| DIMETICONE | 1 ( 10.0) | 6 ( 28.6) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 7 ( 21.2) |
| BLOOD GLUCOSE LOWERING DRUGS, EXCL. INSULINS | 3 ( 30.0) | 4 ( 19.0) | 3 ( 42.9) | 1 ( 8.3) | 6 ( 35.3) | 5 ( 15.2) |
| SITAGLIPTIN | 0 | 1 ( 4.8) | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 1 ( 3.0) |
| VOGLIBOSE | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 3 ( 17.6) | 2 ( 6.1) |
| INSULINS AND ANALOGUES | 0 | 7 ( 33.3) | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 7 ( 21.2) |
| OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS | 6 ( 60.0) | 11 ( 52.4) | 4 ( 57.1) | 8 ( 66.7) | 10 ( 58.8) | 19 ( 57.6) |
| AMINO ACIDS NOS | 4 ( 40.0) | 11 ( 52.4) | 4 ( 57.1) | 6 ( 50.0) | 8 ( 47.1) | 17 ( 51.5) |
| LEVOCARNITINE | 2 ( 20.0) | 2 ( 9.5) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 3 ( 17.6) | 5 ( 15.2) |
| BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS, PENICILLINS | 1 ( 10.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 5 ( 15.2) |
| OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS | 5 ( 50.0) | 13 ( 61.9) | 4 ( 57.1) | 7 ( 58.3) | 9 ( 52.9) | 20 ( 60.6) |
| CEFAZOLIN | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 0 | 2 ( 16.7) | 1 ( 5.9) | 5 ( 15.2) |
| CEFMETAZOLE | 2 ( 20.0) | 7 ( 33.3) | 2 ( 28.6) | 4 ( 33.3) | 4 ( 23.5) | 11 ( 33.3) |
| QUINOLONE ANTIBACTERIALS | 3 ( 30.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 4 ( 23.5) | 1 ( 3.0) |
| LEVOFLOXACIN | 3 ( 30.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 4 ( 23.5) | 1 ( 3.0) |
| CYTOTOXIC ANTIBIOTICS AND RELATED SUBSTANCES | 3 ( 30.0) | 3 ( 14.3) | 3 ( 42.9) | 2 ( 16.7) | 6 ( 35.3) | 5 ( 15.2) |
| EPIRUBICIN | 3 ( 30.0) | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 5 ( 29.4) | 4 ( 12.1) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 2 ( 11.8) | 5 ( 15.2) |
| CISPLATIN | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 2 ( 11.8) | 5 ( 15.2) |
| ANTIFIBRINOLYTICS | 3 ( 30.0) | 0 | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 5 ( 29.4) | 1 ( 3.0) |
| TRANEXAMIC ACID | 1 ( 10.0) | 0 | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 3 ( 17.6) | 1 ( 3.0) |
| VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS | 5 ( 50.0) | 4 ( 19.0) | 2 ( 28.6) | 6 ( 50.0) | 7 ( 41.2) | 10 ( 30.3) |
| CARBAZOCHROME | 3 ( 30.0) | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 3 ( 25.0) | 5 ( 29.4) | 6 ( 18.2) |
| MENATETRENONE | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 2 ( 16.7) | 2 ( 11.8) | 3 ( 9.1) |
| THROMBIN | 2 ( 20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |
| ANTITHROMBOTIC AGENTS | 0 | 5 ( 23.8) | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 2 ( 11.8) | 7 ( 21.2) |
| HEPARIN | 0 | 5 ( 23.8) | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 2 ( 11.8) | 7 ( 21.2) |
| BLOOD AND RELATED PRODUCTS | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 3 ( 25.0) | 0 | 5 ( 15.2) |
| ALBUMIN HUMAN | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 3 ( 25.0) | 0 | 5 ( 15.2) |
| BLOOD SUBSTITUTES AND PERFUSION SOLUTIONS | 3 ( 30.0) | 9 ( 42.9) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 4 ( 23.5) | 11 ( 33.3) |
| CARBOHYDRATES NOS W/POTASSIUM CHLORIDE/SODIUM | 3 ( 30.0) | 9 ( 42.9) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 4 ( 23.5) | 11 ( 33.3) |
| I.V. SOLUTION ADDITIVES | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 4 ( 33.3) | 2 ( 11.8) | 8 ( 24.2) |
| MORIHEPAMIN | 0 | 0 | 0 | 2 ( 16.7) | 0 | 2 ( 6.1) |
| SODIUM CHLORIDE | 2 ( 20.0) | 2 ( 9.5) | 0 | 3 ( 25.0) | 2 ( 11.8) | 5 ( 15.2) |
| I.V. SOLUTIONS | 9 ( 90.0) | 18 ( 85.7) | 5 ( 71.4) | 10 ( 83.3) | 14 ( 82.4) | 28 ( 84.8) |
| AMINOLEBAN /001982601/ | 4 ( 40.0) | 0 | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 5 ( 29.4) | 1 ( 3.0) |
| OSMOSAL /00501801/ | 0 | 3 ( 14.3) | 0 | 2 ( 16.7) | 0 | 5 ( 15.2) |
| PHYSIO 140 | 1 ( 10.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 2 ( 16.7) | 1 ( 5.9) | 3 ( 9.1) |
| RINGER-LACTATE | 3 ( 30.0) | 9 ( 42.9) | 2 ( 28.6) | 3 ( 25.0) | 5 ( 29.4) | 12 ( 36.4) |
| RINGER-LACTATIS | 3 ( 30.0) | 2 ( 9.5) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 4 ( 23.5) | 3 ( 9.1) |
| OTHER HEMATOLOGICAL AGENTS | 1 ( 10.0) | 5 ( 23.8) | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 5 ( 15.2) |
| PRONASE | 1 ( 10.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 4 ( 12.1) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN | 3 ( 30.0) | 4 ( 19.0) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 4 ( 23.5) | 6 ( 18.2) |
| CANDESARTAN | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 2 ( 6.1) |
| SELECTIVE CALCIUM CHANNEL BLOCKERS WITH MAINLY VASCULAR EFFECTS | 2 ( 20.0) | 6 ( 28.6) | 2 ( 28.6) | 4 ( 33.3) | 4 ( 23.5) | 10 ( 30.3) |
| AMLODIPINE | 1 ( 10.0) | 6 ( 28.6) | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 3 ( 17.6) | 8 ( 24.2) |
| ANTIARRHYTHMICS, CLASS I AND III | 3 ( 30.0) | 6 ( 28.6) | 2 ( 28.6) | 6 ( 50.0) | 5 ( 29.4) | 12 ( 36.4) |
| ATROPINE | 3 ( 30.0) | 6 ( 28.6) | 2 ( 28.6) | 6 ( 50.0) | 5 ( 29.4) | 12 ( 36.4) |
| OTHER CARDIAC PREPARATIONS | 3 ( 30.0) | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 4 ( 23.5) | 5 ( 15.2) |
| ALPROSTADIL | 3 ( 30.0) | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 4 ( 23.5) | 5 ( 15.2) |
| HIGH-CEILING DIURETICS | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 3 ( 42.9) | 9 ( 75.0) | 5 ( 29.4) | 13 ( 39.4) |
| FUROSEMIDE | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 3 ( 42.9) | 9 ( 75.0) | 5 ( 29.4) | 13 ( 39.4) |
| POTASSIUM-SPARING AGENTS | 2 ( 20.0) | 6 ( 28.6) | 4 ( 57.1) | 5 ( 41.7) | 6 ( 35.3) | 11 ( 33.3) |
| SPIRONOLACTONE | 2 ( 20.0) | 6 ( 28.6) | 4 ( 57.1) | 5 ( 41.7) | 6 ( 35.3) | 11 ( 33.3) |
| ANTIVARICOSE THERAPY | 0 | 5 ( 23.8) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 15.2) |
| MONOETHANOLAMINE OLEATE | 0 | 5 ( 23.8) | 0 | 0 | 0 | 5 ( 15.2) |
| ANTIGOUT PREPARATIONS | 1 ( 10.0) | 2 ( 9.5) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 2 ( 11.8) | 4 ( 12.1) |
| ANTIINFLAMMATORY AND ANTIRHEUMATIC PRODUCTS, NON-STEROIDS | 3 ( 30.0) | 8 ( 38.1) | 4 ( 57.1) | 2 ( 16.7) | 7 ( 41.2) | 10 ( 30.3) |
| LOXOPROFEN | 3 ( 30.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 4 ( 23.5) | 2 ( 6.1) |
| OPIOIDS | 8 ( 80.0) | 19 ( 90.5) | 4 ( 57.1) | 10 ( 83.3) | 12 ( 70.6) | 29 ( 87.9) |
| PENTAZOCINE | 7 ( 70.0) | 19 ( 90.5) | 2 ( 28.6) | 9 ( 75.0) | 9 ( 52.9) | 28 ( 84.8) |
| PETHIDINE | 1 ( 10.0) | 0 | 2 ( 28.6) | 2 ( 16.7) | 3 ( 17.6) | 2 ( 6.1) |
| OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS | 3 ( 30.0) | 10 ( 47.6) | 2 ( 28.6) | 4 ( 33.3) | 5 ( 29.4) | 14 ( 42.4) |
| PARACETAMOL | 3 ( 30.0) | 10 ( 47.6) | 2 ( 28.6) | 4 ( 33.3) | 5 ( 29.4) | 14 ( 42.4) |
| ANESTHETICS, LOCAL | 10 (100) | 16 ( 76.2) | 5 ( 71.4) | 8 ( 66.7) | 15 ( 88.2) | 24 ( 72.7) |
| LIDOCAINE | 9 ( 90.0) | 15 ( 71.4) | 4 ( 57.1) | 6 ( 50.0) | 13 ( 76.5) | 21 ( 63.6) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| ANXIOLYTICS | 8 ( 80.0) | 15 ( 71.4) | 5 ( 71.4) | 8 ( 66.7) | 13 ( 76.5) | 23 ( 69.7) |
| DIAZEPAM | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 3 ( 17.6) | 7 ( 21.2) |
| ETIZOLAM | 1 ( 10.0) | 2 ( 9.5) | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 3 ( 17.6) | 3 ( 9.1) |
| HYDROXYZINE | 7 ( 70.0) | 11 ( 52.4) | 2 ( 28.6) | 6 ( 50.0) | 9 ( 52.9) | 17 ( 51.5) |
| HYPNOTICS AND SEDATIVES | 2 ( 20.0) | 13 ( 61.9) | 1 ( 14.3) | 8 ( 66.7) | 3 ( 17.6) | 21 ( 63.6) |
| BROTIZOLAM | 0 | 4 ( 19.0) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 5 ( 15.2) |
| FLUNITRAZEPAM | 0 | 7 ( 33.3) | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 8 ( 24.2) |
| MIDAZOLAM | 2 ( 20.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 5 ( 41.7) | 2 ( 11.8) | 9 ( 27.3) |
| ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE | 2 ( 20.0) | 7 ( 33.3) | 1 ( 14.3) | 0 | 3 ( 17.6) | 7 ( 21.2) |
| DEXCHLORPHENIRAMINE | 2 ( 20.0) | 3 ( 14.3) | 1 ( 14.3) | 0 | 3 ( 17.6) | 3 ( 9.1) |
| THROAT PREPARATIONS | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 3 ( 17.6) | 2 ( 6.1) |
| LIDOCAINE | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 3 ( 17.6) | 2 ( 6.1) |
| CORTICOSTEROIDS FOR SYSTEMIC USE, PLAIN | 3 ( 30.0) | 3 ( 14.3) | 4 ( 57.1) | 1 ( 8.3) | 7 ( 41.2) | 4 ( 12.1) |
| HYDROCORTISONE | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 4 ( 57.1) | 1 ( 8.3) | 5 ( 29.4) | 4 ( 12.1) |
| ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS | 3 ( 30.0) | 4 ( 19.0) | 3 ( 42.9) | 4 ( 33.3) | 6 ( 35.3) | 8 ( 24.2) |
| DRUGS FOR EMBOLISATION | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 4 ( 23.5) | 2 ( 6.1) |
| FLUMAZENIL | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 0 | 3 ( 25.0) | 1 ( 5.9) | 6 ( 18.2) |
| MAGNETIC RESONANCE IMAGING CONTRAST MEDIA | 0 | 0 | 0 | 2 ( 16.7) | 0 | 2 ( 6.1) |
| GADOXETIC ACID | 0 | 0 | 0 | 2 ( 16.7) | 0 | 2 ( 6.1) |
| ULTRASOUND CONTRAST MEDIA | 4 ( 40.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 5 ( 41.7) | 4 ( 23.5) | 9 ( 27.3) |
| PERFLUBUTANE | 4 ( 40.0) | 4 ( 19.0) | 0 | 5 ( 41.7) | 4 ( 23.5) | 9 ( 27.3) |

| Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| X-RAY CONTRAST MEDIA, IODINATED | 7 ( 70.0) | 17 ( 81.0) | 4 ( 57.1) | 7 ( 58.3) | 11 ( 64.7) | 24 ( 72.7) |
| ETHIODIZED OIL | 3 ( 30.0) | 4 ( 19.0) | 3 ( 42.9) | 2 ( 16.7) | 6 ( 35.3) | 6 ( 18.2) |
| IOHEXOL | 2 ( 20.0) | 5 ( 23.8) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 3 ( 17.6) | 8 ( 24.2) |
| IOPAMIDOL | 5 ( 50.0) | 11 ( 52.4) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 6 ( 35.3) | 14 ( 42.4) |
| IOVERSOL | 1 ( 10.0) | 1 (  4.8) | 2 ( 28.6) | 1 (  8.3) | 3 ( 17.6) | 2 (  6.1) |
| OTHER DIAGNOSTIC AGENT | 1 ( 10.0) | 2 (  9.5) | 0 | 2 ( 16.7) | 1 (  5.9) | 4 ( 12.1) |
| OTHER NUTRIENTS | 1 ( 10.0) | 6 ( 28.6) | 1 ( 14.3) | 4 ( 33.3) | 2 ( 11.8) | 10 ( 30.3) |
| FALKAMIN | 1 ( 10.0) | 2 (  9.5) | 0 | 3 ( 25.0) | 1 (  5.9) | 5 ( 15.2) |

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

One patient in the >= 40 x 10$^9$/L to < 50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received 60 mg avatrombopag and hence is included in the < 40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

Subjects with two or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.

Concomitant medications include medications

WHO Drug Dictionary Version WHODDMAR16_B2

Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.1.4.2.2

表 2.7.4-163　311 試験：有害事象（SOC 及び PT 別）（日本人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=10)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60mg<br>(N=21)<br>n (%) | Placebo<br>(N=7)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40mg<br>(N=12)<br>n (%) | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=33)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 6 ( 60.0) | 16 ( 76.2) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 25 ( 75.8) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 心臓障害 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 1 ( 3.0) |
| 徐脈 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 1 ( 3.0) |
| 心室性期外収縮 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 眼障害 | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 6.1) |
| 結膜出血 | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 6.1) |
| 胃腸障害 | 3 ( 30.0) | 10 ( 47.6) | 3 ( 42.9) | 2 ( 16.7) | 6 ( 35.3) | 12 ( 36.4) |
| 腹部不快感 | 1 ( 10.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 1 ( 3.0) |
| 腹痛 | 1 ( 10.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 2 ( 11.8) | 1 ( 3.0) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 2 ( 6.1) |
| 腹水 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 便秘 | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 3 ( 17.6) | 1 ( 3.0) |
| 下痢 | 0 | 3 ( 14.3) | 0 | 0 | 0 | 3 ( 9.1) |
| 心窩部不快感 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |
| 胃出血 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |
| 痔出血 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |
| 悪心 | 0 | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 4 ( 12.1) |
| 口内炎 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=10)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60mg<br>(N=21)<br>n (%) | Placebo<br>(N=7)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40mg<br>(N=12)<br>n (%) | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=33)<br>n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 ( 20.0) | 10 ( 47.6) | 3 ( 42.9) | 5 ( 41.7) | 5 ( 29.4) | 15 ( 45.5) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 2 (  6.1) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |
| 穿刺部位疼痛 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| 発熱 | 2 ( 20.0) | 9 ( 42.9) | 2 ( 28.6) | 3 ( 25.0) | 4 ( 23.5) | 12 ( 36.4) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 黄疸 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 3 ( 30.0) | 1 (  4.8) | 3 ( 42.9) | 0 | 6 ( 35.3) | 1 (  3.0) |
| 胸部損傷 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| 低血圧性輸血副作用 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| 処置による疼痛 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 輸血反応 | 1 ( 10.0) | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 3 ( 17.6) | 0 |
| 臨床検査 | 1 ( 10.0) | 3 ( 14.3) | 0 | 3 ( 25.0) | 1 (  5.9) | 6 ( 18.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 1 (  3.0) |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=10)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60mg<br>(N=21)<br>n (%) | Placebo<br>(N=7)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40mg<br>(N=12)<br>n (%) | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=33)<br>n (%) |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 血圧上昇 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 6.1) |
| C－反応性蛋白増加 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 2 ( 6.1) |
| 代謝および栄養障害 | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 2 ( 6.1) |
| 低アルブミン血症 | 1 ( 10.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 2 ( 6.1) |
| 低カリウム血症 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 ( 10.0) | 2 ( 9.5) | 0 | 2 ( 16.7) | 1 ( 5.9) | 4 ( 12.1) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 背部痛 | 1 ( 10.0) | 2 ( 9.5) | 0 | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 3 ( 9.1) |
| 神経系障害 | 1 ( 10.0) | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 2 ( 6.1) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 肝性脳症 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |
| 精神障害 | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 4 ( 33.3) | 0 | 6 ( 18.2) |
| 譫妄 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 不眠症 | 0 | 2 ( 9.5) | 0 | 2 ( 16.7) | 0 | 4 ( 12.1) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |
| 血尿 | 0 | 0 | 2 ( 28.6) | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 ( 4.8) | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 1 ( 5.9) | 3 ( 9.1) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 1 ( 8.3) | 1 ( 5.9) | 1 ( 3.0) |
| 低酸素症 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |
| 胸水 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 ( 20.0) | 1 ( 4.8) | 0 | 1 ( 8.3) | 2 ( 11.8) | 2 ( 6.1) |
| 皮膚炎 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 湿疹 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 紫斑 | 0 | 0 | 0 | 1 ( 8.3) | 0 | 1 ( 3.0) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 ( 4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) |
| 血管障害 | 2 ( 20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 ( 11.8) | 0 |
| 高血圧 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |
| 低血圧 | 1 ( 10.0) | 0 | 0 | 0 | 1 ( 5.9) | 0 |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.3.1.3.1

表 2.7.4-164　311 試験：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（日本人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 0 | 2 (  9.5) | 1 ( 14.3) | 1 (  8.3) | 1 (  5.9) | 3 (  9.1) |
| | | | | | | |
| 眼障害 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 0 | 1 (  5.9) | 1 (  3.0) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 ( 14.3) | 0 | 1 (  5.9) | 0 |
| 胃炎 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 2 (  6.1) |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 1 (  3.0) |
| 発熱 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 0 | 0 | 1 (  3.0) |

Note: This report only contains data from subjects enrolled in Japan.
Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.3.1.3.3

表 2.7.4-165　311 試験：CTCAE Grade 別の有害事象

| | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=43) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=70) n (%) | Placebo (N=33) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=57) n (%) | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag (N=127) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 22 ( 51.2) | 36 ( 51.4) | 15 ( 45.5) | 28 ( 49.1) | 37 ( 48.7) | 64 ( 50.4) |
| 全ての Grade（Grade 1～5） | 22 ( 51.2) | 36 ( 51.4) | 15 ( 45.5) | 28 ( 49.1) | 37 ( 48.7) | 64 ( 50.4) |
| 1 | 12 ( 27.9) | 22 ( 31.4) | 8 ( 24.2) | 12 ( 21.1) | 20 ( 26.3) | 34 ( 26.8) |
| 2 | 6 ( 14.0) | 8 ( 11.4) | 3 ( 9.1) | 9 ( 15.8) | 9 ( 11.8) | 17 ( 13.4) |
| 3 | 4 ( 9.3) | 5 ( 7.1) | 3 ( 9.1) | 5 ( 8.8) | 7 ( 9.2) | 10 ( 7.9) |
| 4 | 0 | 1 ( 1.4) | 0 | 2 ( 3.5) | 0 | 3 ( 2.4) |
| 3+4 | 4 ( 9.3) | 6 ( 8.6) | 3 ( 9.1) | 7 ( 12.3) | 7 ( 9.2) | 13 ( 10.2) |
| 5 | 0 | 0 | 1 ( 3.0) | 0 | 1 ( 1.3) | 0 |

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

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject.

Subjects with missing CTC grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTC grade of 4, in which case subject is counted under CTC grade of 4.

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 per Protocol.

Source: Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Table 14.3.1.4.1

表 2.7.4-166　311 試験：CTCAE Grade 別の有害事象（日本人部分集団）

| | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=10) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=21) n (%) | Placebo (N=7) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=12) n (%) | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag (N=33) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 6 ( 60.0) | 16 ( 76.2) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 25 ( 75.8) |
| 全ての Grade（Grade 1～5） | 6 ( 60.0) | 16 ( 76.2) | 6 ( 85.7) | 9 ( 75.0) | 12 ( 70.6) | 25 ( 75.8) |
| 1 | 2 ( 20.0) | 12 ( 57.1) | 3 ( 42.9) | 3 ( 25.0) | 5 ( 29.4) | 15 ( 45.5) |
| 2 | 0 | 3 ( 14.3) | 2 ( 28.6) | 3 ( 25.0) | 2 ( 11.8) | 6 ( 18.2) |
| 3 | 4 ( 40.0) | 0 | 1 ( 14.3) | 2 ( 16.7) | 5 ( 29.4) | 2 (  6.1) |
| 4 | 0 | 1 (  4.8) | 0 | 1 (  8.3) | 0 | 2 (  6.1) |
| 3+4 | 4 ( 40.0) | 1 (  4.8) | 1 ( 14.3) | 3 ( 25.0) | 5 ( 29.4) | 4 ( 12.1) |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject. Subjects with missing CTC grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTC grade of 4, in which case subject is counted under CTC grade of 4.

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 per Protocol.

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.1-5, Study 311 Japanese Subpopulation Analysis, Table 14.3.1.4.1

(3)　204 試験

表 2.7.4-167　204 試験：CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象（PT 別）

| MedDRA Preferred Term<br>CTCAE Grade | Placebo<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 20 mg<br>(N=7)<br>n (%) | 40 mg<br>(N=11)<br>n (%) | 60 mg<br>(N=10)<br>n (%) | Total<br>(N=28)<br>n (%) |
| Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 2 (7.1) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (9.1) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |
| 白血球数減少 | 0 (0.0) | 1 (14.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) | 1 (3.6) |

TEAE = treatment-emergent adverse event.

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

Adverse events were graded using Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 per Protocol.

If a subject had two or more adverse events with the same preferred term with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject. Subjects with missing CTCAE grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTCAE grade of 4, in which case subject is counted under CTCAE grade of 4.

MedDRA Version 17.1

Source: Module 5.3.5.1-2, Study 204 CSR, Table 28

(4)　Group A-1

表 2.7.4-168　Group A-1：被験者の分布（地域・国別）（310 試験及び 311 試験）－安全性解析対象集団

| Region | Country | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=430) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) | |
| 全地域 | 全ての国 | 91 (100) | 159 (100) | 65 (100) | 115 (100) | 156 (100) | 274 (100) | 430 (100) |
| 北米 | 全ての国 | 24 (26.4) | 40 (25.2) | 14 (21.5) | 26 (22.6) | 38 (24.4) | 66 (24.1) | 104 (24.2) |
| | カナダ | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 2 (0.7) | 5 (1.2) |
| | メキシコ | 2 (2.2) | 3 (1.9) | 5 (7.7) | 6 (5.2) | 7 (4.5) | 9 (3.3) | 16 (3.7) |
| | 米国 | 20 (22.0) | 36 (22.6) | 8 (12.3) | 19 (16.5) | 28 (17.9) | 55 (20.1) | 83 (19.3) |
| 欧州 | 全ての国 | 30 (33.0) | 47 (29.6) | 24 (36.9) | 43 (37.4) | 54 (34.6) | 90 (32.8) | 144 (33.5) |
| | オーストリア | 0 | 3 (1.9) | 0 | 0 | 0 | 3 (1.1) | 3 (0.7) |
| | ベルギー | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 5 (4.3) | 2 (1.3) | 7 (2.6) | 9 (2.1) |
| | チェコ共和国 | 0 | 3 (1.9) | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 4 (1.5) | 6 (1.4) |
| | フランス | 3 (3.3) | 7 (4.4) | 1 (1.5) | 3 (2.6) | 4 (2.6) | 10 (3.6) | 14 (3.3) |
| | ドイツ | 2 (2.2) | 5 (3.1) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 6 (2.2) | 9 (2.1) |
| | ハンガリー | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 3 (4.6) | 4 (3.5) | 5 (3.2) | 6 (2.2) | 11 (2.6) |
| | イタリア | 8 (8.8) | 10 (6.3) | 5 (7.7) | 11 (9.6) | 13 (8.3) | 21 (7.7) | 34 (7.9) |
| | ポーランド | 3 (3.3) | 3 (1.9) | 3 (4.6) | 4 (3.5) | 6 (3.8) | 7 (2.6) | 13 (3.0) |
| | ポルトガル | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 2 (0.7) | 5 (1.2) |
| | ルーマニア | 3 (3.3) | 2 (1.3) | 5 (7.7) | 3 (2.6) | 8 (5.1) | 5 (1.8) | 13 (3.0) |
| | ロシア連邦 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 4 (3.5) | 3 (1.9) | 6 (2.2) | 9 (2.1) |
| | スペイン | 3 (3.3) | 4 (2.5) | 1 (1.5) | 5 (4.3) | 4 (2.6) | 9 (3.3) | 13 (3.0) |
| | 英国 | 1 (1.1) | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 4 (1.5) | 5 (1.2) |

| Region | Country | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | | Overall Total (N=430) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) | |
| 東アジア | 全ての国 | 27 (29.7) | 53 (33.3) | 21 (32.3) | 36 (31.3) | 48 (30.8) | 89 (32.5) | 137 (31.9) |
| | 中国 | 2 (2.2) | 3 (1.9) | 2 (3.1) | 2 (1.7) | 4 (2.6) | 5 (1.8) | 9 (2.1) |
| | 日本 | 10 (11.0) | 21 (13.2) | 7 (10.8) | 12 (10.4) | 17 (10.9) | 33 (12.0) | 50 (11.6) |
| | 韓国 | 7 (7.7) | 17 (10.7) | 9 (13.8) | 13 (11.3) | 16 (10.3) | 30 (10.9) | 46 (10.7) |
| | 台湾 | 4 (4.4) | 8 (5.0) | 2 (3.1) | 8 (7.0) | 6 (3.8) | 16 (5.8) | 22 (5.1) |
| | タイ | 4 (4.4) | 4 (2.5) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 5 (3.2) | 5 (1.8) | 10 (2.3) |
| その他の地域 | 全ての国 | 10 (11.0) | 19 (11.9) | 6 (9.2) | 10 (8.7) | 16 (10.3) | 29 (10.6) | 45 (10.5) |
| | アルゼンチン | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 1 (0.4) | 4 (0.9) |
| | オーストラリア | 2 (2.2) | 7 (4.4) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 8 (2.9) | 11 (2.6) |
| | ブラジル | 2 (2.2) | 4 (2.5) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.3) | 6 (2.2) | 8 (1.9) |
| | イスラエル | 4 (4.4) | 8 (5.0) | 4 (6.2) | 6 (5.2) | 8 (5.1) | 14 (5.1) | 22 (5.1) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

One subject in the ≥40 to <50 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort received medication for the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort and hence is included in the <40 x 10$^9$/L baseline platelet count cohort in all safety analyses.

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

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.1.3.2.1

表 2.7.4-169　Group A-1：いずれかの群で 15%以上に投与された併用薬（310 試験及び 311 試験）ー安全性解析対象集団

| Therapeutic Class<br>Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| Subjects Who Took at Least One Medication | 91 (100) | 156 (98.1) | 65 (100) | 114 (99.1) | 156 (100) | 270 (98.5) |
| Antidiarrhoeals, intestinal antiinflammatory/antiinfec | 18 (19.8) | 30 (18.9) | 16 (24.6) | 15 (13.0) | 34 (21.8) | 45 (16.4) |
| Intestinal Antiinfectives | 12 (13.2) | 27 (17.0) | 10 (15.4) | 14 (12.2) | 22 (14.1) | 41 (15.0) |
| Rifaximin | 10 (11.0) | 26 (16.4) | 9 (13.8) | 12 (10.4) | 19 (12.2) | 38 (13.9) |
| Bile and liver therapy | 37 (40.7) | 67 (42.1) | 30 (46.2) | 51 (44.3) | 67 (42.9) | 118 (43.1) |
| Bile Therapy | 17 (18.7) | 40 (25.2) | 18 (27.7) | 27 (23.5) | 35 (22.4) | 67 (24.5) |
| Ursodeoxycholic acid | 16 (17.6) | 40 (25.2) | 18 (27.7) | 27 (23.5) | 34 (21.8) | 67 (24.5) |
| Liver Therapy, Lipotropics | 28 (30.8) | 51 (32.1) | 22 (33.8) | 37 (32.2) | 50 (32.1) | 88 (32.1) |
| Lactulose | 16 (17.6) | 26 (16.4) | 7 (10.8) | 16 (13.9) | 23 (14.7) | 42 (15.3) |
| Drugs for acid related disorders | 52 (57.1) | 96 (60.4) | 40 (61.5) | 66 (57.4) | 92 (59.0) | 162 (59.1) |
| Drugs for Peptic Ulcer and Gastro-Oesophageal Reflux Disease (GORD) | 51 (56.0) | 95 (59.7) | 40 (61.5) | 65 (56.5) | 91 (58.3) | 160 (58.4) |
| Omeprazole | 9 (9.9) | 38 (23.9) | 10 (15.4) | 21 (18.3) | 19 (12.2) | 59 (21.5) |
| Pantoprazole | 22 (24.2) | 23 (14.5) | 20 (30.8) | 18 (15.7) | 42 (26.9) | 41 (15.0) |
| Drugs for Constipation | 14 (15.4) | 22 (13.8) | 11 (16.9) | 20 (17.4) | 25 (16.0) | 42 (15.3) |
| Drugs for functional gastrointestinal disorders | 16 (17.6) | 35 (22.0) | 19 (29.2) | 26 (22.6) | 35 (22.4) | 61 (22.3) |
| Drugs used in diabetes | 27 (29.7) | 46 (28.9) | 16 (24.6) | 29 (25.2) | 43 (27.6) | 75 (27.4) |
| Blood Glucose Lowering Drugs, Excluding Insulin | 16 (17.6) | 30 (18.9) | 10 (15.4) | 16 (13.9) | 26 (16.7) | 46 (16.8) |
| Insulins and Analogues | 14 (15.4) | 31 (19.5) | 10 (15.4) | 17 (14.8) | 24 (15.4) | 48 (17.5) |
| Mineral supplements | 14 (15.4) | 24 (15.1) | 5 (7.7) | 16 (13.9) | 19 (12.2) | 40 (14.6) |
| Vitamins | 20 (22.0) | 50 (31.4) | 14 (21.5) | 29 (25.2) | 34 (21.8) | 79 (28.8) |

| Therapeutic Class<br>Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| Antibacterials for Systemic Use | 26 (28.6) | 51 (32.1) | 19 (29.2) | 35 (30.4) | 45 (28.8) | 86 (31.4) |
| Other Beta-Lactam Antibacterials | 11 (12.1) | 31 (19.5) | 10 (15.4) | 22 (19.1) | 21 (13.5) | 53 (19.3) |
| Antivirals for systemic use | 17 (18.7) | 27 (17.0) | 13 (20.0) | 21 (18.3) | 30 (19.2) | 48 (17.5) |
| Direct Acting Antivirals | 17 (18.7) | 27 (17.0) | 13 (20.0) | 21 (18.3) | 30 (19.2) | 48 (17.5) |
| Antianemic Preparations | 15 (16.5) | 33 (20.8) | 9 (13.8) | 25 (21.7) | 24 (15.4) | 58 (21.2) |
| Antihemorrhagics | 11 (12.1) | 13 (8.2) | 10 (15.4) | 10 (8.7) | 21 (13.5) | 23 (8.4) |
| Vitamin K and Other Hemostatics | 11 (12.1) | 11 (6.9) | 10 (15.4) | 9 (7.8) | 21 (13.5) | 20 (7.3) |
| Blood substitutes and perfusion solutions | 23 (25.3) | 47 (29.6) | 16 (24.6) | 34 (29.6) | 39 (25.0) | 81 (29.6) |
| IV Solution Additives | 9 (9.9) | 15 (9.4) | 8 (12.3) | 20 (17.4) | 17 (10.9) | 35 (12.8) |
| IV Solutions | 19 (20.9) | 37 (23.3) | 11 (16.9) | 21 (18.3) | 30 (19.2) | 58 (21.2) |
| Agents Acting on the Renin-Angiotensin System | 9 (9.9) | 16 (10.1) | 10 (15.4) | 14 (12.2) | 19 (12.2) | 30 (10.9) |
| Beta Blocking Agents | 46 (50.5) | 71 (44.7) | 27 (41.5) | 45 (39.1) | 73 (46.8) | 116 (42.3) |
| Propranolol | 34 (37.4) | 48 (30.2) | 15 (23.1) | 32 (27.8) | 49 (31.4) | 80 (29.2) |
| DIURETICS | 49 (53.8) | 85 (53.5) | 35 (53.8) | 72 (62.6) | 84 (53.8) | 157 (57.3) |
| High-Ceiling Diuretics | 35 (38.5) | 58 (36.5) | 27 (41.5) | 57 (49.6) | 62 (39.7) | 115 (42.0) |
| Furosemide | 32 (35.2) | 53 (33.3) | 26 (40.0) | 55 (47.8) | 58 (37.2) | 108 (39.4) |
| Potassium-Sparing Agents | 38 (41.8) | 70 (44.0) | 28 (43.1) | 63 (54.8) | 66 (42.3) | 133 (48.5) |
| Spironolactone | 36 (39.6) | 60 (37.7) | 26 (40.0) | 55 (47.8) | 62 (39.7) | 115 (42.0) |
| Analgesics | 44 (48.4) | 74 (46.5) | 29 (44.6) | 42 (36.5) | 73 (46.8) | 116 (42.3) |
| Opioids | 29 (31.9) | 54 (34.0) | 23 (35.4) | 33 (28.7) | 52 (33.3) | 87 (31.8) |
| Other Analgesics and Antipyretics | 27 (29.7) | 42 (26.4) | 16 (24.6) | 23 (20.0) | 43 (27.6) | 65 (23.7) |
| Paracetamol | 18 (19.8) | 34 (21.4) | 12 (18.5) | 15 (13.0) | 30 (19.2) | 49 (17.9) |

| Therapeutic Class<br>Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (PT) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60 mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40 mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| Anesthetics | 50 (54.9) | 97 (61.0) | 36 (55.4) | 61 (53.0) | 86 (55.1) | 158 (57.7) |
| Anesthetics, General | 28 (30.8) | 61 (38.4) | 17 (26.2) | 33 (28.7) | 45 (28.8) | 94 (34.3) |
| Fentanyl | 17 (18.7) | 35 (22.0) | 7 (10.8) | 19 (16.5) | 24 (15.4) | 54 (19.7) |
| Propofol | 15 (16.5) | 33 (20.8) | 11 (16.9) | 19 (16.5) | 26 (16.7) | 52 (19.0) |
| Anesthetics, Local | 22 (24.2) | 48 (30.2) | 21 (32.3) | 33 (28.7) | 43 (27.6) | 81 (29.6) |
| Lidocaine | 18 (19.8) | 42 (26.4) | 15 (23.1) | 28 (24.3) | 33 (21.2) | 70 (25.5) |
| Psycholeptics | 36 (39.6) | 76 (47.8) | 30 (46.2) | 44 (38.3) | 66 (42.3) | 120 (43.8) |
| Anxiolytics | 17 (18.7) | 26 (16.4) | 9 (13.8) | 13 (11.3) | 26 (16.7) | 39 (14.2) |
| Hypnotics and Sedatives | 20 (22.0) | 62 (39.0) | 19 (29.2) | 36 (31.3) | 39 (25.0) | 98 (35.8) |
| Midazolam | 20 (22.0) | 45 (28.3) | 18 (27.7) | 29 (25.2) | 38 (24.4) | 74 (27.0) |
| Antihistamines for Systemic Use | 15 (16.5) | 24 (15.1) | 9 (13.8) | 8 (7.0) | 24 (15.4) | 32 (11.7) |
| Corticosteroids for Systemic Use, Plain | 14 (15.4) | 14 (8.8) | 8 (12.3) | 10 (8.7) | 22 (14.1) | 24 (8.8) |
| X-Ray Contrast Media, Iodinated | 8 (8.8) | 29 (18.2) | 5 (7.7) | 11 (9.6) | 13 (8.3) | 40 (14.6) |

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

Subjects with 2 or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.

Concomitant medications include medications that either (1) started before first dose of study drug and were continuing at the time of first dose of study drug, or (2) started on or after first dose of study drug and up to 30 days after last dose of study drug.

In all safety analyses, subjects are reported in the Baseline platelet count cohort based on the actual medication received.

GORD = gastro-oesophageal reflux disease, IV = intravenous, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, WHO = World Health Organization.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 25

表 2.7.4-170　Group A-1：いずれかの群で 15%以上に投与された併用薬（310 試験及び 311 試験）ー安全性解析対象集団（外国人部分集団）

| Anatomical Class<br>Therapeutic Subclass<br>Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| Subjects who took at least one medication | 81 (100) | 135 (97.8) | 58 (100) | 102 (99.0) | 139 (100) | 237 (98.3) |
| Alimentary Tract And Metabolism | 67 (82.7) | 116 (84.1) | 50 (86.2) | 86 (83.5) | 117 (84.2) | 202 (83.8) |
| Antidiarrheals, Intestinal Antiinflammatory/Antiinfective Agents | 17 (21.0) | 29 (21.0) | 14 (24.1) | 14 (13.6) | 31 (22.3) | 43 (17.8) |
| Intestinal Antiinfectives | 11 (13.6) | 26 (18.8) | 9 (15.5) | 13 (12.6) | 20 (14.4) | 39 (16.2) |
| Rifaximin | 10 (12.3) | 26 (18.8) | 9 (15.5) | 12 (11.7) | 19 (13.7) | 38 (15.8) |
| Bile And Liver Therapy | 29 (35.8) | 49 (35.5) | 24 (41.4) | 41 (39.8) | 53 (38.1) | 90 (37.3) |
| Bile Therapy | 11 (13.6) | 22 (15.9) | 12 (20.7) | 18 (17.5) | 23 (16.5) | 40 (16.6) |
| Ursodeoxycholic Acid | 10 (12.3) | 22 (15.9) | 12 (20.7) | 18 (17.5) | 22 (15.8) | 40 (16.6) |
| Liver Therapy, Lipotropics | 22 (27.2) | 38 (27.5) | 18 (31.0) | 32 (31.1) | 40 (28.8) | 70 (29.0) |
| Lactulose | 15 (18.5) | 24 (17.4) | 6 (10.3) | 16 (15.5) | 21 (15.1) | 40 (16.6) |
| Drugs For Acid Related Disorders | 45 (55.6) | 79 (57.2) | 35 (60.3) | 55 (53.4) | 80 (57.6) | 134 (55.6) |
| Drugs For Peptic Ulcer And Gastro-Oesophageal Reflux Disease (Gord) | 45 (55.6) | 78 (56.5) | 35 (60.3) | 54 (52.4) | 80 (57.6) | 132 (54.8) |
| Omeprazole | 8 (9.9) | 34 (24.6) | 10 (17.2) | 20 (19.4) | 18 (12.9) | 54 (22.4) |
| Pantoprazole | 22 (27.2) | 23 (16.7) | 20 (34.5) | 18 (17.5) | 42 (30.2) | 41 (17.0) |
| Drugs For Functional Gastrointestinal Disorders | 13 (16.0) | 24 (17.4) | 16 (27.6) | 23 (22.3) | 29 (20.9) | 47 (19.5) |
| Propulsives | 8 (9.9) | 13 (9.4) | 7 (12.1) | 16 (15.5) | 15 (10.8) | 29 (12.0) |
| Drugs Used In Diabetes | 24 (29.6) | 39 (28.3) | 13 (22.4) | 28 (27.2) | 37 (26.6) | 67 (27.8) |
| Blood Glucose Lowering Drugs, Excl. Insulins | 13 (16.0) | 26 (18.8) | 7 (12.1) | 15 (14.6) | 20 (14.4) | 41 (17.0) |
| Insulins And Analogues | 14 (17.3) | 24 (17.4) | 8 (13.8) | 17 (16.5) | 22 (15.8) | 41 (17.0) |
| Mineral Supplements | 13 (16.0) | 24 (17.4) | 5 (8.6) | 16 (15.5) | 18 (12.9) | 40 (16.6) |
| Vitamins | 19 (23.5) | 47 (34.1) | 13 (22.4) | 29 (28.2) | 32 (23.0) | 76 (31.5) |

| Anatomical Class<br>Therapeutic Subclass<br>Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| Antiinfectives For Systemic Use | 34 (42.0) | 55 (39.9) | 23 (39.7) | 44 (42.7) | 57 (41.0) | 99 (41.1) |
| Antibacterials For Systemic Use | 18 (22.2) | 34 (24.6) | 14 (24.1) | 26 (25.2) | 32 (23.0) | 60 (24.9) |
| Antivirals For Systemic Use | 17 (21.0) | 26 (18.8) | 12 (20.7) | 20 (19.4) | 29 (20.9) | 46 (19.1) |
| Direct Acting Antivirals | 17 (21.0) | 26 (18.8) | 12 (20.7) | 20 (19.4) | 29 (20.9) | 46 (19.1) |
| Blood And Blood Forming Organs | 28 (34.6) | 61 (44.2) | 21 (36.2) | 43 (41.7) | 49 (35.3) | 104 (43.2) |
| Antianemic Preparations | 14 (17.3) | 30 (21.7) | 8 (13.8) | 24 (23.3) | 22 (15.8) | 54 (22.4) |
| Blood Substitutes And Perfusion Solutions | 13 (16.0) | 27 (19.6) | 11 (19.0) | 22 (21.4) | 24 (17.3) | 49 (20.3) |
| I.V. Solution Additives | 7 (8.6) | 11 (8.0) | 8 (13.8) | 16 (15.5) | 15 (10.8) | 27 (11.2) |
| Cardiovascular System | 66 (81.5) | 115 (83.3) | 45 (77.6) | 82 (79.6) | 111 (79.9) | 197 (81.7) |
| Agents Acting On The Renin-Angiotensin System | 6 (7.4) | 11 (8.0) | 9 (15.5) | 11 (10.7) | 15 (10.8) | 22 (9.1) |
| Beta Blocking Agents | 46 (56.8) | 70 (50.7) | 27 (46.6) | 45 (43.7) | 73 (52.5) | 115 (47.7) |
| Beta Blocking Agents | 46 (56.8) | 70 (50.7) | 27 (46.6) | 45 (43.7) | 73 (52.5) | 115 (47.7) |
| Propranolol | 34 (42.0) | 48 (34.8) | 15 (25.9) | 32 (31.1) | 49 (35.3) | 80 (33.2) |
| Diuretics | 46 (56.8) | 76 (55.1) | 30 (51.7) | 62 (60.2) | 76 (54.7) | 138 (57.3) |
| High-Ceiling Diuretics | 33 (40.7) | 53 (38.4) | 24 (41.4) | 48 (46.6) | 57 (41.0) | 101 (41.9) |
| Furosemide | 30 (37.0) | 48 (34.8) | 23 (39.7) | 46 (44.7) | 53 (38.1) | 94 (39.0) |
| Potassium-Sparing Agents | 36 (44.4) | 63 (45.7) | 24 (41.4) | 57 (55.3) | 60 (43.2) | 120 (49.8) |
| Spironolactone | 34 (42.0) | 53 (38.4) | 22 (37.9) | 49 (47.6) | 56 (40.3) | 102 (42.3) |
| Musculo-Skeletal System | 6 (7.4) | 16 (11.6) | 5 (8.6) | 19 (18.4) | 11 (7.9) | 35 (14.5) |

| Anatomical Class<br>Therapeutic Subclass<br>Pharmacological Subclass<br>WHO Drug Name (Preferred Term) | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| Nervous System | 58 (71.6) | 110 (79.7) | 45 (77.6) | 74 (71.8) | 103 (74.1) | 184 (76.3) |
| Analgesics | 35 (43.2) | 53 (38.4) | 25 (43.1) | 32 (31.1) | 60 (43.2) | 85 (35.3) |
| Opioids | 21 (25.9) | 35 (25.4) | 19 (32.8) | 23 (22.3) | 40 (28.8) | 58 (24.1) |
| Other Analgesics And Antipyretics | 24 (29.6) | 32 (23.2) | 14 (24.1) | 19 (18.4) | 38 (27.3) | 51 (21.2) |
| Paracetamol | 15 (18.5) | 24 (17.4) | 10 (17.2) | 11 (10.7) | 25 (18.0) | 35 (14.5) |
| Anesthetics | 40 (49.4) | 81 (58.7) | 31 (53.4) | 53 (51.5) | 71 (51.1) | 134 (55.6) |
| Anesthetics, General | 28 (34.6) | 60 (43.5) | 17 (29.3) | 33 (32.0) | 45 (32.4) | 93 (38.6) |
| Fentanyl | 17 (21.0) | 35 (25.4) | 7 (12.1) | 19 (18.4) | 24 (17.3) | 54 (22.4) |
| Propofol | 15 (18.5) | 32 (23.2) | 11 (19.0) | 19 (18.4) | 26 (18.7) | 51 (21.2) |
| Anesthetics, Local | 12 (14.8) | 32 (23.2) | 16 (27.6) | 25 (24.3) | 28 (20.1) | 57 (23.7) |
| Lidocaine | 9 (11.1) | 27 (19.6) | 11 (19.0) | 22 (21.4) | 20 (14.4) | 49 (20.3) |
| Psycholeptics | 27 (33.3) | 57 (41.3) | 24 (41.4) | 33 (32.0) | 51 (36.7) | 90 (37.3) |
| Hypnotics And Sedatives | 18 (22.2) | 49 (35.5) | 18 (31.0) | 28 (27.2) | 36 (25.9) | 77 (32.0) |
| Midazolam | 18 (22.2) | 41 (29.7) | 18 (31.0) | 24 (23.3) | 36 (25.9) | 65 (27.0) |
| Respiratory System | 22 (27.2) | 36 (26.1) | 11 (19.0) | 20 (19.4) | 33 (23.7) | 56 (23.2) |
| Antihistamines For Systemic Use | 13 (16.0) | 17 (12.3) | 8 (13.8) | 8 (7.8) | 21 (15.1) | 25 (10.4) |
| Antihistamines For Systemic Use | 13 (16.0) | 17 (12.3) | 8 (13.8) | 8 (7.8) | 21 (15.1) | 25 (10.4) |
| Systemic Hormonal Preparations, Excl. Sex Hormones And Insulins | 16 (19.8) | 22 (15.9) | 7 (12.1) | 18 (17.5) | 23 (16.5) | 40 (16.6) |
| Various | 5 (6.2) | 21 (15.2) | 7 (12.1) | 14 (13.6) | 12 (8.6) | 35 (14.5) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

Subjects with two or more medications within a class level and drug name are counted only once within that class level and drug name.

Concomitant medications include medications that either (1) started before first dose of study drug and were continuing at the time of first dose of study drug, or (2) started on or after first dose of study drug and up to 30 days after last dose of study drug.

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.1.4.1.1a

表 2.7.4-171　Group A-1：有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 53 (58.2) | 89 (56.0) | 33 (50.8) | 59 (51.3) | 86 (55.1) | 48 (54.0) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.1) | 6 (3.8) | 1 (1.5) | 4 (3.5) | 2 (1.3) | 10 (3.6) |
| 貧血 | 1 (1.1) | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 4 (1.5) |
| 凝血異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 播種性血管内凝固 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 白血球減少症 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 3 (1.1) |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| リンパ球減少症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 脾腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 心臓障害 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 徐脈 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 心室性期外収縮 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 睫毛重生 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | 60mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | 40mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 眼障害 | 0 | 4 (2.5) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 5 (1.8) |
| 結膜出血 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 眼部腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 眼部不快感 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力低下 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 26 (28.6) | 47 (29.6) | 16 (24.6) | 29 (25.2) | 42 (26.9) | 76 (27.7) |
| 腹部不快感 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| 腹部膨満 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 腹痛 | 6 (6.6) | 10 (6.3) | 4 (6.2) | 8 (7.0) | 10 (6.4) | 18 (6.6) |
| 下腹部痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 上腹部痛 | 5 (5.5) | 6 (3.8) | 3 (4.6) | 2 (1.7) | 8 (5.1) | 8 (2.9) |
| 腹部圧痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 肛門出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腹水 | 2 (2.2) | 3 (1.9) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.3) | 5 (1.8) |
| 慢性胃炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| セリアック病 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 便秘 | 3 (3.3) | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 0 | 4 (2.6) | 2 (0.7) |
| 下痢 | 4 (4.4) | 7 (4.4) | 2 (3.1) | 3 (2.6) | 6 (3.8) | 10 (3.6) |
| 腸憩室 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 消化不良 | 2 (2.2) | 0 | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 4 (2.6) | 1 (0.4) |
| 心窩部不快感 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃出血 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | 60mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | 40mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 胃静脈瘤 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃炎 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 3 (1.1) |
| びらん性胃炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 歯肉出血 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 歯肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 吐血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 痔出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 痔核 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 大腸ポリープ | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 悪心 | 7 (7.7) | 10 (6.3) | 4 (6.2) | 8 (7.0) | 11 (7.1) | 18 (6.6) |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 食道痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 口の錯感覚 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈圧亢進性腸症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈圧亢進性胃障害 | 1 (1.1) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.1) |
| 直腸炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 直腸ポリープ | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 口内炎 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 歯槽出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 歯痛 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| 食道静脈瘤 | 0 | 3 (1.9) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 5 (1.8) |
| 嘔吐 | 2 (2.2) | 2 (1.3) | 0 | 3 (2.6) | 2 (1.3) | 5 (1.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 20 (22.0) | 38 (23.9) | 11 (16.9) | 17 (14.8) | 31 (19.9) | 55 (20.1) |
| 無力症 | 2 (2.2) | 3 (1.9) | 1 (1.5) | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.1) |
| 胸部不快感 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.6) | 0 | 3 (1.1) |
| 疲労 | 4 (4.4) | 7 (4.4) | 1 (1.5) | 3 (2.6) | 5 (3.2) | 10 (3.6) |
| 熱感 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 多臓器機能不全症候群 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 末梢性浮腫 | 2 (2.2) | 5 (3.1) | 1 (1.5) | 4 (3.5) | 3 (1.9) | 9 (3.3) |
| 疼痛 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 先行疾患の改善 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 3 (4.6) | 0 | 3 (1.9) | 0 |
| 穿刺部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 発熱 | 8 (8.8) | 18 (11.3) | 6 (9.2) | 9 (7.8) | 14 (9.0) | 27 (9.9) |
| 温度変化不耐症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 口渇 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | 60mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | 40mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 3 (1.9) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 1 (0.6) | 5 (1.8) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 肝嚢胞 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 黄疸 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈圧亢進症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (8.8) | 5 (3.1) | 4 (6.2) | 11 (9.6) | 12 (7.7) | 16 (5.8) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 蜂巣炎 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.6) | 3 (1.1) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 丹毒 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| ウイルス性胃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 消化管感染 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (0.7) |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 鼻炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 上気道感染 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 尿路感染 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 3 (2.6) | 2 (1.3) | 4 (1.5) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 13 (14.3) | 16 (10.1) | 5 (7.7) | 3 (2.6) | 18 (11.5) | 19 (6.9) |
| アレルギー性輸血反応 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 胸部損傷 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 挫傷 | 1 (1.1) | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 4 (1.5) |
| 転倒 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 上腕骨骨折 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 低血圧性輸血副作用 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 切開部位痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 裂傷 | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 靭帯捻挫 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 処置後分泌物 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 処置後出血 | 3 (3.3) | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 0 | 4 (2.6) | 2 (0.7) |
| 処置による出血 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 処置による疼痛 | 2 (2.2) | 8 (5.0) | 0 | 0 | 2 (1.3) | 8 (2.9) |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 輸血反応 | 4 (4.4) | 0 | 2 (3.1) | 0 | 6 (3.8) | 0 |
| 臨床検査 | 7 (7.7) | 11 (6.9) | 2 (3.1) | 6 (5.2) | 9 (5.8) | 17 (6.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| アンモニア増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 血圧上昇 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 収縮期血圧上昇 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 尿中血陽性 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| C－反応性蛋白増加 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 心雑音 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 上部消化管内視鏡検査異常 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 好中球数減少 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 3 (2.6) | 0 | 5 (1.8) |
| 酸素飽和度低下 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 体重減少 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 代謝および栄養障害 | 7 (7.7) | 6 (3.8) | 1 (1.5) | 6 (5.2) | 8 (5.1) | 12 (4.4) |
| 食欲減退 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.7) | 2 (1.3) | 3 (1.1) |
| 糖尿病 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 電解質失調 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 高尿酸血症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.6) | 3 (1.1) |
| 低血糖 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 低カリウム血症 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | 60mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | 40mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 食欲亢進 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (4.4) | 11 (6.9) | 1 (1.5) | 6 (5.2) | 5 (3.2) | 17 (6.2) |
| 関節痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 背部痛 | 2 (2.2) | 4 (2.5) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 5 (1.8) |
| 骨痛 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 凧径部痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 出血性関節症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.6) | 0 | 3 (1.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 筋骨格痛 | 1 (1.1) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 3 (1.1) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 骨溶解 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 足底筋膜炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 肝細胞癌 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腸血管腫 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 13 (14.3) | 14 (8.8) | 5 (7.7) | 9 (7.8) | 18 (11.5) | 23 (8.4) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 浮動性めまい | 4 (4.4) | 5 (3.1) | 2 (3.1) | 2 (1.7) | 6 (3.8) | 7 (2.6) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 脳症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 頭痛 | 7 (7.7) | 7 (4.4) | 3 (4.6) | 8 (7.0) | 10 (6.4) | 15 (5.5) |
| 肝性脳症 | 3 (3.3) | 3 (1.9) | 0 | 0 | 3 (1.9) | 3 (1.1) |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 嗜眠 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=91)<br>n (%) | 60mg<br>(N=159)<br>n (%) | Placebo<br>(N=65)<br>n (%) | 40mg<br>(N=115)<br>n (%) | Placebo<br>(N=156)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=274)<br>n (%) |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 失神 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 精神障害 | 0 | 5 (3.1) | 0 | 5 (4.3) | 0 | 10 (3.6) |
| 譫妄 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 妄想 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (0.7) |
| 不眠症 | 0 | 3 (1.9) | 0 | 2 (1.7) | 0 | 5 (1.8) |
| 易刺激性 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | (3.1) | 4 (3.5) | 3 (1.9) | 6 (2.2) |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 高窒素血症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血尿 | 0 | 0 | 2 (3.1) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 尿管結石症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 尿閉 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (9.9) | 7 (4.4) | 1 (1.5) | 10 (8.7) | 10 (6.4) | 17 (6.2) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 気管支痙攣 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 咳嗽 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 3 (2.6) | 1 (0.6) | 4 (1.5) |
| 発声障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 2 (0.7) |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 3 (2.6) | 0 | 4 (1.5) |
| 鼻出血 | 4 (4.4) | 3 (1.9) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 5 (3.2) | 5 (1.8) |
| 低酸素症 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 喉頭痙攣 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 下気道うっ血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 2 (0.7) |
| 胸水 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 湿性咳嗽 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (4.4) | 8 (5.0) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 5 (3.2) | 10 (3.6) |
| 皮膚炎 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 0 | 2 (1.3) | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 湿疹 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 紅斑 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 点状出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| そう痒症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 紫斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 全身性皮疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚灼熱感 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血管障害 | 2 (2.2) | 4 (2.5) | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 5 (1.8) |
| ほてり | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高血圧 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| 低血圧 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

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

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

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

In all safety analyses, subjects were reported in the Baseline platelet count cohort based on the actual study drug received.
MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, SOC = system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.6.1

表 2.7.4-172　Group A-1：有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 47 (58.0) | 73 (52.9) | 27 (46.6) | 50 (48.5) | 74 (53.2) | 123 (51.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (1.2) | 6 (4.3) | 0 | 4 (3.9) | 1 (0.7) | 10 (4.1) |
| 貧血 | 1 (1.2) | 3 (2.2) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 4 (1.7) |
| 凝血異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 白血球減少症 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 3 (1.2) |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| リンパ球減少症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 好中球減少症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 脾腫 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 急性心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 心房細動 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 睫毛重生 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 眼障害 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 3 (1.2) |
| 眼部腫脹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 眼部不快感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力低下 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 23 (28.4) | 37 (26.8) | 13 (22.4) | 27 (26.2) | 36 (25.9) | 64 (26.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 腹部膨満 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 2 (0.8) |
| 腹痛 | 5 (6.2) | 9 (6.5) | 3 (5.2) | 8 (7.8) | 8 (5.8) | 17 (7.1) |
| 下腹部痛 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 上腹部痛 | 5 (6.2) | 5 (3.6) | 3 (5.2) | 1 (1.0) | 8 (5.8) | 6 (2.5) |
| 腹部圧痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 肛門出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腹水 | 2 (2.5) | 3 (2.2) | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 4 (1.7) |
| 慢性胃炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| セリアック病 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 便秘 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 下痢 | 4 (4.9) | 4 (2.9) | 2 (3.4) | 3 (2.9) | 6 (4.3) | 7 (2.9) |
| 腸憩室 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 消化不良 | 2 (2.5) | 0 | 2 (3.4) | 1 (1.0) | 4 (2.9) | 1 (0.4) |
| 心窩部不快感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃出血 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 胃潰瘍 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 胃静脈瘤 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃炎 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 3 (1.2) |
| びらん性胃炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 歯肉出血 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 2 (0.8) |
| 吐血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 痔核 | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (0.8) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 大腸ポリープ | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 悪心 | 7 (8.6) | 7 (5.1) | 2 (3.4) | 7 (6.8) | 9 (6.5) | 14 (5.8) |
| 嚥下痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 食道出血 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 食道痛 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 食道静脈瘤出血 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 口の錯感覚 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈圧亢進性腸症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈圧亢進性胃障害 | 1 (1.2) | 3 (2.2) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.2) |
| 直腸炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 直腸ポリープ | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 口内炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 歯槽出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 歯痛 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 2 (0.8) |
| 食道静脈瘤 | 0 | 3 (2.2) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 5 (2.1) |
| 嘔吐 | 2 (2.5) | 2 (1.4) | 0 | 3 (2.9) | 2 (1.4) | 5 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 18 (22.2) | 28 (20.3) | 8 (13.8) | 12 (11.7) | 26 (18.7) | 40 (16.6) |
| 無力症 | 2 (2.5) | 3 (2.2) | 1 (1.7) | 0 | 3 (2.2) | 3 (1.2) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9) | 0 | 2 (0.8) |
| 疲労 | 4 (4.9) | 7 (5.1) | 1 (1.7) | 2 (1.9) | 5 (3.6) | 9 (3.7) |
| 熱感 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 多臓器機能不全症候群 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 末梢性浮腫 | 2 (2.5) | 4 (2.9) | 1 (1.7) | 3 (2.9) | 3 (2.2) | 7 (2.9) |
| 疼痛 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 先行疾患の改善 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 発熱 | 6 (7.4) | 9 (6.5) | 4 (6.9) | 6 (5.8) | 10 (7.2) | 15 (6.2) |
| 温度変化不耐症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 口渇 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) | 0 |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 2 (1.9) | 1 (0.7) | 4 (1.7) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 肝嚢胞 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高ビリルビン血症 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 門脈圧亢進症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 8 (9.9) | 5 (3.6) | 4 (6.9) | 10 (9.7) | 12 (8.6) | 15 (6.2) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 蜂巣炎 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.9) | 1 (0.7) | 3 (1.2) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 丹毒 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| ウイルス性胃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 2 (3.4) | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 1 (0.4) |
| 消化管感染 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.9) | 0 | 2 (0.8) |
| 口腔ヘルペス | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 肺炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 鼻炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 上気道感染 | 2 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.4) |
| 尿路感染 | 2 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.9) | 2 (1.4) | 3 (1.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 10 (12.3) | 15 (10.9) | 2 (3.4) | 3 (2.9) | 12 (8.6) | 18 (7.5) |
| アレルギー性輸血反応 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 挫傷 | 1 (1.2) | 3 (2.2) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 4 (1.7) |
| 転倒 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 上腕骨骨折 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 切開部位痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 裂傷 | 0 | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 処置後分泌物 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 処置後出血 | 3 (3.7) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 0 | 4 (2.9) | 2 (0.8) |
| 処置による出血 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 処置による疼痛 | 2 (2.5) | 7 (5.1) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 7 (2.9) |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 輸血反応 | 3 (3.7) | 0 | 0 | 0 | 3 (2.2) | 0 |
| 臨床検査 | 6 (7.4) | 8 (5.8) | 2 (3.4) | 3 (2.9) | 8 (5.8) | 11 (4.6) |
| アンモニア増加 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 収縮期血圧上昇 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 心雑音 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 上部消化管内視鏡検査異常 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 好中球数減少 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 3 (1.2) |
| 酸素飽和度低下 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.2) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) | 0 |
| 体重減少 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 代謝および栄養障害 | 5 (6.2) | 5 (3.6) | 1 (1.7) | 5 (4.9) | 6 (4.3) | 10 (4.1) |
| 食欲減退 | 2 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.9) | 2 (1.4) | 3 (1.2) |
| 糖尿病 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 電解質失調 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高カリウム血症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 高尿酸血症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 低血糖 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 低カリウム血症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 低リン酸血症 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (3.7) | 9 (6.5) | 1 (1.7) | 4 (3.9) | 4 (2.9) | 13 (5.4) |
| 関節痛 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 背部痛 | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) | 2 (0.8) |
| 骨痛 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 尺骨部痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 出血性関節症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 3 (2.9) | 0 | 3 (1.2) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 筋骨格痛 | 1 (1.2) | 3 (2.2) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.2) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 骨溶解 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 足底筋膜炎 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 肝細胞癌 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腸血管腫 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 12 (14.8) | 13 (9.4) | 4 (6.9) | 8 (7.8) | 16 (11.5) | 21 (8.7) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 浮動性めまい | 4 (4.9) | 5 (3.6) | 2 (3.4) | 2 (1.9) | 6 (4.3) | 7 (2.9) |
| 脳症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 頭痛 | 7 (8.6) | 7 (5.1) | 3 (5.2) | 7 (6.8) | 10 (7.2) | 14 (5.8) |
| 肝性脳症 | 2 (2.5) | 3 (2.2) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 3 (1.2) |
| 嗜眠 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 失神 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 振戦 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 精神障害 | 0 | 3 (2.2) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 4 (1.7) |
| 妄想 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| うつ病 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 不眠症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 易刺激性 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 0 | 4 (3.9) | 1 (0.7) | 6 (2.5) |
| 急性腎障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 高窒素血症 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 尿管結石症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 尿閉 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 9 (11.1) | 6 (4.3) | 0 | 8 (7.8) | 9 (6.5) | 14 (5.8) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 気管支痙攣 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 咳嗽 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 3 (2.9) | 1 (0.7) | 4 (1.7) |
| 発声障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 呼吸困難 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 3 (2.9) | 0 | 4 (1.7) |
| 鼻出血 | 4 (4.9) | 3 (2.2) | 0 | 1 (1.0) | 4 (2.9) | 4 (1.7) |
| 喉頭痙攣 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 下気道うっ血 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 口腔咽頭痛 | 2 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 2 (0.8) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 湿性咳嗽 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (2.5) | 7 (5.1) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 3 (2.2) | 8 (3.3) |
| 皮膚炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 紅斑 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 点状出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| そう痒症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 全身性皮疹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | **Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L** | | **High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L** | | **Combined Treatment Group Totals** | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚灼熱感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 血管障害 | 0 | 4 (2.9) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 5 (2.1) |
| ほてり | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 高血圧 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.8) |
| 低血圧 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L **High Baseline Platelet Count Cohort** received 60 mg avatrombopag and hence was included in the <40×10⁹/L **Low Baseline Platelet Count Cohort** in all safety analyses.

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

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

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

MedDRA Version 19.1.

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

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.6.1a

表 2.7.4-173　Group A-1：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 16 (17.6) | 18 (11.3) | 4 (6.2) | 8 (7.0) | 20 (12.8) | 26 (9.5) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 貧血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 眼障害 | 0 | 3 (1.9) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 4 (1.5) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 眼部腫脹 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 眼部不快感 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力低下 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 6 (6.6) | 8 (5.0) | 4 (6.2) | 3 (2.6) | 10 (6.4) | 11 (4.0) |
| 腹痛 | 2 (2.2) | 0 | 1 (1.5) | 0 | 3 (1.9) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (1.1) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 下痢 | 2 (2.2) | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 3 (1.9) | 2 (0.7) |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 悪心 | 2 (2.2) | 3 (1.9) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 3 (1.9) | 5 (1.8) |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 口内炎 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (4.4) | 5 (3.1) | 2 (3.1) | 3 (2.6) | 6 (3.8) | 8 (2.9) |
| 無力症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 疲労 | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 2 (1.7) | 2 (1.3) | 4 (1.5) |
| 熱感 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 疼痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 発熱 | 0 | 1 (0.6) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 2 (0.7) |
| 口渇 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 食欲減退 | 2 (2.2) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 4 (2.5) | 0 | 1 (0.9) | 0 | 5 (1.8) |
| 背部痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 骨痛 | 0 | 2 (1.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.7) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 7 (7.7) | 4 (2.5) | 2 (3.1) | 2 (1.7) | 9 (5.8) | 6 (2.2) |
| 浮動性めまい | 1 (1.1) | 2 (1.3) | 1 (1.5) | 1 (0.9) | 2 (1.3) | 3 (1.1) |
| 頭痛 | 5 (5.5) | 3 (1.9) | 2 (3.1) | 2 (1.7) | 7 (4.5) | 5 (1.8) |
| 嗜眠 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 妄想 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.9) | 1 (0.6) | 1 (0.4) |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 紅斑 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血管障害 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| ほてり | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.7.1

表 2.7.4-174　Group A-1：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（310 試験及び 311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort<br><40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort<br>≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo<br>(N=81)<br>n (%) | Avatrombopag 60mg<br>(N=138)<br>n (%) | Placebo<br>(N=58)<br>n (%) | Avatrombopag 40mg<br>(N=103)<br>n (%) | Placebo<br>(N=139)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=241)<br>n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 16 (19.8) | 16 (11.6) | 3 (5.2) | 7 (6.8) | 19 (13.7) | 23 (9.5) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 貧血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 眼障害 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 3 (1.2) |
| 眼部腫脹 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 眼部不快感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力低下 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 胃腸障害 | 6 (7.4) | 7 (5.1) | 3 (5.2) | 3 (2.9) | 9 (6.5) | 10 (4.1) |
| 腹痛 | 2 (2.5) | 0 | 1 (1.7) | 0 | 3 (2.2) | 0 |
| 上腹部痛 | 1 (1.2) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.4) |
| 下痢 | 2 (2.5) | 1 (0.7) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 3 (2.2) | 2 (0.8) |
| 口内乾燥 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 悪心 | 2 (2.5) | 3 (2.2) | 1 (1.7) | 2 (1.9) | 3 (2.2) | 5 (2.1) |
| 直腸出血 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (4.9) | 4 (2.9) | 2 (3.4) | 2 (1.9) | 6 (4.3) | 6 (2.5) |
| 無力症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 疲労 | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 3 (1.2) |
| 熱感 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 疼痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 口渇 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 蜂巣炎 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 臨床検査 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 2 (2.5) | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 1 (0.4) |
| 食欲減退 | 2 (2.5) | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 1 (0.4) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 4 (2.9) | 0 | 1 (1.0) | 0 | 5 (2.1) |
| 背部痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 骨痛 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.8) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 筋骨格痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 神経系障害 | 7 (8.6) | 4 (2.9) | 2 (3.4) | 2 (1.9) | 9 (6.5) | 6 (2.5) |
| 浮動性めまい | 1 (1.2) | 2 (1.4) | 1 (1.7) | 1 (1.0) | 2 (1.4) | 3 (1.2) |
| 頭痛 | 5 (6.2) | 3 (2.2) | 2 (3.4) | 2 (1.9) | 7 (5.0) | 5 (2.1) |
| 嗜眠 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |
| 精神障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 妄想 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.7) | 1 (0.4) |
| 発声障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.4) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (1.2) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10$^9$/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10$^9$/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=81) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=138) n (%) | Placebo (N=58) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=103) n (%) | Placebo (N=139) n (%) | Avatrombopag (N=241) n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 紅斑 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| 血管障害 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |
| ほてり | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

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

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.7.1a

表 2.7.4-175　Group A-1：ランダム割付けから待機的処置実施の 7 日後までに出血イベント（WHO 出血 Grade2～4）を発現した被験者の一覧（310 試験及び 311 試験）－最大の解析対象集団

| 試験番号 | 施設番号 | 被験者識別番号、年齢（歳）、性別、人種 | 出血イベント（基本語） | 発現日（Day） | 消失日（Day） | 待機的処置実施日（Day） | 血小板輸血実施日（Day） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ベースラインの血小板数が高いコホート： 対応するプラセボ 40 mg | | | | | | | |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、5[redacted]、M、K | 食道出血 | 11 | 11 | 11 | 11 |
| E5501-G000-311 | [redacted] | [redacted]、5[redacted]、M、W | 処置後出血 | 11 | 12 | 11 | 11 |
| E5501-G000-311 | [redacted] | [redacted]、6[redacted]、F、J | 鼻出血 | 14 | 18 | 11 | 14 |
| E5501-G000-311 | [redacted] | [redacted]、6[redacted]、F、J | 穿刺部位出血 | 14 | 18 | 11 | 14 |
| ベースラインの血小板数が低いコホート： 対応するプラセボ 60 mg | | | | | | | |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、6[redacted]、F、OA | 胃出血 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、6[redacted]、F、W | 処置後出血 | 14 | 15 | 13 | なし |
| ベースラインの血小板数が高いコホート： アバトロンボパグ 40 mg | | | | | | | |
| E5501-G000-311 | [redacted] | [redacted]、4[redacted]、M、W | 歯肉出血 | 5 | 16 | 10 | 17 |
| 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 | | | | | | | |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]6[redacted], M, W | 裂傷 | 15 | 35 | 10 | 10 |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、4[redacted]、F、W | 鼻出血 | 3 | 3 | 12 | 12 |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、5[redacted]、M、W | 直腸出血 | 3 | 継続中 | 13 | なし |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、4[redacted]、M、W | 歯槽出血 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| E5501-G000-310 | [redacted] | [redacted]、5[redacted]、F、W | 静脈瘤破裂 | 2 | 2 | 11 | なし |
| E5501-G000-311 | [redacted] | [redacted][a]、5[redacted]、M、W | 吐血 | 12 | 12 | 12 | なし |

Age was age at Informed Consent.
MedDRA Version 19.1.
F = Female; J = Japanese, K = Korean, M = male, OA = Other Asian, W = White, WHO = world health organization, yr = year.
a) This subject received glypressin for haematemesis on [redacted] 20[redacted] and [redacted] 20[redacted] (Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Listing 16.2.4.4).
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 36

表 2.7.4-176　Group A-1：血小板数の要約（カテゴリー別／Visit 別）（310 試験及び 311 試験）

| Visit<br>Platelet Count Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10^9/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10^9/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| ベースライン | | | | | | |
| n | 91 | 159 | 65 | 115 | 156 | 274 |
| <=50 x 10^9/L | 91 (100) | 159 (100) | 65 (100) | 115 (100) | 156 (100) | 274 (100) |
| >50 - 150 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >150 - 200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Day 4 | | | | | | |
| n | 89 | 152 | 64 | 112 | 153 | 264 |
| <=50 x 10^9/L | 86 (96.6) | 141 (92.8) | 44 (68.8) | 69 (61.6) | 130 (85.0) | 210 (79.5) |
| >50 - 150 x 10^9/L | 3 (3.4) | 11 (7.2) | 20 (31.3) | 42 (37.5) | 23 (15.0) | 53 (20.1) |
| >150 - 200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 処置実施日 | | | | | | |
| n | 82 | 148 | 61 | 111 | 143 | 259 |
| <=50 x 10^9/L | 79 (96.3) | 38 (25.7) | 43 (70.5) | 7 (6.3) | 122 (85.3) | 45 (17.4) |
| >50 - 150 x 10^9/L | 3 (3.7) | 108 (73.0) | 18 (29.5) | 101 (91.0) | 21 (14.7) | 209 (80.7) |
| >150 - 200 x 10^9/L | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (1.8) | 0 | 4 (1.5) |
| >200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 1 (0.9) | 0 | 1 (0.4) |
| 処置後 7 日 | | | | | | |
| n | 68 | 144 | 60 | 107 | 128 | 251 |
| <=50 x 10^9/L | 57 (83.8) | 81 (56.3) | 37 (61.7) | 30 (28.0) | 94 (73.4) | 111 (44.2) |
| >50 - 150 x 10^9/L | 11 (16.2) | 61 (42.4) | 23 (38.3) | 75 (70.1) | 34 (26.6) | 136 (54.2) |
| >150 - 200 x 10^9/L | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (1.9) | 0 | 3 (1.2) |
| >200 x 10^9/L | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.4) |

| Visit<br>Platelet Count Category | Low Baseline Platelet Count Cohort <40×10⁹/L | | High Baseline Platelet Count Cohort ≥40 to <50×10⁹/L | | Combined Treatment Group Totals | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Placebo (N=91) n (%) | Avatrombopag 60mg (N=159) n (%) | Placebo (N=65) n (%) | Avatrombopag 40mg (N=115) n (%) | Placebo (N=156) n (%) | Avatrombopag (N=274) n (%) |
| 追跡調査 | | | | | | |
| n | 80 | 152 | 62 | 106 | 142 | 258 |
| <=50 x 10^9/L | 69 (86.3) | 139 (91.4) | 44 (71.0) | 75 (70.8) | 113 (79.6) | 214 (82.9) |
| >50 - 150 x 10^9/L | 11 (13.8) | 13 (8.6) | 18 (29.0) | 31 (29.2) | 29 (20.4) | 44 (17.1) |
| >150 - 200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| >200 x 10^9/L | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

In all safety analysis, subjects are reported in the baseline platelet count cohort based on actual medication received.

One subject in the ≥40 to <50×10⁹/L **High Baseline Platelet Count Cohort** received 60 mg avatrombopag and hence was included in the <40×10⁹/L **Low Baseline Platelet Count Cohort** in all safety analyses.

Percentages are based on the number of subjects with data at each visit.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.5.4.1.2

(5)　Group A-2

表 2.7.4-177　Group A-2：被験者の分布（地域・国別）－安全性解析対象集団

| Region | Country | Placebo (N=204) n (%) | Avatrombopag 1-140 mg Total Dose (N=67) n (%) | Avatrombopag 141-203 mg Total Dose (N=142) n (%) | Avatrombopag 204-346 mg Total Dose (N=169) n (%) | Avatrombopag >=347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Avatrombopag Total (N=395) n (%) | Combined Total (N=599) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 全地域 | 全ての国 | 204 (100) | 67 (100) | 142 (100) | 169 (100) | 17 (100) | 395 (100) | 599 (100) |
| 北米 | 全ての国 | 75 (36.8) | 60 (89.6) | 42 (29.6) | 40 (23.7) | 17 (100) | 159 (40.3) | 234 (39.1) |
| | カナダ | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) | 5 (0.8) |
| | メキシコ | 7 (3.4) | 0 | 6 (4.2) | 3 (1.8) | 0 | 9 (2.3) | 16 (2.7) |
| | 米国 | 65 (31.9) | 60 (89.6) | 35 (24.6) | 36 (21.3) | 17 (100) | 148 (37.5) | 213 (35.6) |
| 欧州 | 全ての国 | 54 (26.5) | 0 | 43 (30.3) | 47 (27.8) | 0 | 90 (22.8) | 144 (24.0) |
| | オーストリア | 0 | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 3 (0.8) | 3 (0.5) |
| | ベルギー | 2 (1.0) | 0 | 5 (3.5) | 2 (1.2) | 0 | 7 (1.8) | 9 (1.5) |
| | チェコ共和国 | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.8) | 0 | 4 (1.0) | 6 (1.0) |
| | フランス | 4 (2.0) | 0 | 3 (2.1) | 7 (4.1) | 0 | 10 (2.5) | 14 (2.3) |
| | ドイツ | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.7) | 5 (3.0) | 0 | 6 (1.5) | 9 (1.5) |
| | ハンガリー | 5 (2.5) | 0 | 4 (2.8) | 2 (1.2) | 0 | 6 (1.5) | 11 (1.8) |
| | イタリア | 13 (6.4) | 0 | 11 (7.7) | 10 (5.9) | 0 | 21 (5.3) | 34 (5.7) |
| | ポーランド | 6 (2.9) | 0 | 4 (2.8) | 3 (1.8) | 0 | 7 (1.8) | 13 (2.2) |
| | ポルトガル | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) | 5 (0.8) |
| | ルーマニア | 8 (3.9) | 0 | 3 (2.1) | 2 (1.2) | 0 | 5 (1.3) | 13 (2.2) |
| | ロシア連邦 | 3 (1.5) | 0 | 4 (2.8) | 2 (1.2) | 0 | 6 (1.5) | 9 (1.5) |
| | スペイン | 4 (2.0) | 0 | 5 (3.5) | 4 (2.4) | 0 | 9 (2.3) | 13 (2.2) |
| | 英国 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 3 (1.8) | 0 | 4 (1.0) | 5 (0.8) |

| Region | Country | Placebo (N=204) n (%) | Avatrombopag 1-140 mg Total Dose (N=67) n (%) | Avatrombopag 141-203 mg Total Dose (N=142) n (%) | Avatrombopag 204-346 mg Total Dose (N=169) n (%) | Avatrombopag >=347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Avatrombopag Total (N=395) n (%) | Combined Total (N=599) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 東アジア | 全ての国 | 59 (28.9) | 7 (10.4) | 47 (33.1) | 63 (37.3) | 0 | 117 (29.6) | 176 (29.4) |
| | 中国 | 4 (2.0) | 0 | 2 (1.4) | 3 (1.8) | 0 | 5 (1.3) | 9 (1.5) |
| | 日本 | 28 (13.7) | 7 (10.4) | 23 (16.2) | 31 (18.3) | 0 | 61 (15.4) | 89 (14.9) |
| | 韓国 | 16 (7.8) | 0 | 13 (9.2) | 17 (10.1) | 0 | 30 (7.6) | 46 (7.7) |
| | 台湾 | 6 (2.9) | 0 | 8 (5.6) | 8 (4.7) | 0 | 16 (4.1) | 22 (3.7) |
| | タイ | 5 (2.5) | 0 | 1 (0.7) | 4 (2.4) | 0 | 5 (1.3) | 10 (1.7) |
| その他の地域 | 全ての国 | 16 (7.8) | 0 | 10 (7.0) | 19 (11.2) | 0 | 29 (7.3) | 45 (7.5) |
| | アルゼンチン | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.7) |
| | オーストラリア | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.7) | 7 (4.1) | 0 | 8 (2.0) | 11 (1.8) |
| | ブラジル | 2 (1.0) | 0 | 2 (1.4) | 4 (2.4) | 0 | 6 (1.5) | 8 (1.3) |
| | イスラエル | 8 (3.9) | 0 | 6 (4.2) | 8 (4.7) | 0 | 14 (3.5) | 22 (3.7) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.1.3.2.2

表 2.7.4-178　Group A-2：有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 122 (59.8) | 56 (83.6) | 80 (56.3) | 92 (54.4) | 13 (76.5) | 241 (61.0) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (2.0) | 3 (4.5) | 5 (3.5) | 6 (3.6) | 1 (5.9) | 15 (3.8) |
| 貧血 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (1.8) | 1 (5.9) | 6 (1.5) |
| 凝血異常 | 0 | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 播種性血管内凝固 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 0 | 3 (0.8) |
| リンパ節症 | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 脾腫 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 心臓障害 | 5 (2.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 3 (17.6) | 6 (1.5) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大動脈弁硬化症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 徐脈 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心拡大 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 左房拡大 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺動脈弁閉鎖不全症 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 右房拡大 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 三尖弁閉鎖不全症 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心室性期外収縮 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 動静脈奇形 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 睫毛重生 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸管動静脈奇形 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 耳痛 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 回転性めまい | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 甲状腺腫瘤 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 眼障害 | 0 | 3 (4.5) | 1 (0.7) | 4 (2.4) | 0 | 8 (2.0) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 3 (0.8) |
| 結膜充血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 胃腸障害 | 64 (31.4) | 42 (62.7) | 41 (28.9) | 49 (29.0) | 8 (47.1) | 140 (35.4) |
| 腹部不快感 | 3 (1.5) | 3 (4.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.3) |
| 腹部膨満 | 2 (1.0) | 2 (3.0) | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.3) |
| 腹痛 | 14 (6.9) | 3 (4.5) | 9 (6.3) | 10 (5.9) | 0 | 22 (5.6) |
| 下腹部痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 8 (3.9) | 4 (6.0) | 3 (2.1) | 6 (3.6) | 1 (5.9) | 14 (3.5) |
| 腹部圧痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門皮膚垂 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 腹水 | 6 (2.9) | 2 (3.0) | 3 (2.1) | 3 (1.8) | 1 (5.9) | 9 (2.3) |
| 慢性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| セリアック病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 便秘 | 5 (2.5) | 2 (3.0) | 3 (2.1) | 2 (1.2) | 0 | 7 (1.8) |
| 下痢 | 9 (4.4) | 6 (9.0) | 4 (2.8) | 8 (4.7) | 1 (5.9) | 19 (4.8) |
| 腸憩室 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 十二指腸炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 5 (2.5) | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 0 | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 嚥下障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| びらん性十二指腸炎 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 変色便 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 排便回数増加 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃出血 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 胃ポリープ | 0 | 3 (4.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 胃潰瘍 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃静脈瘤 | 1 (0.5) | 3 (4.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 5 (1.3) |
| 胃炎 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 1 (5.9) | 5 (1.3) |
| びらん性胃炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 歯肉出血 | 4 (2.0) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 吐血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血便排泄 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痔出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 痔核 | 2 (1.0) | 2 (3.0) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 4 (1.0) |
| 裂孔ヘルニア | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 4 (1.0) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腸閉塞 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腸管ポリープ | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 大腸ポリープ | 2 (1.0) | 3 (4.5) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 悪心 | 16 (7.8) | 8 (11.9) | 10 (7.0) | 11 (6.5) | 2 (11.8) | 31 (7.8) |
| 嚥下痛 | 0 | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 食道出血 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道腫瘤 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食道痛 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道狭窄 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道静脈瘤出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 膵炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 門脈圧亢進性腸症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 門脈圧亢進性胃障害 | 3 (1.5) | 7 (10.4) | 2 (1.4) | 3 (1.8) | 0 | 12 (3.0) |
| 肛門周囲痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 直腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 直腸出血 | 0 | 3 (4.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 直腸ポリープ | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 胃腫瘤 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 口内炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 歯槽出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 歯痛 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 臍ヘルニア | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道静脈瘤 | 1 (0.5) | 5 (7.5) | 4 (2.8) | 3 (1.8) | 0 | 12 (3.0) |
| 嘔吐 | 3 (1.5) | 2 (3.0) | 5 (3.5) | 2 (1.2) | 3 (17.6) | 12 (3.0) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 41 (20.1) | 13 (19.4) | 20 (14.1) | 39 (23.1) | 4 (23.5) | 76 (19.2) |
| 無力症 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 3 (1.8) | 0 | 3 (0.8) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 悪寒 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 3 (2.1) | 0 | 0 | 5 (1.3) |
| 疲労 | 10 (4.9) | 8 (11.9) | 4 (2.8) | 7 (4.1) | 0 | 19 (4.8) |
| 熱感 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘルニア痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高熱 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 注射部位反応 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 局所腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 限局性浮腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 末梢性浮腫 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 5 (3.5) | 5 (3.0) | 2 (11.8) | 13 (3.3) |
| 疼痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 3 (0.8) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 先行疾患の改善 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 穿刺部位出血 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 穿刺部位疼痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 発熱 | 19 (9.3) | 1 (1.5) | 9 (6.3) | 18 (10.7) | 2 (11.8) | 30 (7.6) |
| 不活発 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 温度変化不耐症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 口渇 | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 血管穿刺部位血腫 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 肝胆道系障害 | 2 (1.0) | 4 (6.0) | 2 (1.4) | 3 (1.8) | 2 (11.8) | 11 (2.8) |
| 胆石症 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝性口臭 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 黄疸 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 肝障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 黄疸眼 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 門脈圧亢進症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 (9.8) | 14 (20.9) | 13 (9.2) | 6 (3.6) | 4 (23.5) | 37 (9.4) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 気管支炎 | 0 | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 蜂巣炎 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 丹毒 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ウイルス性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃腸炎 | 2 (1.0) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化管感染 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| ヘリコバクター感染 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| インフルエンザ | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 2 (11.8) | 6 (1.5) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 口腔ヘルペス | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 鼻炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 副鼻腔炎 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上気道感染 | 3 (1.5) | 3 (4.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 尿路感染 | 3 (1.5) | 0 | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 創部膿瘍 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 23 (11.3) | 8 (11.9) | 10 (7.0) | 17 (10.1) | 3 (17.6) | 38 (9.6) |
| アレルギー性輸血反応 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胸部損傷 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鎖骨骨折 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 挫傷 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 3 (1.8) | 0 | 5 (1.3) |
| 転倒 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上腕骨骨折 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧性輸血副作用 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 切開部位痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 企図的過量投与 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 虹彩損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 裂傷 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 靭帯捻挫 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 塞栓術後症候群 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 処置後合併症 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 4 (1.0) |
| 処置後分泌物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 処置後出血 | 4 (2.0) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 処置による出血 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 処置による疼痛 | 4 (2.0) | 3 (4.5) | 2 (1.4) | 8 (4.7) | 2 (11.8) | 15 (3.8) |
| 引っかき傷 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 漿液腫 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 熱傷 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 輸血反応 | 6 (2.9) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 臨床検査 | 15 (7.4) | 13 (19.4) | 10 (7.0) | 12 (7.1) | 0 | 35 (8.9) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| アンモニア増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中クロール増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血圧上昇 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 収縮期血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿中血陽性 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 3 (0.8) |
| C－反応性蛋白増加 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心雑音 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心電図 T 波増高 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上部消化管内視鏡検査異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数減少 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ヘリコバクター検査陽性 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 3 (2.1) | 2 (1.2) | 0 | 5 (1.3) |
| 酸素飽和度低下 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| レンサ球菌検査陽性 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿量減少 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肺活量減少 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 体重増加 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 白血球数減少 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 代謝および栄養障害 | 10 (4.9) | 6 (9.0) | 8 (5.6) | 6 (3.6) | 0 | 20 (5.1) |
| 食欲減退 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 糖尿病 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 高血糖 | 0 | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 高カリウム血症 | 0 | 3 (4.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.3) |
| 高ナトリウム血症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 1 (0.5) | 0 | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 低血糖 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 低カリウム血症 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 低リン酸血症 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 10 (4.9) | 9 (13.4) | 7 (4.9) | 11 (6.5) | 3 (17.6) | 30 (7.6) |
| 関節痛 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 背部痛 | 3 (1.5) | 0 | 1 (0.7) | 4 (2.4) | 0 | 5 (1.3) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 胤径部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 出血性関節症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.5) | 4 (6.0) | 4 (2.8) | 0 | 2 (11.8) | 10 (2.5) |
| 筋力低下 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 3 (1.8) | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 筋肉痛 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 頚部痛 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 骨溶解 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 足底筋膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 4 (6.0) | 0 | 2 (1.2) | 0 | 6 (1.5) |
| 肝新生物 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 腸血管腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 脂肪腫 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 舌扁平上皮癌 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 27 (13.2) | 18 (26.9) | 11 (7.7) | 15 (8.9) | 3 (17.6) | 47 (11.9) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 浮動性めまい | 8 (3.9) | 6 (9.0) | 2 (1.4) | 5 (3.0) | 1 (5.9) | 14 (3.5) |
| 味覚異常 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 脳症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 15 (7.4) | 6 (9.0) | 10 (7.0) | 8 (4.7) | 1 (5.9) | 25 (6.3) |
| 肝性脳症 | 4 (2.0) | 3 (4.5) | 0 | 3 (1.8) | 0 | 6 (1.5) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 肋間神経痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 嗜眠 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傾眠 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 失神 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 振戦 | 0 | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 刺激無反応 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 精神障害 | 4 (2.0) | 5 (7.5) | 6 (4.2) | 5 (3.0) | 2 (11.8) | 18 (4.6) |
| 錯乱状態 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 譫妄 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 妄想 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 抑うつ気分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| うつ病 | 0 | 0 | 3 (2.1) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 不眠症 | 2 (1.0) | 3 (4.5) | 2 (1.4) | 3 (1.8) | 1 (5.9) | 9 (2.3) |
| 易刺激性 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 気力低下 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 精神状態変化 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 自殺念慮 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 4 (2.0) | 3 (4.5) | 5 (3.5) | 2 (1.2) | 0 | 10 (2.5) |
| 急性腎障害 | 0 | 3 (4.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 5 (1.3) |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 高窒素血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血尿 | 2 (1.0) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻尿 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多尿 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿管結石症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿閉 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.5) | 4 (6.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 5 (1.3) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 女性化乳房 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 骨盤痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 陰嚢浮腫 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 陰嚢腫脹 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 16 (7.8) | 12 (17.9) | 11 (7.7) | 7 (4.1) | 0 | 30 (7.6) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 気管支痙攣 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 咳嗽 | 3 (1.5) | 2 (3.0) | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 0 | 6 (1.5) |
| 発声障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 3 (0.8) |
| 呼吸困難 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 3 (2.1) | 1 (0.6) | 0 | 6 (1.5) |
| 肺気腫 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 8 (3.9) | 2 (3.0) | 2 (1.4) | 3 (1.8) | 0 | 7 (1.8) |
| 喀血 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 低酸素症 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 喉頭痙攣 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 鼻閉 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 鼻潰瘍 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 3 (1.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 呼吸時疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胸水 | 0 | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 3 (0.8) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肺塞栓症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 鼻漏 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 副鼻腔障害 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変色痰 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻呼吸 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 喘鳴 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (5.9) | 9 (13.4) | 6 (4.2) | 8 (4.7) | 3 (17.6) | 26 (6.6) |
| ざ瘡 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 皮膚炎 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombopag<br>≥347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 湿疹 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 0 | 3 (0.8) |
| 皮下出血 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 斑 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 点状出血 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| そう痒症 | 2 (1.0) | 2 (3.0) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 発疹 | 1 (0.5) | 4 (6.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 5 (1.3) |
| 全身性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚灼熱感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚変色 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛細血管拡張症 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 血管障害 | 4 (2.0) | 7 (10.4) | 1 (0.7) | 4 (2.4) | 1 (5.9) | 13 (3.3) |
| 大動脈硬化症 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 潮紅 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ほてり | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 高血圧 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 低血圧 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 静脈瘤 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.6.2

表 2.7.4-179　Group A-2：有害事象（SOC 及び PT 別）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=28)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=7)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=23)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=31)<br>n (%) | Total<br>(N=61)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 20 (71.4) | 4 (57.1) | 17 (73.9) | 19 (61.3) | 40 (65.6) |
| | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 播種性血管内凝固 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心臓障害 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 徐脈 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 心室性期外収縮 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 2 (6.5) | 3 (4.9) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 2 (6.5) | 3 (4.9) |
| 胃腸障害 | 9 (32.1) | 2 (28.6) | 4 (17.4) | 12 (38.7) | 18 (29.5) |
| 腹部不快感 | 2 (7.1) | 1 (14.3) | 0 | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 腹痛 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 腹水 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 便秘 | 3 (10.7) | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 下痢 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 0 | 4 (12.9) | 5 (8.2) |
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 胃出血 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 血便排泄 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 痔出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 悪心 | 2 (7.1) | 0 | 1 (4.3) | 4 (12.9) | 5 (8.2) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=28)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=7)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=23)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=31)<br>n (%) | Total<br>(N=61)<br>n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (17.9) | 2 (28.6) | 6 (26.1) | 11 (35.5) | 19 (31.1) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 疲労 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 注射部位反応 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 穿刺部位出血 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 穿刺部位疼痛 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 発熱 | 4 (14.3) | 0 | 3 (13.0) | 9 (29.0) | 12 (19.7) |
| 口渇 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 血管穿刺部位血腫 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 黄疸 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (14.3) | 3 (13.0) | 1 (3.2) | 5 (8.2) |
| 急性副鼻腔炎 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 7 (25.0) | 2 (28.6) | 4 (17.4) | 2 (6.5) | 8 (13.1) |
| 胸部損傷 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧性輸血副作用 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 靭帯捻挫 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 塞栓術後症候群 | 0 | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 処置後合併症 | 1 (3.6) | 2 (28.6) | 2 (8.7) | 0 | 4 (6.6) |
| 処置による疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 輸血反応 | 3 (10.7) | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=28)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=7)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=23)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=31)<br>n (%) | Total<br>(N=61)<br>n (%) |
| 臨床検査 | 2 (7.1) | 2 (28.6) | 4 (17.4) | 4 (12.9) | 10 (16.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 0 | 2 (3.3) |
| 血中アルブミン減少 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 0 | 2 (3.3) |
| 血圧低下 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 血圧上昇 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 血中尿酸増加 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 尿中血陽性 | 0 | 0 | 0 | 2 (6.5) | 2 (3.3) |
| C－反応性蛋白増加 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (7.1) | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 低アルブミン血症 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 低カリウム血症 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (14.3) | 0 | 2 (8.7) | 2 (6.5) | 4 (6.6) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 背部痛 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 2 (6.5) | 3 (4.9) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋肉痛 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頚部痛 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 神経系障害 | 2 (7.1) | 0 | 1 (4.3) | 2 (6.5) | 3 (4.9) |
| 味覚異常 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 肝性脳症 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肋間神経痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=28)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=7)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=23)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=31)<br>n (%) | Total<br>(N=61)<br>n (%) |
| 精神障害 | 1 (3.6) | 0 | 4 (17.4) | 2 (6.5) | 6 (9.8) |
| 譫妄 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 不眠症 | 1 (3.6) | 0 | 2 (8.7) | 2 (6.5) | 4 (6.6) |
| 腎および尿路障害 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血尿 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 2 (7.1) | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 鼻出血 | 2 (7.1) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 低酸素症 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 胸水 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 肺塞栓症 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (10.7) | 1 (14.3) | 4 (17.4) | 1 (3.2) | 6 (9.8) |
| 水疱 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚炎 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 湿疹 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮下出血 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 0 | 2 (3.3) |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 血管障害 | 2 (7.1) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高血圧 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低血圧 | 1 (3.6) | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.6.2b

表 2.7.4-180　Group A-2：有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、301 試験、311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 102 (58.0) | 52 (86.7) | 63 (52.9) | 73 (52.9) | 13 (76.5) | 201 (60.2) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (1.7) | 3 (5.0) | 5 (4.2) | 6 (4.3) | 1 (5.9) | 15 (4.5) |
| 貧血 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (2.2) | 1 (5.9) | 6 (1.8) |
| 凝血異常 | 0 | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 鉄欠乏性貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 白血球減少症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 0 | 3 (0.9) |
| リンパ節症 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| リンパ球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 脾腫 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| ストレス赤血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 4 (2.3) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 3 (17.6) | 5 (1.5) |
| 急性心筋梗塞 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 狭心症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大動脈弁閉鎖不全症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 大動脈弁硬化症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心房細動 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 徐脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心拡大 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 左房拡大 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肺動脈弁閉鎖不全症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 右房拡大 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 三尖弁閉鎖不全症 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 先天性、家族性および遺伝性障害 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 動静脈奇形 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 睫毛重生 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃腸管動静脈奇形 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 耳痛 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 回転性めまい | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 内分泌障害 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 甲状腺腫瘤 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 0 | 5 (1.5) |
| 結膜充血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力障害 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 胃腸障害 | 55 (31.3) | 40 (66.7) | 37 (31.1) | 37 (26.8) | 8 (47.1) | 122 (36.5) |
| 腹部不快感 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 腹部膨満 | 2 (1.1) | 2 (3.3) | 2 (1.7) | 1 (0.7) | 0 | 5 (1.5) |
| 腹痛 | 12 (6.8) | 3 (5.0) | 9 (7.6) | 9 (6.5) | 0 | 21 (6.3) |
| 下腹部痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 8 (4.5) | 4 (6.7) | 2 (1.7) | 5 (3.6) | 1 (5.9) | 12 (3.6) |
| 腹部圧痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門皮膚垂 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 腹水 | 5 (2.8) | 2 (3.3) | 2 (1.7) | 3 (2.2) | 1 (5.9) | 8 (2.4) |
| 慢性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| セリアック病 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 便秘 | 2 (1.1) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 下痢 | 8 (4.5) | 5 (8.3) | 4 (3.4) | 4 (2.9) | 1 (5.9) | 14 (4.2) |
| 腸憩室 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口内乾燥 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 十二指腸潰瘍 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 十二指腸炎 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 5 (2.8) | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 1 (5.9) | 4 (1.2) |
| 嚥下障害 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心窩部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| びらん性十二指腸炎 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 変色便 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 排便回数増加 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃障害 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃出血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 胃ポリープ | 0 | 3 (5.0) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 4 (1.2) |
| 胃潰瘍 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胃静脈瘤 | 1 (0.6) | 3 (5.0) | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 5 (1.5) |
| 胃炎 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 1 (5.9) | 5 (1.5) |
| びらん性胃炎 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 歯肉出血 | 4 (2.3) | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 吐血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 痔出血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 痔核 | 2 (1.1) | 2 (3.3) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 4 (1.2) |
| 裂孔ヘルニア | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 4 (1.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 口の感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 麻痺性イレウス | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腸閉塞 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腸管ポリープ | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 過敏性腸症候群 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 大腸ポリープ | 2 (1.1) | 3 (5.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 悪心 | 14 (8.0) | 8 (13.3) | 9 (7.6) | 7 (5.1) | 2 (11.8) | 26 (7.8) |
| 嚥下痛 | 0 | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 食道出血 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道腫瘤 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 食道痛 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道狭窄 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道静脈瘤出血 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道炎 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 口腔内痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 膵炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 門脈圧亢進性腸症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 門脈圧亢進性胃障害 | 3 (1.7) | 7 (11.7) | 2 (1.7) | 3 (2.2) | 0 | 12 (3.6) |
| 肛門周囲痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 直腸炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 直腸出血 | 0 | 3 (5.0) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 直腸ポリープ | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 胃腫瘤 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 口内炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯槽出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 歯痛 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 臍ヘルニア | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上部消化管出血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 食道静脈瘤 | 1 (0.6) | 5 (8.3) | 4 (3.4) | 3 (2.2) | 0 | 12 (3.6) |
| 嘔吐 | 3 (1.7) | 2 (3.3) | 5 (4.2) | 2 (1.4) | 3 (17.6) | 12 (3.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 36 (20.5) | 11 (18.3) | 14 (11.8) | 28 (20.3) | 4 (23.5) | 57 (17.1) |
| 無力症 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 3 (2.2) | 0 | 3 (0.9) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 悪寒 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 4 (1.2) |
| 疲労 | 10 (5.7) | 8 (13.3) | 3 (2.5) | 7 (5.1) | 0 | 18 (5.4) |
| 熱感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身性浮腫 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ヘルニア痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高熱 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 局所腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 限局性浮腫 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 多臓器機能不全症候群 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 3 (1.7) | 1 (1.7) | 4 (3.4) | 4 (2.9) | 2 (11.8) | 11 (3.3) |
| 疼痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 3 (0.9) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 先行疾患の改善 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 穿刺部位出血 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 発熱 | 15 (8.5) | 1 (1.7) | 6 (5.0) | 9 (6.5) | 2 (11.8) | 18 (5.4) |
| 不活発 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 温度変化不耐症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 口渇 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.6) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 肝胆道系障害 | 2 (1.1) | 4 (6.7) | 2 (1.7) | 2 (1.4) | 2 (11.8) | 10 (3.0) |
| 胆石症 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 慢性肝不全 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝性口臭 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝嚢胞 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 高ビリルビン血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝障害 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 黄疸眼 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 門脈圧亢進症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 20 (11.4) | 13 (21.7) | 10 (8.4) | 5 (3.6) | 4 (23.5) | 32 (9.6) |
| 急性副鼻腔炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気管支炎 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 4 (1.2) |
| 蜂巣炎 | 3 (1.7) | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| クロストリジウム・ディフィシレ感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 憩室炎 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 丹毒 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚真菌感染 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ウイルス性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胃腸炎 | 2 (1.1) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 消化管感染 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| ヘリコバクター感染 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| インフルエンザ | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 限局性感染 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 2 (11.8) | 4 (1.2) |
| 口腔ヘルペス | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肺炎 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 鼻炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 敗血症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 副鼻腔炎 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| ブドウ球菌性膿瘍 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ブドウ球菌皮膚感染 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 足部白癬 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上気道感染 | 3 (1.7) | 3 (5.0) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 尿路感染 | 3 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 創部膿瘍 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 16 (9.1) | 6 (10.0) | 6 (5.0) | 15 (10.9) | 3 (17.6) | 30 (9.0) |
| アレルギー性輸血反応 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 鎖骨骨折 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 挫傷 | 3 (1.7) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 3 (2.2) | 0 | 5 (1.5) |
| 転倒 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上腕骨骨折 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 切開部位痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 企図的過量投与 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 虹彩損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 裂傷 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 処置後分泌物 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 処置後出血 | 4 (2.3) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| 処置による出血 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 処置による疼痛 | 4 (2.3) | 3 (5.0) | 2 (1.7) | 7 (5.1) | 2 (11.8) | 14 (4.2) |
| 引っかき傷 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 漿液腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 熱傷 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 輸血反応 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 手首関節骨折 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 臨床検査 | 13 (7.4) | 11 (18.3) | 6 (5.0) | 8 (5.8) | 0 | 25 (7.5) |
| アンモニア増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中クロール増加 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.6) |
| 収縮期血圧上昇 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 血中ナトリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿中血陽性 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心雑音 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| クロストリジウム検査陽性 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心電図 T 波増高 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 上部消化管内視鏡検査異常 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 尿中ブドウ糖陽性 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| ヘモグロビン減少 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 心拍数減少 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ヘリコバクター検査陽性 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 好中球数減少 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 酸素飽和度低下 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| レンサ球菌検査陽性 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 尿量減少 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肺活量減少 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 体重減少 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 体重増加 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 白血球数減少 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 代謝および栄養障害 | 8 (4.5) | 6 (10.0) | 7 (5.9) | 5 (3.6) | 0 | 18 (5.4) |
| 食欲減退 | 3 (1.7) | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 糖尿病 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 電解質失調 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 高血糖 | 0 | 1 (1.7) | 2 (1.7) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 高カリウム血症 | 0 | 3 (5.0) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 5 (1.5) |
| 高ナトリウム血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高尿酸血症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 低アルブミン血症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 低血糖 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 低カリウム血症 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 低マグネシウム血症 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 低ナトリウム血症 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 低リン酸血症 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 代謝性アシドーシス | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 6 (3.4) | 9 (15.0) | 5 (4.2) | 9 (6.5) | 3 (17.6) | 26 (7.8) |
| 関節痛 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 背部痛 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.6) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.6) |
| 鼡径部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 出血性関節症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋痙縮 | 1 (0.6) | 4 (6.7) | 4 (3.4) | 0 | 2 (11.8) | 10 (3.0) |
| 筋力低下 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 3 (2.2) | 1 (5.9) | 4 (1.2) |
| 筋肉痛 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |
| 頚部痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 骨溶解 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 四肢痛 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| 足底筋膜炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 4 (6.7) | 0 | 2 (1.4) | 0 | 6 (1.8) |
| 肝新生物 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝細胞癌 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 腸血管腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 脂肪腫 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 舌扁平上皮癌 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 25 (14.2) | 18 (30.0) | 10 (8.4) | 13 (9.4) | 3 (17.6) | 44 (13.2) |
| 肝性昏睡 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 浮動性めまい | 8 (4.5) | 6 (10.0) | 2 (1.7) | 5 (3.6) | 1 (5.9) | 14 (4.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 脳症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 15 (8.5) | 6 (10.0) | 9 (7.6) | 7 (5.1) | 1 (5.9) | 23 (6.9) |
| 肝性脳症 | 3 (1.7) | 3 (5.0) | 0 | 3 (2.2) | 0 | 6 (1.8) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 嗜眠 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 末梢性ニューロパチー | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傾眠 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 失神 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 振戦 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 刺激無反応 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 精神障害 | 3 (1.7) | 5 (8.3) | 2 (1.7) | 3 (2.2) | 2 (11.8) | 12 (3.6) |
| 錯乱状態 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 妄想 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 抑うつ気分 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| うつ病 | 0 | 0 | 2 (1.7) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 不眠症 | 1 (0.6) | 3 (5.0) | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 5 (1.5) |
| 易刺激性 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 気力低下 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 精神状態変化 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 落ち着きのなさ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 自殺念慮 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎および尿路障害 | 2 (1.1) | 3 (5.0) | 5 (4.2) | 2 (1.4) | 0 | 10 (3.0) |
| 急性腎障害 | 0 | 3 (5.0) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 5 (1.5) |
| 急性腎前性腎不全 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 高窒素血症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 血尿 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 夜間頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻尿 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 多尿 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿管結石症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 尿閉 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (0.6) | 4 (6.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (1.5) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 女性化乳房 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 骨盤痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 陰嚢浮腫 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 陰嚢腫脹 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 14 (8.0) | 12 (20.0) | 9 (7.6) | 6 (4.3) | 0 | 27 (8.1) |
| 急性呼吸不全 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 気管支痙攣 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 3 (1.7) | 2 (3.3) | 3 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 6 (1.8) |
| 発声障害 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 呼吸困難 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 3 (2.5) | 1 (0.7) | 0 | 6 (1.8) |
| 肺気腫 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻出血 | 6 (3.4) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 3 (2.2) | 0 | 6 (1.8) |
| 喀血 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 低酸素症 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 喉頭痙攣 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 下気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 鼻閉 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 鼻潰瘍 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 3 (1.7) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 0 | 4 (1.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 呼吸時疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 胸水 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 誤嚥性肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 湿性咳嗽 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 鼻漏 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 副鼻腔障害 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 変色痰 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻呼吸 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 喘鳴 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 9 (5.1) | 8 (13.3) | 2 (1.7) | 7 (5.1) | 3 (17.6) | 20 (6.0) |
| ざ瘡 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 水疱 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.6) |
| 斑 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 点状出血 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| そう痒症 | 2 (1.1) | 2 (3.3) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| 発疹 | 1 (0.6) | 4 (6.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (1.5) |
| 全身性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚灼熱感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚変色 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚病変 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 毛細血管拡張症 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 血管障害 | 2 (1.1) | 7 (11.7) | 1 (0.8) | 4 (2.9) | 1 (5.9) | 13 (3.9) |
| 大動脈硬化症 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 潮紅 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ほてり | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 高血圧 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 4 (1.2) |
| 低血圧 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 静脈瘤 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 静脈瘤破裂 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.6.2a

表 2.7.4-181　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombppag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | Avatrombppag<br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | Avatrombppag<br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | Avatrombppag<br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombppag<br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 31 (15.2) | 20 (29.9) | 14 (9.9) | 18 (10.7) | 5 (29.4) | 57 (14.4) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 凝血異常 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 3 (4.5) | 1 (0.7) | 3 (1.8) | 0 | 7 (1.8) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 結膜充血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 胃腸障害 | 15 (7.4) | 7 (10.4) | 7 (4.9) | 8 (4.7) | 3 (17.6) | 25 (6.3) |
| 腹部不快感 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 3 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 2 (1.0) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 腹水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 便秘 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 4 (1.0) |
| 下痢 | 3 (1.5) | 1 (1.5) | 2 (1.4) | 1 (0.6) | 0 | 4 (1.0) |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombppag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | <br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | <br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | <br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | <br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 鼓腸 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 悪心 | 6 (2.9) | 3 (4.5) | 3 (2.1) | 3 (1.8) | 2 (11.8) | 11 (2.8) |
| 食道腫瘤 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 2 (11.8) | 3 (0.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (2.9) | 4 (6.0) | 5 (3.5) | 5 (3.0) | 1 (5.9) | 15 (3.8) |
| 無力症 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 2 (1.0) | 4 (6.0) | 3 (2.1) | 2 (1.2) | 0 | 9 (2.3) |
| 熱感 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 発熱 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 口渇 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombppag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 臨床検査 | 1 (0.5) | 5 (7.5) | 0 | 0 | 0 | 5 (1.3) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血小板数減少 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 食欲減退 | 2 (1.0) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 4 (2.4) | 1 (5.9) | 8 (2.0) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.2) | 0 | 2 (0.5) |
| 筋痙縮 | 1 (0.5) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 筋力低下 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 頚部痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 15 (7.4) | 8 (11.9) | 2 (1.4) | 4 (2.4) | 2 (11.8) | 16 (4.1) |
| 浮動性めまい | 4 (2.0) | 2 (3.0) | 1 (0.7) | 2 (1.2) | 1 (5.9) | 6 (1.5) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 11 (5.4) | 4 (6.0) | 2 (1.4) | 3 (1.8) | 1 (5.9) | 10 (2.5) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 嗜眠 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傾眠 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombppag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=395)<br>n (%) |
| 精神障害 | 1 (0.5) | 2 (3.0) | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| 妄想 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 不眠症 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 易刺激性 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気力低下 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.5) | 4 (6.0) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 5 (1.3) |
| 咳嗽 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 発声障害 | 0 | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 喀血 | 0 | 2 (3.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.5) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 変色痰 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 1 (0.7) | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 4 (1.0) |
| ざ瘡 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 毛細血管拡張症 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombppag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | <br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | <br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | <br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | <br>Total<br>(N=395)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | 1 (0.5) | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 1 (5.9) | 3 (0.8) |
| 潮紅 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 低血圧 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.3.7.2

表 2.7.4-182　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（204 試験及び 311 試験）（日本人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=28)<br>n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=7)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=23)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=31)<br>n (%) | Total<br>(N=61)<br>n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 1 (3.6) | 2 (28.6) | 3 (13.0) | 2 (6.5) | 7 (11.5) |
| | | | | | |
| 眼障害 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 結膜出血 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (3.2) | 2 (3.3) |
| 胃腸障害 | 1 (3.6) | 1 (14.3) | 1 (4.3) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 便秘 | 1 (3.6) | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 下痢 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 2 (8.7) | 1 (3.2) | 3 (4.9) |
| 疲労 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.2) | 1 (1.6) |
| 口渇 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 白血球数減少 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮脂欠乏性湿疹 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |
| 酒さ | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 1 (1.6) |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.7.2b

表 2.7.4-183　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）（外国人部分集団）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo (N=176) n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg Total Dose (N=60) n (%) | 141-203 mg Total Dose (N=119) n (%) | 204-346 mg Total Dose (N=138) n (%) | >=347 mg Total Dose (N=17) n (%) | Total (N=334) n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 30 (17.0) | 18 (30.0) | 11 (9.2) | 16 (11.6) | 5 (29.4) | 50 (15.0) |
| | | | | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 貧血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 凝血異常 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 心肺停止 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼障害 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 0 | 5 (1.5) |
| 結膜充血 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力低下 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 視力障害 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 胃腸障害 | 14 (8.0) | 6 (10.0) | 6 (5.0) | 7 (5.1) | 3 (17.6) | 22 (6.6) |
| 腹部不快感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 腹痛 | 3 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 上腹部痛 | 2 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 腹水 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 便秘 | 0 | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.9) |
| 下痢 | 3 (1.7) | 0 | 2 (1.7) | 1 (0.7) | 0 | 3 (0.9) |
| 口内乾燥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 消化不良 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 鼓腸 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 悪心 | 6 (3.4) | 3 (5.0) | 3 (2.5) | 3 (2.2) | 2 (11.8) | 11 (3.3) |
| 食道腫瘤 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 2 (11.8) | 3 (0.9) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 6 (3.4) | 4 (6.7) | 3 (2.5) | 4 (2.9) | 1 (5.9) | 12 (3.6) |
| 無力症 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 疲労 | 2 (1.1) | 4 (6.7) | 2 (1.7) | 2 (1.4) | 0 | 8 (2.4) |
| 熱感 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 倦怠感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 発熱 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 口渇 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 気管支炎 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 蜂巣炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 細菌性腹膜炎 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 臨床検査 | 1 (0.6) | 4 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 4 (1.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ異常 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心電図 QT 延長 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血小板数減少 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag<br>1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | Avatrombopag<br>141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | Avatrombopag<br>204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | Avatrombopag<br>>=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=334)<br>n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 食欲減退 | 2 (1.1) | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 4 (2.9) | 1 (5.9) | 8 (2.4) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 骨痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (1.4) | 0 | 2 (0.6) |
| 筋痙縮 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.8) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 筋力低下 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 筋肉痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 0 | 2 (0.6) |
| 頚部痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 神経系障害 | 15 (8.5) | 8 (13.3) | 2 (1.7) | 4 (2.9) | 2 (11.8) | 16 (4.8) |
| 浮動性めまい | 4 (2.3) | 2 (3.3) | 1 (0.8) | 2 (1.4) | 1 (5.9) | 6 (1.8) |
| 味覚異常 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 頭痛 | 11 (6.3) | 4 (6.7) | 2 (1.7) | 3 (2.2) | 1 (5.9) | 10 (3.0) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 嗜眠 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 傾眠 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 精神障害 | 1 (0.6) | 2 (3.3) | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 4 (1.2) |
| 妄想 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 不眠症 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.6) |
| 易刺激性 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 気力低下 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 勃起不全 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0 | 0 | 1 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=176)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=60)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=119)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=138)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=334)<br>n (%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (0.6) | 4 (6.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 5 (1.5) |
| 咳嗽 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 発声障害 | 0 | 1 (1.7) | 1 (0.8) | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 喀血 | 0 | 2 (3.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 胸水 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 変色痰 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| ざ瘡 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 紅斑 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 毛細血管拡張症 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 血管障害 | 1 (0.6) | 1 (1.7) | 0 | 1 (0.7) | 1 (5.9) | 3 (0.9) |
| 潮紅 | 0 | 1 (1.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| ほてり | 0 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (0.3) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (5.9) | 1 (0.3) |
| 低血圧 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE is defined as an adverse event that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-3, ISS Subpopulation Analysis, Table 20.3.7.2a

表 2.7.4-184　Group A-2：治験薬との因果関係が否定できない注目すべき有害事象（202 試験、204 試験、310 試験、311 試験）

| AE of Special Interest<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=204)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1-140 mg<br>Total Dose<br>(N=67)<br>n (%) | 141-203 mg<br>Total Dose<br>(N=142)<br>n (%) | 204-346 mg<br>Total Dose<br>(N=169)<br>n (%) | >=347 mg<br>Total Dose<br>(N=17)<br>n (%) | Total<br>(N=395)<br>n (%) |
| 血小板減少症の再発 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 1 (0.5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血栓・塞栓イベント | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.7) | 0 | 1 (5.9) | 2 (0.5) |
| 出血イベント | 0 | 1 (1.5) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 2 (0.5) |
| 喀血 | 0 | 1 (1.5) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 1 (0.3) |

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

Subject with two or more adverse events in the same category of AE of special interest (or with the same preferred term) is counted only once for that category of AE of special interest (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.4.13.2

### 2.7.4.8.4　血小板減少症を伴うC型肝炎患者を対象とする試験から得た安全性データ

表 2.7.4-185　203 試験：コア試験の投与期 A1 での CTCAE Grade 別の有害事象－コア試験の安全性解析対象集団

| CTCAE Grade | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 10 mg (N=16) n (%) | 20 mg (N=18) n (%) | 30 mg (N=14) n (%) | Total (N=48) n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 5 (29.4) | 7 (43.8) | 5 (27.8) | 9 (64.3) | 21 (43.8) |
| 全ての Grade（Grade 1～5） | 5 (29.4) | 7 (43.8) | 5 (27.8) | 9 (64.3) | 21 (43.8) |
| 1 | 4 (23.5) | 6 (37.5) | 4 (22.2) | 5 (35.7) | 15 (31.3) |
| 2 | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 0 | 3 (21.4) | 4 (8.3) |
| 3 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 3+4 | 0 | 0 | 1 (5.6) | 1 (7.1) | 2 (4.2) |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE (during Treatment Period A1) is defined as an adverse event that started on or after date of first dose of the study drug, up to 30 days after the last dose date during Treatment Period A1(and before the date of first dose of next treatment period if they progressed into Treatment Period A2, B2 or B1).

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject. Subjects with missing CTC grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTCAE grade of 4, in which case subject is counted under CTCAE grade of 4.

AE = adverse event, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.5.2

表 2.7.4-186　203 試験：コア試験での CTCAE Grade 別の有害事象－コア試験の安全性解析対象集団

| CTCAE Grade | Placebo (N=17) n (%) | Avatrombopag 10 mg (N=16) n (%) | Avatrombopag 20 mg (N=18) n (%) | Avatrombopag 30 mg (N=14) n (%) | Avatrombopag Total (N=48) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 6 (35.3) | 11 (68.8) | 12 (66.7) | 11 (78.6) | 34 (70.8) |
| 全ての Grade（Grade 1～5） | 6 (35.3) | 11 (68.8) | 12 (66.7) | 11 (78.6) | 34 (70.8) |
| 1 | 5 (29.4) | 6 (37.5) | 5 (27.8) | 0 | 11 (22.9) |
| 2 | 1 (5.9) | 1 (6.3) | 3 (16.7) | 6 (42.9) | 10 (20.8) |
| 3 | 0 | 3 (18.8) | 4 (22.2) | 5 (35.7) | 12 (25.0) |
| 4 | 0 | 1 (6.3) | 0 | 0 | 1 (2.1) |
| 3+4 | 0 | 4 (25.0) | 4 (22.2) | 5 (35.7) | 13 (27.1) |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A TEAE (during Core Study) is defined as an adverse event that had started on or after the date of first dose of the study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the date of first dose of the OLE if the subject progressed in to the OLE).

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject. Subjects with missing CTCAE grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTC grade of 4, in which case subject is counted under CTCAE grade of 4.

AE = adverse event, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR Table 14.3.2.5.1

表 2.7.4-187　203 試験：コア試験及び OLE 期間での CTCAE Grade 別の有害事象－OLE 期間の安全性解析対象集団

| CTCAE Grade | Avatrombopag (N=64) n (%) |
|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 56 (87.5) |
| 全ての Grade（Grade 1～5） | 56 (87.5) |
| 1 | 8 (12.5) |
| 2 | 11 (17.2) |
| 3 | 27 (42.2) |
| 4 | 10 (15.6) |
| 3+4 | 37 (57.8) |
| 5 | 0 |

A TEAE (during Core Study and OLE) is defined as an adverse event that had an onset date on or after the date of first dose of avatrombopag until 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Open-Label Extension Phase.

If a subject had two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) with different CTCAE grades, then the event with the highest grade was used for that subject. Subjects with missing CTCAE grade for a non-fatal AE are counted under 'missing' category unless the subject already has another AE with CTCAE grade of 4, in which case subject is counted under CTCAE grade of 4.

AE = adverse event, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, OLE = open-label extension, TEAE = treatment-emergent adverse event

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.5.3

### 2.7.4.8.5　血小板減少症を伴う慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした全ての試験から得た安全性データ

表 2.7.4-188　Group C：被験者の分布（地域・国別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）－安全性解析対象集団

| Region | Country | Placebo (N=22) n (%) | Eltrombopag (N=11) n (%) | Avatrombopag (N=128) n (%) | Total (N=136) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| 全地域 | 全ての国 | 22 (100) | 11 (100) | 128 (100) | 136 (100) |
| 北米 | 全ての国 | 5 (22.7) | 9 (81.8) | 76 (59.4) | 80 (58.8) |
| | 米国 | 5 (22.7) | 9 (81.8) | 76 (59.4) | 80 (58.8) |
| 欧州 | 全ての国 | 15 (68.2) | 2 (18.2) | 42 (32.8) | 46 (33.8) |
| | オーストリア | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) |
| | ベルギー | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) | 2 (1.5) |
| | チェコ共和国 | 2 (9.1) | 0 | 6 (4.7) | 7 (5.1) |
| | オランダ | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) |
| | ポーランド | 9 (40.9) | 0 | 22 (17.2) | 22 (16.2) |
| | スロバキア | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.5) |
| | スペイン | 0 | 1 (9.1) | 0 | 1 (0.7) |
| | ウクライナ | 3 (13.6) | 0 | 7 (5.5) | 8 (5.9) |
| | 英国 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.5) |
| 東アジア | 全ての国 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.5) |
| | シンガポール | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) | 2 (1.5) |
| その他の地域 | 全ての国 | 1 (4.5) | 0 | 8 (6.3) | 8 (5.9) |
| | オーストラリア | 0 | 0 | 4 (3.1) | 4 (2.9) |
| | ニュージーランド | 0 | 0 | 1 (0.8) | 1 (0.7) |
| | 南アフリカ | 1 (4.5) | 0 | 3 (2.3) | 3 (2.2) |

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 20.1.3.2.3

表 2.7.4-189　Group C：有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 14 (63.6) | 11 (100) | 125 (97.7) |
| | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (18.2) | 0 | 33 (25.8) |
| 貧血 | 2 (9.1) | 0 | 4 (3.1) |
| 好酸球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 出血性素因 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) |
| 内出血発生の増加傾向 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 脾腫 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 18 (14.1) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 心血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 上室性頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.5) | 0 | 5 (3.9) |
| 耳垢栓塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 耳痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 耳部腫脹 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼓膜障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 回転性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| クッシング様症状 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 甲状腺腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 甲状腺機能低下症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 15 (11.7) |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 結膜充血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼脂 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼の障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼の炎症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 羞明 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 強膜変色 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 霧視 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 視力低下 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸障害 | 2 (9.1) | 8 (72.7) | 66 (51.6) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (9.1) | 5 (3.9) |
| 腹部圧痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 便秘 | 0 | 0 | 6 (4.7) |
| 齲歯 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 下痢 | 0 | 3 (27.3) | 12 (9.4) |
| 十二指腸胃逆流 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 消化不良 | 2 (9.1) | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| おくび | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| 食中毒 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 胃腸出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸音異常 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 16 (12.5) |
| 舌痛 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 血便排泄 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) |
| 痔核 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| メレナ | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 10 (7.8) |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 | 2 (18.2) | 12 (9.4) |
| 口腔内不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 直腸出血 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 直腸ポリープ | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口内炎 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 舌障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 歯痛 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (9.1) | 10 (7.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (9.1) | 7 (63.6) | 50 (39.1) |
| 無力症 | 0 | 1 (9.1) | 6 (4.7) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 不快感 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 疲労 | 2 (9.1) | 5 (45.5) | 36 (28.1) |
| 宿酔 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| ヘルニア | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 空腹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 粘膜出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 浮腫 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 末梢腫脹 | 0 | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| 多発性漿膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 発熱 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| ワクチン接種部位硬結 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管穿刺部位内出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 免疫系障害 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 動物アレルギー | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| ワクチンアレルギー | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 季節性アレルギー | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (9.1) | 5 (45.5) | 58 (45.3) |
| 細菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| モラクセラ性気管支炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 蜂巣炎 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| せつ | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸炎 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| ウイルス性胃腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 帯状疱疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| インフルエンザ | 0 | 1 (9.1) | 6 (4.7) |
| 限局性感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 3 (27.3) | 13 (10.2) |
| 口腔カンジダ症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔真菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 咽頭炎 | 1 (4.5) | 0 | 6 (4.7) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| ウイルス性気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 化膿性血栓静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 足部白癬 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 上気道感染 | 1 (4.5) | 0 | 19 (14.8) |
| 尿路感染 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| ウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 外陰腟真菌感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (22.7) | 3 (27.3) | 40 (31.3) |
| 第 2 度熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 軟骨損傷 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 挫傷 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 33 (25.8) |
| 転倒 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 眼内異物 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 関節損傷 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 裂傷 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 靭帯損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肉離れ | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 爪損傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 処置後出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 熱傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 外傷性出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 創傷出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 臨床検査 | 1 (4.5) | 3 (27.3) | 34 (26.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 出血時間延長 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血中ガストリン増加 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 血中カリウム減少 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 尿中血陽性 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 呼吸音異常 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心電図異常 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心拍数増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心拍数不整 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| リンパ球数増加 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 6 (4.7) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| 体重増加 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 15 (11.7) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高コレステロール血症 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 1 (4.5) | 0 | 4 (3.1) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (4.5) | 0 | 1 (0.8) |
| 高尿酸血症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 低リン酸血症 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鉄欠乏 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| ビタミン D 欠乏 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (4.5) | 3 (27.3) | 41 (32.0) |
| 関節痛 | 0 | 2 (18.2) | 16 (12.5) |
| 関節炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 関節障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 11 (8.6) |
| 滑液包炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 椎間板障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 6 (4.7) |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨壊死 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 四肢痛 | 1 (4.5) | 0 | 12 (9.4) |
| 滑膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 6 (4.7) |
| 慢性リンパ性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨髄線維症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨髄増殖性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 神経系障害 | 3 (13.6) | 3 (27.3) | 51 (39.8) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 認知障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 11 (8.6) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 頭痛 | 3 (13.6) | 3 (27.3) | 39 (30.5) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 肋間神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 神経痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 感覚障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 傾眠 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 精神障害 | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 18 (14.1) |
| 抑うつ気分を伴う適応障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 激越 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 不安 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 抑うつ気分 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| うつ病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 不眠症 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 12 (9.4) |
| 易刺激性 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 気分動揺 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 睡眠障害 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| 血尿 | 0 | 0 | 4 (3.1) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 尿管結石症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 尿路痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 13 (10.2) |
| 無月経 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 乳房萎縮 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 乳房腫瘤 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 乳房痛 | 1 (4.5) | 0 | 1 (0.8) |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 月経過多 | 0 | 2 (18.2) | 4 (3.1) |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 乳頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 前立腺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 子宮出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腟出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (18.2) | 5 (45.5) | 49 (38.3) |
| アレルギー性副鼻腔炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 咳嗽 | 0 | 2 (18.2) | 9 (7.0) |
| 咽喉乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 発声障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 7 (5.5) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 労作性呼吸困難 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 鼻出血 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 24 (18.8) |
| 喀血 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 胸水症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (9.1) | 6 (4.7) |
| 副鼻腔不快感 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 胸膜炎 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 自然気胸 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻漏 | 0 | 1 (9.1) | 3 (2.3) |
| 低音性連続性ラ音 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 上気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 34 (26.6) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| 脱毛症 | 1 (4.5) | 0 | 1 (0.8) |
| 血性水疱 | 0 | 1 (9.1) | 3 (2.3) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 8 (6.3) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 過角化 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 扁平苔癬 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 爪線状隆起 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 丘疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 点状出血 | 2 (9.1) | 0 | 14 (10.9) |
| 色素沈着障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 発疹 | 1 (4.5) | 0 | 3 (2.3) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚変色 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚出血 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 血管障害 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 16 (12.5) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血腫 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高血圧 | 1 (4.5) | 0 | 7 (5.5) |
| 低血圧 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 末梢静脈疾患 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| レイノー現象 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 静脈瘤 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 血管収縮 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.3.6.3a

表 2.7.4-190 Group C：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 4 (18.2) | 8 (72.7) | 85 (66.4) |
| | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 11 (8.6) |
| 貧血 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 脾腫 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 6 (4.7) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) |
| 耳痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 耳部腫脹 | 1 (4.5) | 0 | 0 |
| 聴覚過敏 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼そう痒症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼部腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 眼部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 羞明 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 霧視 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 29 (22.7) |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (9.1) | 3 (2.3) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 下痢 | 0 | 2 (18.2) | 7 (5.5) |
| 消化不良 | 1 (4.5) | 0 | 3 (2.3) |
| おくび | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (9.1) | 3 (2.3) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 舌痛 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 痔核 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 | 1 (9.1) | 11 (8.6) |
| 口の錯感覚 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 舌腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 舌障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 6 (4.7) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (9.1) | 2 (18.2) | 21 (16.4) |
| 無力症 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 不快感 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 疲労 | 2 (9.1) | 2 (18.2) | 16 (12.5) |
| 空腹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 末梢腫脹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝胆道系障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| せつ | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 化膿性血栓静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 上気道感染 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 臨床検査 | 0 | 2 (18.2) | 21 (16.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血中ガストリン増加 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 血圧上昇 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心拍数不整 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| リンパ球数増加 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 8 (6.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 9 (7.0) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鉄欠乏 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 17 (13.3) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 関節障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨髄線維症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 神経系障害 | 2 (9.1) | 3 (27.3) | 35 (27.3) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 認知障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 9 (7.0) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 頭痛 | 2 (9.1) | 1 (9.1) | 26 (20.3) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 感覚障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 傾眠 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 精神障害 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 5 (3.9) |
| 不眠症 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 4 (3.1) |
| 気分動揺 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血尿 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 月経過多 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 乳頭痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 (9.1) | 11 (8.6) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 7 (5.5) |
| 喀血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胸膜炎 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (9.1) | 12 (9.4) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 色素沈着障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 発疹 | 0 | 0 | 3 (2.3) |
| そう痒性皮疹 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管収縮 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1

Source: Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.3.7.3a

表 2.7.4-191　Group C：治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 及び PT 別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、305 試験）

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=22)<br>n (%) | Eltrombopag<br>(N=11)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=128)<br>n (%) |
|---|---|---|---|
| 治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者 | 0 | 1 (9.1) | 17 (13.3) |
| | | | |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 出血性素因 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 胃腸障害 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| びらん性十二指腸炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 悪心 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) |
| 不快感 | 0 | 1 (9.1) | 0 |
| 多発性漿膜炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 挫傷 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 5 (3.9) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 1 (0.8) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) |

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

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-4, ISS for ITP, Table 20.4.7.3a

2.7.4.8.6　健康被験者を対象とした試験から得た安全性データ

(1)　単回投与

表 2.7.4-192　Group D：試験別の被験者数：単回投与－安全性解析対象集団

| Study | Placebo (N=76) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | | Combined Total (N=517) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=27) n (%) | ≥10 to <20 mg (N=83) n (%) | ≥20 to <40 mg (N=180) n (%) | ≥40 to <60 mg (N=323) n (%) | ≥60 mg (N=123) n (%) | Total (N=487) n (%) | |
| **901** | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (1.9) | 0 | 6 (1.2) | 6 (1.2) |
| **902** | 0 | 0 | 18 (21.7) | 16 (8.9) | 0 | 0 | 18 (3.7) | 18 (3.5) |
| **CL-001** | 21 (27.6) | 12 (44.4) | 0 | 6 (3.3) | 6 (1.9) | 18 (14.6) | 42 (8.6) | 63 (12.2) |
| **001** | 46 (60.5) | 0 | 0 | 0 | 46 (14.2) | 0 | 46 (9.4) | 46 (8.9) |
| **005** | 0 | 0 | 16 (19.3) | 0 | 16 (5.0) | 0 | 16 (3.3) | 16 (3.1) |
| **006** | 9 (11.8) | 0 | 26 (31.3) | 0 | 25 (7.7) | 25 (20.3) | 27 (5.5) | 36 (7.0) |
| **007** | 0 | 0 | 0 | 0 | 42 (13.0) | 0 | 42 (8.6) | 42 (8.1) |
| **008** | 0 | 0 | 0 | 36 (20.0) | 0 | 0 | 36 (7.4) | 36 (7.0) |
| **010** | 0 | 0 | 0 | 0 | 84 (26.0) | 0 | 84 (17.2) | 84 (16.2) |
| **012** | 0 | 0 | 23 (27.7) | 23 (12.8) | 0 | 18 (14.6) | 23 (4.7) | 23 (4.4) |
| **015** | 0 | 15 (55.6) | 0 | 15 (8.3) | 15 (4.6) | 15 (12.2) | 15 (3.1) | 15 (2.9) |
| **017** | 0 | 0 | 0 | 0 | 36 (11.1) | 0 | 36 (7.4) | 36 (7.0) |
| **018** | 0 | 0 | 0 | 36 (20.0) | 47 (14.6) | 47 (38.2) | 48 (9.9) | 48 (9.3) |
| **019** | 0 | 0 | 0 | 48 (26.7) | 0 | 0 | 48 (9.9) | 48 (9.3) |

Subjects are summarized for each combined dose group for which they received a treatment. Subjects may be included in multiple combined dose groups, but they are counted only once in the Total Avatrombopag and Combined Total summaries.

N = number of subjects across all studies, n = number of subjects in individual group.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 109

表 2.7.4-193　Group D：投与量別被験者数（2G 製剤換算量別／投与群別）：単回投与

| Extent of Exposure | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | <10mg (N=27) | >=10-<20mg (N=83) | >=20-<40mg (N=180) | >=40-<60mg (N=323) | >=60mg (N=123) | Total (N=487) |
| 2G 製剤換算量 [a] | | | | | | |
| 2mg | 6 (22.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (1.2) |
| 5mg | 15 (55.6) | 0 | 0 | 0 | 0 | 15 (3.1) |
| 6mg | 6 (22.2) | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (1.2) |
| 10mg | 0 | 67 (80.7) | 0 | 0 | 0 | 67 (13.8) |
| 16mg | 0 | 16 (19.3) | 0 | 0 | 0 | 16 (3.3) |
| 20mg | 0 | 0 | 157 (87.2) | 0 | 0 | 157 (32.2) |
| 21mg | 0 | 0 | 22 (12.2) | 0 | 0 | 22 (4.5) |
| 27mg | 0 | 0 | 21 (11.7) | 0 | 0 | 21 (4.3) |
| 28mg | 0 | 0 | 23 (12.8) | 0 | 0 | 23 (4.7) |
| 40mg | 0 | 0 | 0 | 323 (100.0) | 0 | 323 (66.3) |
| 60mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 62 (50.4) | 62 (12.7) |
| 80mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 25 (20.3) | 25 (5.1) |
| 81mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 18 (14.6) | 18 (3.7) |
| 100mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.9) | 6 (1.2) |
| 150mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.9) | 6 (1.2) |
| 200mg | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (4.9) | 6 (1.2) |
| 2G 製剤換算量（mg） | | | | | | |
| n | 42 | 98 | 357 | 650 | 162 | 1309 |
| 平均（SD） | 4.7 (1.17) | 11.0 (2.23) | 21.3 (2.75) | 40.0 (0.00) | 75.5 (31.03) | 36.0 (21.45) |
| 中央値 | 5.0 | 10.0 | 20.0 | 40.0 | 60.0 | 40.0 |
| 最小値、最大値 | 2, 6 | 10, 16 | 20, 28 | 40, 40 | 60, 200 | 2, 200 |

Subjects are summarized in the Column N for each combined dose group for which they received a treatment. Therefore, subjects may be included in multiple combined dose groups, but they are counted only once in the 'Total Avatrombopag' Column N.

For the continuous counts each single dose received is counted separately. Therefore, subjects may be summarized in the same column more than once.

a) Subjects were counted in each applicable exposure category.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.2.1.6

表 2.7.4-194　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別／実用量別）：単回投与

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 24 (25.5) | 7 (16.7) | 25 (25.5) | 106 (29.7) | 227 (34.9) | 41 (25.3) | 406 (31.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 7 (1.1) | 1 (0.6) | 9 (0.7) |
| リンパ節症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 小球性貧血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 好中球減少症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 1 (0.6) | 6 (0.5) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 動悸 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 洞性頻脈 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 0 | 4 (0.3) |
| 耳閉 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 耳痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 3 (0.8) | 7 (1.1) | 0 | 11 (0.8) |
| 霰粒腫 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 眼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 眼瞼血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 眼充血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 強膜充血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 視力障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 胃腸障害 | 3 (3.2) | 2 (4.8) | 4 (4.1) | 28 (7.8) | 66 (10.2) | 4 (2.5) | 104 (7.9) |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.3) |
| 腹痛 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.3) | 13 (2.0) | 0 | 15 (1.1) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 4 (0.6) | 0 | 7 (0.5) |
| 異常便 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| アフタ性潰瘍 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.3) |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 9 (2.5) | 11 (1.7) | 1 (0.6) | 21 (1.6) |
| 下痢 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 0 | 2 (0.6) | 12 (1.8) | 1 (0.6) | 16 (1.2) |
| 口内乾燥 | 2 (2.1) | 0 | 1 (1.0) | 3 (0.8) | 0 | 0 | 4 (0.3) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 2 (0.3) | 1 (0.6) | 6 (0.5) |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 鼓腸 | 2 (2.1) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 12 (1.8) | 1 (0.6) | 14 (1.1) |
| 食中毒 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 排便回数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸音異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.3) |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 口唇乾燥 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| 悪心 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 1 (1.0) | 8 (2.2) | 15 (2.3) | 0 | 25 (1.9) |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| レッチング | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 舌乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 歯痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 1 (0.6) | 4 (0.3) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 2 (2.0) | 5 (1.4) | 4 (0.6) | 1 (0.6) | 12 (0.9) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (5.3) | 3 (7.1) | 3 (3.1) | 18 (5.0) | 36 (5.5) | 8 (4.9) | 68 (5.2) |
| 適用部位内出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 適用部位皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 無力症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| カテーテル留置部位内出血 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 1 (0.2) | 3 (1.9) | 5 (0.4) |
| カテーテル留置部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| カテーテル留置部位炎症 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 2 (2.1) | 2 (4.8) | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.6) | 4 (2.5) | 11 (0.8) |
| カテーテル留置部位静脈炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| カテーテル留置部位関連反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 疲労 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 14 (2.2) | 0 | 16 (1.2) |
| 熱感 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 12 (3.4) | 3 (0.5) | 0 | 15 (1.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 末梢腫脹 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 穿刺部位出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 発熱 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 恥骨上痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 口渇 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 血管穿刺部位血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 3 (0.5) | 0 | 4 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (1.1) | 3 (7.1) | 1 (1.0) | 6 (1.7) | 43 (6.6) | 3 (1.9) | 56 (4.3) |
| 気管支炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 毛包炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 歯肉炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| インフルエンザ | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| ウイルス性下気道感染 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.3) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 18 (2.8) | 0 | 19 (1.5) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 (0.9) | 0 | 6 (0.5) |
| 耳下腺炎 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 膿疱性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 鼻炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 0 | 4 (0.3) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 上気道感染 | 1 (1.1) | 2 (4.8) | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 5 (0.8) | 1 (0.6) | 11 (0.8) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ウイルス感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 0 | 0 | 11 (3.1) | 5 (0.8) | 4 (2.5) | 20 (1.5) |
| 節足動物咬傷 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 0 | 3 (0.2) |
| 胸部損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 脳振盪 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 転倒 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 頭部損傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 関節損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 裂傷 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 靭帯捻挫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 四肢損傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 交通事故 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 引っかき傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 皮膚擦過傷 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.1) | 1 (0.2) | 0 | 5 (0.4) |
| 熱傷 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 創傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 1 (1.1) | 0 | 6 (6.1) | 14 (3.9) | 15 (2.3) | 10 (6.2) | 45 (3.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 0 | 5 (0.4) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 2 (1.2) | 6 (0.5) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血中トリグリセリド増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 体温低下 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 6 (1.7) | 9 (1.4) | 8 (4.9) | 24 (1.8) |
| 尿検査異常 | 0 | 0 | 3 (3.1) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 4 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 体重増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 食欲亢進 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (1.1) | 0 | 4 (4.1) | 18 (5.0) | 27 (4.2) | 6 (3.7) | 55 (4.2) |
| 関節痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 3 (0.8) | 4 (0.6) | 0 | 8 (0.6) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 3 (0.8) | 7 (1.1) | 2 (1.2) | 13 (1.0) |
| 関節硬直 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 筋痙縮 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 筋攣縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 7 (1.1) | 1 (0.6) | 11 (0.8) |
| 頚部痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 8 (2.2) | 4 (0.6) | 0 | 12 (0.9) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 神経系障害 | 13 (13.8) | 4 (9.5) | 8 (8.2) | 35 (9.8) | 97 (14.9) | 10 (6.2) | 154 (11.8) |
| 灼熱感 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 注意力障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 浮動性めまい | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 2 (2.0) | 4 (1.1) | 16 (2.5) | 1 (0.6) | 24 (1.8) |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 6 (0.9) | 0 | 7 (0.5) |
| 味覚異常 | 2 (2.1) | 2 (4.8) | 0 | 2 (0.6) | 4 (0.6) | 2 (1.2) | 10 (0.8) |
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 頭痛 | 12 (12.8) | 1 (2.4) | 3 (3.1) | 20 (5.6) | 69 (10.6) | 6 (3.7) | 99 (7.6) |
| 知覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 1 (0.2) | 0 | 4 (0.3) |
| 失神寸前の状態 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 7 (1.1) | 0 | 9 (0.7) |
| 傾眠 | 1 (1.1) | 0 | 3 (3.1) | 7 (2.0) | 18 (2.8) | 2 (1.2) | 30 (2.3) |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 緊張性頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 6 (0.9) | 0 | 7 (0.5) |
| 異常な夢 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 攻撃性 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 激越 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 不安 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 腎および尿路障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 5 (0.8) | 0 | 6 (0.5) |
| 着色尿 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血尿 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻尿 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 0 | 5 (0.4) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 0 | 4 (0.3) |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 月経過多 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 頻発月経 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 腟分泌物 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 2 (2.0) | 16 (4.5) | 33 (5.1) | 2 (1.2) | 54 (4.1) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 5 (1.4) | 4 (0.6) | 1 (0.6) | 10 (0.8) |
| 咽喉乾燥 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 鼻出血 | 1 (1.1) | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 3 (0.5) | 0 | 6 (0.5) |
| 過換気 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 4 (0.6) | 0 | 7 (0.5) |
| 口腔咽頭痛 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 9 (2.5) | 18 (2.8) | 0 | 28 (2.1) |
| 咽頭浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 0 | 3 (0.2) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| くしゃみ | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 咽喉刺激感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total (N=1309)<br>n (%) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (2.1) | 0 | 1 (1.0) | 9 (2.5) | 25 (3.8) | 2 (1.2) | 37 (2.8) |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚炎 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 接触皮膚炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 0 | 4 (0.3) |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 爪破損 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 6 (0.9) | 0 | 8 (0.6) |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.5) | 0 | 3 (0.2) |
| 発疹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 斑状丘疹状皮疹 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 丘疹性皮疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 6 (0.9) | 0 | 7 (0.5) |
| 皮膚変色 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 2 (0.2) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.4) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 3 (0.5) | 0 | 4 (0.3) |
| 血腫 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 蒼白 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |

MedDRA Version 19.1

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.6.1.1

表 2.7.4-195　Group D：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別／実用量別）：単回投与

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total<br>(N=1309)<br>n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 13 (13.8) | 4 (9.5) | 16 (16.3) | 47 (13.2) | 84 (12.9) | 19 (11.7) | 170 (13.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 1 (0.6) | 6 (0.5) |
| 血小板増加症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 (0.8) | 1 (0.6) | 6 (0.5) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 0 | 3 (0.2) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 強膜充血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 霧視 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 胃腸障害 | 3 (3.2) | 2 (4.8) | 3 (3.1) | 13 (3.6) | 19 (2.9) | 2 (1.2) | 39 (3.0) |
| 腹部不快感 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 腹部膨満 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 腹痛 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 4 (0.6) | 0 | 5 (0.4) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 0 | 2 (0.2) |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 4 (1.1) | 0 | 0 | 4 (0.3) |
| 下痢 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 4 (0.6) | 1 (0.6) | 5 (0.4) |
| 口内乾燥 | 2 (2.1) | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| 消化不良 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 嚥下障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 鼓腸 | 2 (2.1) | 1 (2.4) | 0 | 0 | 3 (0.5) | 1 (0.6) | 5 (0.4) |
| 胃腸音異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 悪心 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 0 | 5 (1.4) | 6 (0.9) | 0 | 12 (0.9) |
| 直腸出血 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 4 (0.3) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total<br>(N=1309)<br>n (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 2 (0.6) | 8 (1.2) | 1 (0.6) | 11 (0.8) |
| 無力症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 疲労 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 1 (0.3) | 7 (1.1) | 0 | 8 (0.6) |
| 熱感 | 1 (1.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 口渇 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| 耳下腺炎 | 0 | 1 (2.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 扁桃炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 5 (5.1) | 11 (3.1) | 10 (1.5) | 9 (5.6) | 35 (2.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 体温上昇 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.2) |
| ヘマトクリット減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 6 (1.7) | 9 (1.4) | 8 (4.9) | 24 (1.8) |
| 尿検査異常 | 0 | 0 | 2 (2.0) | 1 (0.3) | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| 白血球数減少 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 4 (1.1) | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 7 (0.5) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 0 | 0 | 3 (0.2) |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | 1 (0.6) | 3 (0.2) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.6) | 0 | 0 | 2 (0.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=94)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=42)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=98)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=357)<br>n (%) | >=40-<60mg<br>(N=650)<br>n (%) | >=60mg<br>(N=162)<br>n (%) | Total<br>(N=1309)<br>n (%) |
| 神経系障害 | 11 (11.7) | 3 (7.1) | 7 (7.1) | 24 (6.7) | 49 (7.5) | 7 (4.3) | 90 (6.9) |
| 浮動性めまい | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 9 (1.4) | 1 (0.6) | 14 (1.1) |
| 体位性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 味覚異常 | 2 (2.1) | 2 (4.8) | 0 | 2 (0.6) | 4 (0.6) | 2 (1.2) | 10 (0.8) |
| 頭部不快感 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (0.3) | 0 | 2 (0.2) |
| 頭痛 | 9 (9.6) | 0 | 3 (3.1) | 14 (3.9) | 29 (4.5) | 4 (2.5) | 50 (3.8) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 嗜眠 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 不随意性筋収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.1) |
| 傾眠 | 1 (1.1) | 0 | 3 (3.1) | 6 (1.7) | 17 (2.6) | 1 (0.6) | 27 (2.1) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 不安 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 月経困難症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 0 | 0 | 3 (0.8) | 3 (0.5) | 0 | 6 (0.5) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 2 (0.3) | 0 | 3 (0.2) |
| 咽頭浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 2 (0.6) | 1 (0.2) | 0 | 4 (0.3) |
| 脱毛症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 光線過敏性反応 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.2) | 0 | 1 (0.1) |
| アレルギー性そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 | 0 | 1 (0.1) |
| 紅斑性皮疹 | 0 | 0 | 1 (1.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.1) |

TEAE = Treatment-emergent Adverse Event.
Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.7.1

表 2.7.4-196　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別／最大の重症度別／実用量別）：単回投与

| Severity | Placebo (N=94) n (%) | Avatrombopag <10mg (N=42) n (%) | Avatrombopag >=10-<20mg (N=98) n (%) | Avatrombopag >=20-<40mg (N=357) n (%) | Avatrombopag >=40-<60mg (N=650) n (%) | Avatrombopag >=60mg (N=162) n (%) | Total (N=1309) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象を発現した被験者 | 24 (25.5) | 7 (16.7) | 25 (25.5) | 106 (29.7) | 227 (34.9) | 41 (25.3) | 406 (31.0) |
| 軽度 | 21 (22.3) | 6 (14.3) | 25 (25.5) | 96 (26.9) | 209 (32.2) | 38 (23.5) | 374 (28.6) |
| 中程度 | 1 (1.1) | 1 (2.4) | 0 | 10 (2.8) | 18 (2.8) | 3 (1.9) | 32 (2.4) |
| 重度 | 2 (2.1) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

N = Number of single dose administrations, therefore subjects may be summarized in the same column more than once.

Single incident AEs (Preferred Term) with missing severities will be counted in the 'Missing' category.

If a subject had two or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) with different severities, then the event with the maximum severity was used for that subject. Subjects with missing AE severity are counted under ‘Missing’ category, or under ‘Severe’ category if the subject already has another AE with Severe intensity.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.8.1

表 2.7.4-197　Group D：血小板数（$10^9$/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量（Visit 別／実用量別）：単回投与－安全性解析対象集団

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=94) | Avatrombopag<br><10mg<br>(N=42) | <br>>=10-<20mg<br>(N=98) | <br>>=20-<40mg<br>(N=357) | <br>>=40-<60mg<br>(N=650) | <br>>=60mg<br>(N=162) | <br>Total<br>(N=1309) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Baseline | | | | | | | |
| n | 94 | 42 | 98 | 357 | 650 | 162 | 1309 |
| Mean | 217.9 | 209.9 | 229.3 | 233.5 | 221.7 | 222.5 | 225.2 |
| SD | 40.07 | 33.41 | 39.03 | 38.87 | 37.00 | 38.47 | 38.15 |
| Median | 223.5 | 208.0 | 227.5 | 233.0 | 220.0 | 223.0 | 224.0 |
| Minimum | 136 | 149 | 151 | 145 | 146 | 149 | 145 |
| Maximum | 303 | 283 | 366 | 329 | 366 | 316 | 366 |
| 4 hours postdose | | | | | | | |
| n | 0 | 0 | 0 | 91 | 0 | 0 | 91 |
| Mean | | | | 243.6 | | | 243.6 |
| SD | | | | 44.31 | | | 44.31 |
| Median | | | | 249.0 | | | 249.0 |
| Minimum | | | | 132 | | | 132 |
| Maximum | | | | 325 | | | 325 |
| 4 hours postdose Change from Baseline | | | | | | | |
| n | 0 | 0 | 0 | 91 | 0 | 0 | 91 |
| Mean | | | | 13.3 | | | 13.3 |
| SD | | | | 23.27 | | | 23.27 |
| Median | | | | 12.0 | | | 12.0 |
| Minimum | | | | -67 | | | -67 |
| Maximum | | | | 64 | | | 64 |

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=94) | Avatrombopag<br><10mg<br>(N=42) | <br>>=10-<20mg<br>(N=98) | <br>>=20-<40mg<br>(N=357) | <br>>=40-<60mg<br>(N=650) | <br>>=60mg<br>(N=162) | <br>Total<br>(N=1309) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days 2 to 7 | | | | | | | |
| n | 138 | 132 | 246 | 809 | 1662 | 315 | 3164 |
| Mean | 204.4 | 201.3 | 255.2 | 266.0 | 275.8 | 257.4 | 266.8 |
| SD | 34.36 | 32.30 | 50.77 | 49.70 | 58.98 | 49.26 | 56.42 |
| Median | 202.0 | 199.0 | 251.5 | 263.0 | 271.0 | 252.0 | 262.0 |
| Minimum | 136 | 135 | 150 | 147 | 145 | 155 | 135 |
| Maximum | 307 | 289 | 449 | 474 | 593 | 480 | 593 |
| Days 2 to 7 Change from Baseline | | | | | | | |
| n | 138 | 132 | 246 | 809 | 1662 | 315 | 3164 |
| Mean | 10.5 | -3.1 | 27.3 | 31.6 | 57.4 | 40.8 | 44.3 |
| SD | 16.69 | 20.31 | 31.94 | 32.19 | 53.09 | 37.14 | 47.19 |
| Median | 11.0 | -1.0 | 25.0 | 28.0 | 51.0 | 40.0 | 37.0 |
| Minimum | -38 | -44 | -51 | -95 | -100 | -87 | -100 |
| Maximum | 49 | 60 | 136 | 156 | 395 | 217 | 395 |
| Days 8 to 27 | | | | | | | |
| n | 134 | 180 | 262 | 1113 | 2036 | 731 | 4322 |
| Mean | 209.3 | 207.2 | 250.2 | 267.8 | 270.7 | 286.9 | 268.8 |
| SD | 32.94 | 29.82 | 48.83 | 55.96 | 62.53 | 65.47 | 61.55 |
| Median | 207.0 | 206.0 | 245.5 | 261.0 | 261.0 | 281.0 | 261.0 |
| Minimum | 141 | 143 | 142 | 111 | 135 | 142 | 111 |
| Maximum | 282 | 282 | 414 | 517 | 736 | 681 | 736 |
| Days 8 to 27 Change from Baseline | | | | | | | |
| n | 134 | 180 | 262 | 1113 | 2036 | 731 | 4322 |
| Mean | 14.6 | 5.4 | 20.3 | 33.0 | 48.8 | 65.4 | 44.0 |
| SD | 19.35 | 21.29 | 32.52 | 40.58 | 53.69 | 54.38 | 50.78 |
| Median | 16.0 | 6.0 | 18.5 | 28.0 | 41.0 | 58.0 | 36.0 |
| Minimum | -47 | -52 | -78 | -120 | -116 | -139 | -139 |
| Maximum | 73 | 58 | 120 | 230 | 538 | 418 | 538 |

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=94) | Avatrombopag<br><10mg<br>(N=42) | <br>>=10-<20mg<br>(N=98) | <br>>=20-<40mg<br>(N=357) | <br>>=40-<60mg<br>(N=650) | <br>>=60mg<br>(N=162) | <br>Total<br>(N=1309) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Days 28+ | | | | | | | |
| n | 0 | 30 | 0 | 146 | 260 | 81 | 517 |
| Mean | | 214.1 | | 243.2 | 214.7 | 227.9 | 224.7 |
| SD | | 39.46 | | 44.55 | 37.53 | 38.88 | 41.74 |
| Median | | 203.0 | | 245.5 | 212.5 | 230.0 | 220.0 |
| Minimum | | 152 | | 146 | 137 | 132 | 132 |
| Maximum | | 298 | | 355 | 376 | 317 | 376 |
| Days 28+ Change from Baseline | | | | | | | |
| n | 0 | 30 | 0 | 146 | 260 | 81 | 517 |
| Mean | | 12.3 | | 8.2 | -4.5 | -2.5 | 0.4 |
| SD | | 25.92 | | 21.05 | 30.60 | 30.64 | 28.58 |
| Median | | 8.5 | | 8.0 | -3.0 | 1.0 | 1.0 |
| Minimum | | -38 | | -42 | -116 | -131 | -131 |
| Maximum | | 71 | | 86 | 185 | 75 | 185 |
| End of Study | | | | | | | |
| n | 30 | 12 | 2 | 99 | 220 | 110 | 443 |
| Mean | 231.6 | 240.8 | 280.0 | 254.1 | 227.9 | 245.7 | 238.8 |
| SD | 45.02 | 47.18 | 74.95 | 57.08 | 47.20 | 54.09 | 52.42 |
| Median | 246.5 | 242.0 | 280.0 | 250.0 | 222.0 | 238.0 | 232.0 |
| Minimum | 138 | 173 | 227 | 144 | 130 | 160 | 130 |
| Maximum | 310 | 322 | 333 | 399 | 386 | 443 | 443 |
| End of Study Change from Baseline | | | | | | | |
| n | 30 | 12 | 2 | 99 | 220 | 110 | 443 |
| Mean | 14.9 | 10.6 | 21.0 | 20.7 | 7.5 | 24.2 | 14.8 |
| SD | 17.75 | 22.94 | 39.60 | 37.82 | 34.98 | 51.83 | 40.73 |
| Median | 14.5 | 12.0 | 21.0 | 12.0 | 3.5 | 13.5 | 8.0 |
| Minimum | -26 | -34 | -7 | -54 | -84 | -128 | -128 |
| Maximum | 51 | 53 | 49 | 158 | 160 | 192 | 192 |

N = Number of single dose administrations, therefore subjects may be summarized in the same column more than once.
For end of study visit subjects are summarized under the highest dose they received.

Only subjects with nonmissing data at both baseline and the relevant postdose day are included in the change from baseline summary statistics.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.5.6.1.1

(2)　反復投与試験

表 2.7.4-198　Group D：試験別の登録被験者：反復投与

| Study Number | Placebo (N=19) n (%) | Avatrombopag Dose Groups | | | | | Combined Total (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10 mg (N=6) n (%) | ≥10 to <20 mg (N=26) n (%) | ≥20 to <40 mg (N=7) n (%) | ≥40 mg (N=6) n (%) | Total (N=45) n (%) | |
| **CL-002** | 10 (52.6) | 6 (100.0) | 0 | 7 (100.0) | 6 (100.0) | 19 (42.2) | 29 (45.3) |
| **006** | 9 (47.4) | 0 | 26 (100.0) | 0 | 0 | 26 (57.8) | 35 (54.7) |

N = number of subjects across all studies, n = number of subjects in individual group.
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 110

表 2.7.4-199　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別）：反復投与

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=19)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=26)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=7)<br>n (%) | >=40mg<br>(N=6)<br>n (%) | Total<br>(N=45)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 3 (11.5) | 5 (71.4) | 6 (100.0) | 20 (44.4) |
| | | | | | | |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 眼障害 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 3 (6.7) |
| 眼刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 羞明 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 胃腸障害 | 2 (10.5) | 1 (16.7) | 1 (3.8) | 1 (14.3) | 5 (83.3) | 8 (17.8) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 裂肛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 便秘 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 3 (50.0) | 4 (8.9) |
| 下痢 | 1 (5.3) | 1 (16.7) | 0 | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 4 (8.9) |
| 消化不良 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 悪心 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 2 (4.4) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 (10.5) | 5 (83.3) | 0 | 4 (57.1) | 3 (50.0) | 12 (26.7) |
| カテーテル留置部位浮腫 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| カテーテル留置部位疼痛 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 3 (42.9) | 0 | 4 (8.9) |
| カテーテル留置部位静脈炎 | 0 | 3 (50.0) | 0 | 0 | 0 | 3 (6.7) |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 3 (6.7) |
| 血管穿刺部位内出血 | 2 (10.5) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=19)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=26)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=7)<br>n (%) | >=40mg<br>(N=6)<br>n (%) | Total<br>(N=45)<br>n (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (5.3) | 2 (33.3) | 1 (3.8) | 3 (42.9) | 1 (16.7) | 7 (15.6) |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 単純ヘルペス | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (14.3) | 0 | 2 (4.4) |
| 上気道感染 | 1 (5.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| ウイルス感染 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 挫傷 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 肉離れ | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 握力低下 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 2 (4.4) |
| 高血糖 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (15.8) | 1 (16.7) | 1 (3.8) | 2 (28.6) | 1 (16.7) | 5 (11.1) |
| 関節痛 | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 頚部痛 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 四肢痛 | 1 (5.3) | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 神経系障害 | 4 (21.1) | 2 (33.3) | 2 (7.7) | 2 (28.6) | 3 (50.0) | 9 (20.0) |
| 浮動性めまい | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 頭痛 | 3 (15.8) | 2 (33.3) | 1 (3.8) | 1 (14.3) | 3 (50.0) | 7 (15.6) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 錯感覚 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 1 (14.3) | 0 | 1 (2.2) |
| 傾眠 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 失神 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=19)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=26)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=7)<br>n (%) | >=40mg<br>(N=6)<br>n (%) | Total<br>(N=45)<br>n (%) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 月経困難症 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 鼻閉 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 全身性そう痒症 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (2.2) |

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS Table 22.3.6.2.1

表 2.7.4-200　Group D：治験薬との因果関係が否定できない有害事象（SOC 及び PT 別）：反復投与

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=19)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=26)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=7)<br>n (%) | >=40mg<br>(N=6)<br>n (%) | Total<br>(N=45)<br>n (%) |
| 治験薬との因果関係が否定できない有害事象を発現した被験者 | 2 (10.5) | 2 (33.3) | 3 (11.5) | 1 (14.3) | 5 (83.3) | 11 (24.4) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 聴力低下 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 眼障害 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 羞明 | 0 | 2 (33.3) | 0 | 0 | 0 | 2 (4.4) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (14.3) | 5 (83.3) | 7 (15.6) |
| 下腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 便秘 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 (50.0) | 3 (6.7) |
| 下痢 | 0 | 0 | 0 | 1 (14.3) | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 2 (4.4) |
| 疲労 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (33.3) | 2 (4.4) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 握力低下 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 高カリウム血症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 2 (10.5) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 関節痛 | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 四肢痛 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=19)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=26)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=7)<br>n (%) | >=40mg<br>(N=6)<br>n (%) | Total<br>(N=45)<br>n (%) |
| 神経系障害 | 1 (5.3) | 0 | 2 (7.7) | 0 | 2 (33.3) | 4 (8.9) |
| 浮動性めまい | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 | 1 (2.2) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 頭痛 | 1 (5.3) | 0 | 1 (3.8) | 0 | 1 (16.7) | 2 (4.4) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (16.7) | 1 (2.2) |
| 錯感覚 | 1 (5.3) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Subject with two or more adverse events in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 19.1
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.7.2

表 2.7.4-201　Group D：有害事象（SOC 及び PT 別／最大の重症度別）：反復投与

| Severity | Placebo<br>(N=19)<br>n (%) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6)<br>n (%) | >=10-<20mg<br>(N=26)<br>n (%) | >=20-<40mg<br>(N=7)<br>n (%) | >=40mg<br>(N=6)<br>n (%) | Total<br>(N=45)<br>n (%) |
| 有害事象を発現した被験者 | 9 (47.4) | 6 (100.0) | 3 (11.5) | 5 (71.4) | 6 (100.0) | 20 (44.4) |
| 軽度 | 9 (47.4) | 5 (83.3) | 3 (11.5) | 4 (57.1) | 4 (66.7) | 16 (35.6) |
| 中程度 | 0 | 1 (16.7) | 0 | 1 (14.3) | 2 (33.3) | 4 (8.9) |
| 重度 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Single incident AEs (Preferred Term) with missing severities will be counted in the 'Missing' category.
If a subject had two or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) with different severities, then the event with the maximum severity was used for that subject. Subjects with missing AE severity are counted under ‘Missing’ category, or under ‘Severe’ category if the subject already has another AE with Severe intensity.
AE = adverse event
Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.3.8.2

表 2.7.4-202　Group D：血小板数（$10^9$/L）の平均値及びベースラインからの平均変化量（Visit 別）：反復投与－安全性解析対象集団

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=19) | Avatrombopag | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | <10mg<br>(N=6) | >=10-<20mg<br>(N=26) | >=20-<40mg<br>(N=7) | >=40mg<br>(N=6) | Total<br>(N=45) |
| ベースライン | | | | | | |
| n | 19 | 6 | 26 | 7 | 6 | 45 |
| 平均 | 216.8 | 229.7 | 209.6 | 212.9 | 216.7 | 213.7 |
| SD | 41.09 | 50.05 | 37.67 | 19.23 | 28.12 | 35.74 |
| 中央値 | 214.0 | 218.0 | 207.5 | 209.0 | 219.0 | 209.0 |
| 最小値 | 158 | 179 | 136 | 178 | 177 | 136 |
| 最大値 | 284 | 304 | 274 | 232 | 245 | 304 |
| 投与後 4 時間 | | | | | | |
| n | 10 | 6 | 0 | 7 | 6 | 19 |
| 平均 | 254.6 | 237.3 | | 228.0 | 215.2 | 226.9 |
| SD | 45.88 | 43.01 | | 22.85 | 26.77 | 31.14 |
| 中央値 | 256.0 | 227.5 | | 220.0 | 215.5 | 220.0 |
| 最小値 | 181 | 195 | | 202 | 179 | 179 |
| 最大値 | 321 | 301 | | 271 | 248 | 301 |
| ベースラインからの変化量 | | | | | | |
| n | 10 | 6 | 0 | 7 | 6 | 19 |
| 平均 | 15.3 | 7.7 | | 15.1 | -1.5 | 7.5 |
| SD | 14.35 | 9.63 | | 15.57 | 8.09 | 13.21 |
| 中央値 | 8.5 | 6.5 | | 11.0 | -2.0 | 5.0 |
| 最小値 | 1 | -3 | | -7 | -11 | -11 |
| 最大値 | 37 | 21 | | 40 | 10 | 40 |

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=19) | Avatrombopag<br><10mg<br>(N=6) | Avatrombopag<br>>=10-<20mg<br>(N=26) | Avatrombopag<br>>=20-<40mg<br>(N=7) | Avatrombopag<br>>=40mg<br>(N=6) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=45) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Day 2～7 | | | | | | |
| n | 65 | 18 | 102 | 20 | 18 | 158 |
| 平均 | 226.9 | 237.1 | 244.7 | 236.9 | 262.8 | 244.9 |
| SD | 39.09 | 48.67 | 51.94 | 39.82 | 61.98 | 51.50 |
| 中央値 | 226.0 | 224.0 | 239.5 | 219.0 | 253.0 | 237.0 |
| 最小値 | 164 | 182 | 146 | 177 | 181 | 146 |
| 最大値 | 334 | 305 | 384 | 305 | 383 | 384 |
| ベースラインからの変化量 | | | | | | |
| n | 65 | 18 | 102 | 20 | 18 | 158 |
| 平均 | 13.5 | 7.4 | 33.7 | 24.9 | 46.1 | 31.0 |
| SD | 24.79 | 19.53 | 35.86 | 38.06 | 56.29 | 38.55 |
| 中央値 | 7.0 | 2.0 | 28.0 | 8.5 | 14.0 | 18.0 |
| 最小値 | -30 | -17 | -44 | -23 | -2 | -44 |
| 最大値 | 98 | 64 | 160 | 104 | 139 | 160 |
| Day 8～27 | | | | | | |
| n | 83 | 12 | 171 | 12 | 17 | 212 |
| 平均 | 228.8 | 287.0 | 306.9 | 406.7 | 530.7 | 329.4 |
| SD | 34.65 | 36.35 | 88.02 | 45.50 | 65.59 | 104.22 |
| 中央値 | 229.0 | 291.5 | 292.0 | 396.5 | 522.0 | 307.5 |
| 最小値 | 171 | 227 | 157 | 332 | 432 | 157 |
| 最大値 | 315 | 331 | 644 | 496 | 634 | 644 |
| ベースラインからの変化量 | | | | | | |
| n | 83 | 12 | 171 | 12 | 17 | 212 |
| 平均 | 23.8 | 57.3 | 93.3 | 196.8 | 315.6 | 115.0 |
| SD | 28.00 | 26.65 | 80.40 | 45.48 | 73.49 | 99.78 |
| 中央値 | 20.0 | 52.0 | 76.0 | 188.5 | 293.0 | 91.0 |
| 最小値 | -45 | 15 | -88 | 128 | 208 | -88 |
| 最大値 | 104 | 91 | 426 | 274 | 444 | 444 |

| Visit<br>Statistic | Placebo<br>(N=19) | Avatrombopag<br><10mg<br>(N=6) | Avatrombopag<br>>=10-<20mg<br>(N=26) | Avatrombopag<br>>=20-<40mg<br>(N=7) | Avatrombopag<br>>=40mg<br>(N=6) | Avatrombopag<br>Total<br>(N=45) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 試験終了 | | | | | | |
| n | 18 | 6 | 24 | 7 | 6 | 43 |
| 平均 | 235.4 | 281.0 | 231.6 | 394.7 | 390.5 | 287.2 |
| SD | 44.67 | 22.92 | 39.25 | 51.96 | 51.77 | 82.67 |
| 中央値 | 231.5 | 281.5 | 229.0 | 415.0 | 388.0 | 273.0 |
| 最小値 | 175 | 253 | 168 | 284 | 321 | 168 |
| 最大値 | 302 | 311 | 303 | 428 | 455 | 455 |
| ベースラインからの変化量 | | | | | | |
| n | 18 | 6 | 24 | 7 | 6 | 43 |
| 平均 | 18.5 | 51.3 | 17.1 | 181.9 | 173.8 | 70.6 |
| SD | 37.15 | 35.17 | 30.93 | 63.07 | 66.85 | 83.94 |
| 中央値 | 16.0 | 50.5 | 15.0 | 203.0 | 156.5 | 38.0 |
| 最小値 | -49 | 7 | -63 | 53 | 115 | -63 |
| 最大値 | 137 | 99 | 80 | 237 | 278 | 278 |

SD = standard deviation

Only subjects with nonmissing data at both baseline and the relevant postdose day are included in the change from baseline summary statistics.

Source: Module 5.3.5.3-2, ISS, Table 22.5.6.2.1

# 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

## 2.7.5　参考文献

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

2.7.5　参考文献 ..... 3

## 2.7.5　参考文献

Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. N Engl J Med. 2012;367(8):716-24.

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

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

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

Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. Blood. 2007:109(11);4607-16.

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

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

Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, Gervais DA, Miller DL, Osnis RB, et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. J Vasc Interv Radiol. 2009;20(7 Suppl):S240-9.

Ögren M, Bergqvist D, Björck M, Acosta S, Eriksson H, Sternby NH. Portal vein thrombosis: prevalence, patient characteristics and lifetime risk: a population study based on 23796 consecutive autopsies. World J Gastroenterol. 2006;12(13):2115-9.

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