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

2.7.6　個々の試験のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ 4
2.7.6.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験）－添付資料 5.3.1.2-1 4
2.7.6.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs. 1G 製剤）（005 試験）－添付資料 5.3.1.2-6 4
2.7.6.3　バイオアベイラビリティ試験（空腹時 2G 製剤）（007 試験）－添付資料 5.3.1.2-2 4
2.7.6.4　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験）－添付資料 5.3.1.2-3 4
2.7.6.5　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験）－添付資料 5.3.1.2-4 4
2.7.6.6　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験）－添付資料 5.3.1.2-5 4
2.7.6.7　単回投与試験（CL-001 試験）－添付資料 5.3.3.1-1 4
2.7.6.8　反復投与試験（CL-002 試験）－添付資料 5.3.3.1-2 4
2.7.6.9　^{14}C 標識を用いた薬物動態試験（901 試験）－添付資料 5.3.3.1-3 4
2.7.6.10　日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（006 試験）－添付資料 5.3.3.3-1 4
2.7.6.11　日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（018 試験）－添付資料 5.3.3.3-2 4
2.7.6.12　日本人での単回投与試験（015 試験）－添付資料 5.3.3.1-4 4
2.7.6.13　薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）（019 試験）－添付資料 5.3.3.4-2 4
2.7.6.14　薬物相互作用試験（ベラパミル及びシクロスポリン）（008 試験）－添付資料 5.3.3.4-1 4
2.7.6.15　Thorough QT 試験（001 試験）－添付資料 5.3.4.1-1 4
2.7.6.16　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 2 相試験（202 試験）－添付資料 5.3.5.1-1 4
2.7.6.17　日本人の慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 2 相試験（204 試験）－添付資料 5.3.5.1-2 4
2.7.6.18　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 3 相試験（310 試験）－添付資料 5.3.5.1-3 4
2.7.6.19　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 3 相試験（311 試験）－添付資料 5.3.5.1-4 4
2.7.6.20　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 2 相試験（CL-003 試験）－添付資料 5.3.5.4-2 4
2.7.6.21　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 2 相試験（CL-003 試験）－添付資料 5.3.5.4-2 5
2.7.6.22　慢性 C 型肝炎患者での第 2 相試験（203 試験）－添付資料 5.3.5.4-1 5
2.7.6.23　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 3 相試験（302 試験）－添付資料 5.3.5.4-4 5

2.7.6.24　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 3 相試験（305 試験）－添付資料 5.3.5.4-5 5

2.7.6　個々の試験のまとめ

2.7.6.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験）－添付資料 5.3.1.2-1

2.7.6.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs. 1G 製剤）（005 試験）－添付資料 5.3.1.2-6

2.7.6.3　バイオアベイラビリティ試験（空腹時 2G 製剤）（007 試験）－添付資料 5.3.1.2-2

2.7.6.4　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験）－添付資料 5.3.1.2-3

2.7.6.5　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験）－添付資料 5.3.1.2-4

2.7.6.6　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験）－添付資料 5.3.1.2-5

2.7.6.7　単回投与試験（CL-001 試験）－添付資料 5.3.3.1-1

2.7.6.8　反復投与試験（CL-002 試験）－添付資料 5.3.3.1-2

2.7.6.9　^{14}C 標識を用いた薬物動態試験（901 試験）－添付資料 5.3.3.1-3

2.7.6.10　日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（006 試験）－添付資料 5.3.3.3-1

2.7.6.11　日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（018 試験）－添付資料 5.3.3.3-2

2.7.6.12　日本人での単回投与試験（015 試験）－添付資料 5.3.3.1-4

2.7.6.13　薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）（019 試験）－添付資料 5.3.3.4-2

2.7.6.14　薬物相互作用試験（ベラパミル及びシクロスポリン）（008 試験）－添付資料 5.3.3.4-1

2.7.6.15　Thorough QT 試験（001 試験）－添付資料 5.3.4.1-1

2.7.6.16　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 2 相試験（202 試験）－添付資料 5.3.5.1-1

2.7.6.17　日本人の慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 2 相試験（204 試験）－添付資料 5.3.5.1-2

2.7.6.18　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 3 相試験（310 試験）－添付資料 5.3.5.1-3

2.7.6.19　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 3 相試験（311 試験）－添付資料 5.3.5.1-4

2.7.6.20　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 2 相試験（CL-003 試験）－添付資料 5.3.5.4-2

2.7.6.21　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 2 相試験（CL-003 試験）－添付資料 5.3.5.4-2

2.7.6.22　慢性 C 型肝炎患者での第 2 相試験（203 試験）－添付資料 5.3.5.4-1

2.7.6.23　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 3 相試験（302 試験）－添付資料 5.3.5.4-4

2.7.6.24　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 3 相試験（305 試験）－添付資料 5.3.5.4-5

2.7.6.1　バイオアベイラビリティ試験（1G 製剤 vs. 懸濁液）（902 試験）

添付資料 5.3.1.2-1

2.7.6.1.1　試験の標題

男性及び女性の健康被験者を対象に AKR-501 10 mg の経口懸濁液又は錠剤を食後及び空腹時単回経口投与したときの薬物動態、相対的バイオアベイラビリティ及び安全性を評価する、非盲検・ランダム化・3-way クロスオーバー試験

2.7.6.1.2　試験方法

2.7.6.1.2.1　目的

- 健康成人男女被験者を対象として、空腹時にアバトロンボパグ（AKR-501）10 mg を錠剤として投与し、経口懸濁液に対するバイオアベイラビリティを評価する。
- アバトロンボパグの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

2.7.6.1.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.1.2.3　試験方法

本試験は、第 1 相、ランダム化、非盲検、3-way クロスオーバー試験で、18 名の健康成人被験者にアバトロンボパグ 10 mg を経口懸濁液又は錠剤として食後又は空腹時に単回投与し、薬物動態及び相対的バイオアベイラビリティを評価することを目的として設定した。被験者は、Day 0 の夕刻から Day 3 の朝まで治験実施医療機関に入院し、被験薬を投与後、アバトロンボパグ未変化体濃度を測定するための採血を行った。各投与期の間に 7 日間の休薬期間を設定した。

2.7.6.1.2.4　対象

主な選択基準

- 年齢が 18～65 歳の健康な男女志願者
- Body mass index（BMI）が 18～30 kg/m^2 の者
- 病歴、身体検査及び通常の臨床検査の結果に基づき、主要な内科的疾患や重大な出血・血栓症の既往歴がなく、健康状態が良好であると治験担当医師が判断した者
- 血液学的検査値［ヘモグロビン、白血球数、好中球数（絶対値）、平均赤血球容積及び赤血球分布幅］が基準値内であるか、基準値外であっても治験担当医師が臨床的に問題なしと判断した者
- 臨床的に問題となる心電図所見がないと治験担当医師が判断した者
- 血小板数が 150,000～300,000/mm^3 の者
- 腎機能、肝機能、血液生化学検査及び尿検査の臨床検査値が基準値内であるか、基準値外であっても臨床的に問題なしと治験担当医師が判断した者

主な除外基準

- 過去にアバトロンボパグが投与された者
- アバトロンボパグに対して過敏症を有する者
- 被験薬の吸収、分布、代謝、排泄、又は被験者の安全性（精神障害を含む）に影響し、試験の目的の達成に影響を及ぼす可能性のある臨床的に重要な疾患、障害、又は年齢に応じた健康状態を有する者
- てんかんの既往歴を有する者
- 腎疾患又は肝疾患の既往歴を有する者
- 血小板障害（病型を問わない）を有することがわかっている者
- 血栓塞栓症の既往歴又は本人若しくは一親等血縁者が出血性素因を有する者
- 心血管疾患（例：心筋梗塞、脳卒中、高血圧）の既往歴を有する者
- 血液がん又はその他の悪性腫瘍の既往歴を有する者
- 臓器特異的又は全身性の炎症若しくは自己免疫疾患の既往歴を有する者
- 脾臓摘出術の既往歴を有する者

2.7.6.1.2.5 治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩

投与量：10 mg

投与方法：

- Treatment A：空腹時にアバトロンボパグ 10 mg 経口懸濁液を投与
- Treatment B：空腹時にアバトロンボパグ 10 mg 錠を投与
- Treatment C：食後にアバトロンボパグ 10 mg 錠を投与（高脂肪食摂取の 30 分後）

3 回の投与期の間に 7 日間の休薬期間を設定した。

試験期間：29 日間

- 被験者は、A、B 及び C の各 Treatment の Day 0（投与前日）の夕刻から Day 3 の朝まで治験実施医療機関に入院し、7 日間の休薬期間の後、次回の投与のために再入院した。

2.7.6.1.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

0 時間（投与前 45 分以内）、投与 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、4、6、8、10、12、24、36、48、72 及び 96 時間後に採血を行い、以下のパラメータを算出した。

- 血漿中アバトロンボパグ濃度
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間

- λ_z：終末相消失速度定数
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- t_{lag}：吸収時のラグタイム

(2) 安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 心電図
- 身体所見
- 臨床検査
- 併用薬

2.7.6.1.2.7 被験者数

18 名

2.7.6.1.2.8 解析方法

(1) 薬物動態

各群について、血漿中アバトロンボパグの $AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、C_{max}、t_{max}、t_{lag}、λ_z 及び $t_{1/2}$ を被験者ごとに算出して表に要約した。

空腹時及び食後にアバトロンボパグ錠を投与したときのバイオアベイラビリティ及び薬物動態プロファイルを、アバトロンボパグ経口懸濁液を投与したときと C_{max}、t_{max} 及び AUC 値を比較することにより求めた。薬物動態パラメータ（AUC、C_{max}）について、経口懸濁液と錠剤を空腹時及び食後に投与したときの薬物動態パラメータ値が同程度であるか否かを検討するため、両側検定を用いて統計学的比較を行った。薬物動態パラメータの幾何平均値の比の90%信頼区間（CI）を算出し、80～125%の範囲に入るか否かを検定した。

(2) 安全性

安全性データの解析には要約統計量を用いた。

2.7.6.1.2.9 試験実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月

2.7.6.1.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.1.3 結果

2.7.6.1.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

- 薬物動態：登録 18 名、解析対象 17 名
- 安全性：登録 18 名、解析対象 18 名

2.7.6.1.3.2　薬物動態

主な薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1　主な薬物動態パラメータ

Parameter	Oral Suspension Fasted (Treatment A) N = 16 Mean (SD)	Tablet Fasted (Treatment B) N = 15 Mean (SD)	Tablet Fed (Treatment C) N = 17 Mean (SD)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (hr·ng/mL)	1989.8 (879.22)	1332.0 (652.29)	1479.6 (467.83)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (hr·ng/mL)	1872.1 (809.18)	1250.4 (613.47)	1371.9 (430.98)
C_{max} (ng/mL)	57.58 (22.119)	39.68 (16.084)	45.11 (13.083)
t_{max} (hr) [a)]	8.00 (4.00, 24.00)	8.00 (4.00, 10.00)	6.00 (4.00, 12.00)
$t_{1/2}$ (hr)	21.031 (5.303)	20.794 (4.797)	21.672 (4.896)
t_{lag} (hr) [a)]	0.500 (0.00, 0.75)	0.500 (0.00, 2.00)	0.750 (0.00, 2.00)
λ_z (hr^{-1})	0.035 (0.009)	0.035 (0.007)	0.034 (0.007)

a) t_{max} and t_{lag} presented as median (min, max)
Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 11-1

大部分の被験者では 3 つの Treatment のいずれもラグタイム（0.5～0.75 時間）は短く、速やかに吸収され、投与後 6～8 時間で最高血漿中濃度に達した。錠剤では空腹時投与より食後投与の方が血漿中濃度はわずかに高かった。また、空腹時投与後の血漿中濃度は、錠剤では経口懸濁液の約 70%であり、最高血漿中濃度を示した後に一相性で低下した。アバトロンボパグの薬物動態パラメータのばらつきは中程度であり、変動係数は 30～45%の範囲であった。

表 2.7.6.1-2 に、アバトロンボパグの経口懸濁液に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ（上段）及び錠剤での食事の影響（下段）を検討した、薬物動態パラメータに対する統計解析結果を示す。

表 2.7.6.1-2 経口懸濁液に対する錠剤の相対的バイオアベイラビリティ及び錠剤での食事の影響

相対的バイオアベイラビリティ：

Parameter	Geometric LS Mean Ratio B/A	90% CI	p-value
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	66.6	(57.0, 77.8)	
$AUC_{(0\text{-}t)}$	66.3	(56.1, 78.4)	
C_{max}	69.4	(59.1, 81.6)	
t_{max}			0.621

食事の影響：

Parameter	Geometric LS Mean Ratio C/B	90% CI	p-value
$AUC_{(0\text{-}inf)}$	113.4	(97.0, 132.5)	
$AUC_{(0\text{-}t)}$	112.2	(94.8, 132.7)	
C_{max}	113.8	(96.9, 133.8)	
t_{max}			0.832

Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 11-2, Table 11-3

幾何平均値の比及び 90%CI から、錠剤投与後のアバトロンボパグの曝露量は経口懸濁液に比べて低いことが示され、経口懸濁液を投与したときの約 66～69%であった。t_{max} には両製剤間で大きな違いはなかった（p=0.621）。食事により錠剤投与時の C_{max} 及び AUC はわずかに増大し（約 12～14%）、90%CI は生物学的同等性の判定基準である 80～125%をわずかに超えた。食事の摂取は t_{max} には影響しなかった（p=0.832）。

薬物動態の結果から、以下の結論を得た。

- 錠剤のバイオアベイラビリティは懸濁液の約 66～69%であった。
- 食後投与によりアバトロンボパグの曝露量はわずかに増大し、高脂肪食摂取で AUC 及び C_{max} は約 12～14%増大した。

2.7.6.1.3.3 安全性

アバトロンボパグを空腹時に経口懸濁液で、並びに空腹時及び食後に錠剤でそれぞれ単回投与したとき、安全性は概ね問題なく、忍容性も良好であった。本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.1-3 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.1-4 に示す。試験中止に至った有害事象はなく、死亡や重篤な有害事象も認められなかった。

表 2.7.6.1-3 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	経口懸濁液 空腹時投与 （Treatment A） (N=16) n (%)	錠剤 空腹時投与 （Treatment B） (N=15) n (%)	錠剤 食後投与 （Treatment C） (N=18) n (%)
有害事象発現被験者数	6 (37.5)	4 (26.7)	10 (55.6)
胃腸障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
口内乾燥	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
臨床検査	4 (25.0)	2 (13.3)	4 (22.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
体温低下	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
体温上昇	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
尿検査異常	1 (6.3)	0 (0.0)	3 (16.7)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (11.1)
筋痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
頚部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
神経系障害	3 (18.8)	3 (20.0)	3 (16.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (5.6)
傾眠	2 (12.5)	1 (6.7)	2 (11.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
鼻閉	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
咽喉頭疼痛	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA ver. 9.1
Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 14.3.1.1

表 2.7.6.1-4　　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	経口懸濁液 空腹時投与 （Treatment A） (N=16) n (%)	錠剤 空腹時投与 （Treatment B） (N=15) n (%)	錠剤 食後投与 （Treatment C） (N=18) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	6 (37.5)	4 (26.7)	7 (38.9)
胃腸障害	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
口内乾燥	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (5.6)
臨床検査	4 (25.0)	1 (6.7)	4 (22.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
血中ブドウ糖増加	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
体温上昇	2 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘマトクリット減少	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘモグロビン減少	1 (6.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血小板数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
尿検査異常	1 (6.3)	0 (0.0)	2 (11.1)
白血球数減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.6)
神経系障害	3 (18.8)	3 (20.0)	3 (16.7)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)
頭痛	1 (6.3)	1 (6.7)	1 (5.6)
傾眠	2 (12.5)	1 (6.7)	2 (11.1)

Related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
MedDRA ver. 9.1
Source: Module 5.3.1.2-1, Study 902 CSR, Table 14.3.1.2

2.7.6.1.4　結論

- 錠剤のバイオアベイラビリティは、懸濁液の約 66～69%であった。
- 食後投与によりアバトロンボパグの曝露量はわずかに増大し、高脂肪食摂取で AUC 及び C_{max} は約 12～14%増大した。
- アバトロンボパグは概ね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.2　バイオアベイラビリティ試験（2G 製剤 vs. 1G 製剤）（005 試験）

添付資料 5.3.1.2-6

2.7.6.2.1　試験の標題

健康被験者を対象に、E5501 旧錠剤の空腹時単回経口投与、並びに E5501 新錠剤の食後及び空腹時単回経口投与を評価する、単施設・非盲検・ランダム化・3 投与クロスオーバー・バイオアベイラビリティ試験

2.7.6.2.2　試験方法

2.7.6.2.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（E5501）の旧錠剤［第 1 世代（1G）製剤］20 mg 錠 2 錠に対する新錠剤［第 2 世代（2G）製剤］40 mg 錠 1 錠の相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的

- アバトロンボパグの 2G 製剤 40 mg 錠 1 錠のバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食の影響を検討する。
- 健康被験者でのアバトロンボパグの安全性を評価する。

2.7.6.2.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.2.2.3　試験方法

本試験は、健康被験者を対象として、空腹時にアバトロンボパグの 1G 製剤並びに食後及び空腹時にアバトロンボパグの 2G 製剤を単回経口投与する、単施設、ランダム化、非盲検、3 投与期クロスオーバー、バイオアベイラビリティ試験である。各投与後に 21 日間の休薬期間を設定した。2 つの異なる投与順（ABC 又は BAC）のいずれかに同数の被験者をランダムに割り付けた（A、B 及び C は 2.7.6.2.2.5 項を参照）。

試験は、ランダム化前期間及びランダム化期間の 2 つの期間から成る。ランダム化前期間は、スクリーニング期及びベースライン期 1（1 回目の経口投与のベースライン期）の 2 つの期で構成した。ランダム化期間は 5 つの期から成り、1 回目の経口投与（投与期 1）、2 回目の経口投与のベースライン（ベースライン期 2）、2 回目の経口投与（投与期 2）、3 回目の経口投与のベースライン（ベースライン期 3）及び 3 回目の経口投与（投与期 3）で構成した。

2.7.6.2.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 18～45 歳の男女の健康成人で、標準的な組み入れ基準を満たす者

2.7.6.2.2.5 治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩

投与量：40 mg

投与方法：

- Treatment A：空腹時にアバトロンボパグ 40 mg 錠（2G 製剤）1 錠を経口投与
- Treatment B：空腹時にアバトロンボパグ 20 mg 錠（1G 製剤）2 錠を経口投与
- Treatment C：食後にアバトロンボパグ 40 mg 錠（2G 製剤）1 錠を経口投与

2.7.6.2.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

個々の被験者のアバトロンボパグの血漿中濃度－時間データを投与期 1、2 及び 3 の Day 1 の Treatment ごとに解析した。薬物動態パラメータはノンコンパートメント法により算出した。

主要な薬物動態変数：

- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積

副次薬物動態変数：

- C_{max}：最高血漿中濃度
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期

誘導変数：

相対的バイオアベイラビリティ（F_{rel}）は、試験投与と対照投与の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の比として算出した。

2G 製剤の 1G 製剤に対する評価：

- $F_{rel\ (new\ tablet\ versus\ old\ tablet)} = AUC_{(0\text{-}inf)(new\ tablet,\ fasted)} / AUC_{(0\text{-}inf)(old\ tablet,\ fasted)}$
- $C_{max\ (new\ tablet\ versus\ old\ tablet)} = C_{max\ (new\ tablet,\ fasted)} / C_{max\ (old\ tablet,\ fasted)}$

食事の影響の検討：

- $F_{rel\ (new\ tablet\ fed\ versus\ fasted)} = AUC_{(0\text{-}inf)(new\ tablet,\ fed)} / AUC_{(0\text{-}inf)(new\ tablet,\ fasted)}$
- $C_{max\ (new\ tablet\ fed\ versus\ fasted)} = C_{max\ (new\ tablet,\ fed)} / C_{max\ (new\ tablet,\ fasted)}$

(2) 薬力学

血小板数の測定のため、スクリーニング期、各ベースライン期、各投与期の Day 2、3～5、7～12、14、16 及び 18、並びに試験終了時（Visit 41）に血液検体を採取した。

(3) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

個々の被験者の投与ごとの曝露量と血小板数のベースラインからの最大増加量（E_{max}）の関係について、薬物動態／薬力学（PK/PD）解析を実施した。

(4) 安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングと記録、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の定期的なモニタリング、バイタルサインの定期的な測定により安全性を評価した。心電図及び身体所見は、スクリーニング期及び試験終了時に評価した。安全性の解析には血小板数も含めた。

2.7.6.2.2.7 目標被験者数

男女の健康成人 16 名をランダムに割り付け、12 名が試験を完了することを目標とした。

2.7.6.2.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

登録被験者集団：同意が得られた被験者集団

ランダム化集団：治験薬投与にランダム割付けされた被験者集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団：薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

(2) 人口統計学的及びその他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性は投与順別に要約した。人口統計学的特性の連続変数（年齢、体重、身長、BMI など）については結果を要約し、被験者数、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数（性別、人種、民族など）については、被験者数及び被験者割合を示した。再投与を行った被験者は別に要約した。また、実際の投与回数を要約した。

(3) 薬物動態

個々の被験者のアバトロンボパグの血漿中濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団を、アバトロンボパグの血漿中濃度の要約及び薬物動態パラメータの解析と要約には薬物動態解析対象集団をそれぞれ用いた。

ノンコンパートメント法を用いてアバトロンボパグの血漿中濃度を解析し、主要な評価薬物動態パラメータとして $AUC_{(0\text{-}inf)}$を算出した。他の副次評価薬物動態パラメータとして C_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$、t_{max} 及び $t_{1/2}$ を算出した。F_{rel} は $AUC_{(0\text{-}inf)}$を用いて算出した。

F_{rel} を評価するため、Treatment 及び投与期を固定効果、被験者を変量効果として、対数変換値に対して線形混合効果モデルを用いて、$AUC_{(0\text{-}inf)}$を 2G 製剤（試験投与）と 1G 製剤（対照投与）で比較した。結果は最小二乗平均の差及びその 90%信頼区間（CI）として示した。得られた Treatment 効果の推定値は、対数を逆変換して 2G 製剤（空腹時投与）の 1G 製剤（空腹時投与）の比の点推定値とその 90%CI として示した。最小 2 乗平均の比の 90%CI が 0.8～1.25 の

範囲外となった場合、2 つの製剤は同等ではないと判断することとした。本比較では、2G 製剤及び 1G 製剤を空腹時投与したときのデータのみを用いた。

食後投与の 2G 製剤（試験投与）と空腹時投与の 2G 製剤（対照投与）の比較についても、線形混合効果モデルを用いて同様の解析を行った。本試験のデザイン上の理由により、Treatment 効果（すなわち、食事の影響）は投与期効果と交絡する。Treatment 効果を推定できるようにするため、固定効果には Treatment のみを含め、投与期効果はモデルから除外した。このため、得られた Treatment 効果の考察では注意が必要である。本比較では、2G 製剤を空腹時及び食後投与したときのデータのみを用いた。

上記の解析は、C_{max} についても同様に実施した。全ての薬物動態パラメータは Treatment 別に要約した。

(4)　薬力学

血小板数及びそのベースラインからの変化量は、Treatment 別、時点別に要約した。E_{max} は、Day −1 の値をベースラインとして用い、投与期別に求めた。

(5)　薬物動態／薬力学（PK/PD）

個々の被験者の Treatment ごとの曝露量と E_{max} の関係について、PK/PD 解析を実施した。

(6)　安全性

安全性解析対象集団について、安全性を評価した。安全性データとして、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査の結果を評価した。Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）は発現割合を Treatment 別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータは記述統計量を算出し評価した。血小板数及びそのベースラインからの変化量は、Treatment 別、時点別に要約した。

2.7.6.2.2.9　試験実施期間

2010 年 1 月～2010 年 [redacted] 月

2.7.6.2.2.10　試験実施国

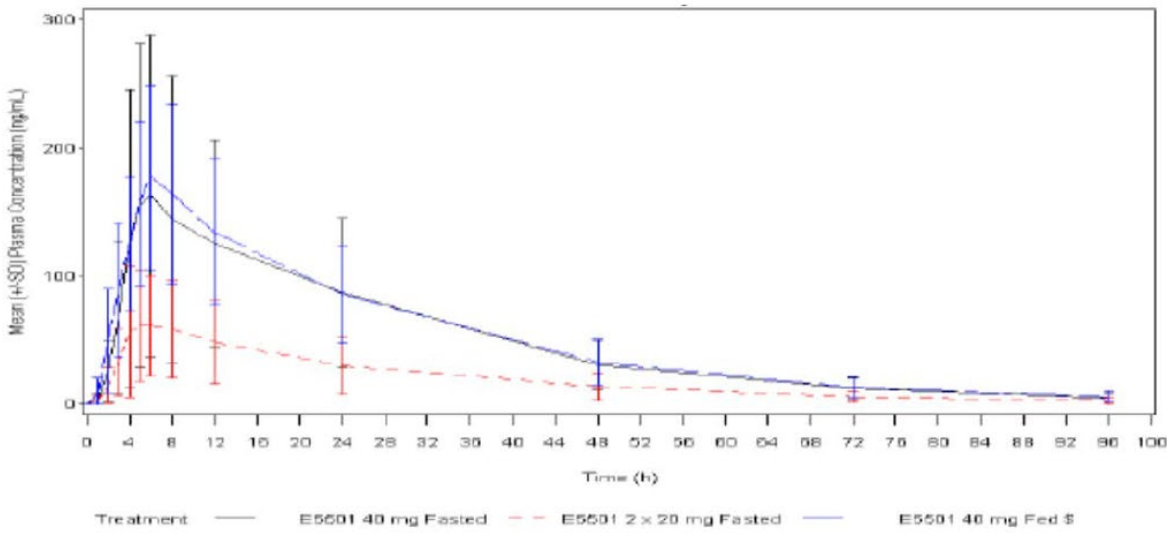
米国

2.7.6.2.3　結果

2.7.6.2.3.1　薬物動態

アバトロンボパグの薬物動態は 3 回の Treatment 全てで緩やかな吸収を示し、投与の約 6 時間後に最高血漿中濃度に到達した。アバトロンボパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.2-1 に示す。

図 2.7.6.2-1　アバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（平均±標準偏差）



Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Figure 2

$t_{1/2}$ は約 18 時間であり、やや緩やかな消失を示した。2G 製剤の C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は、1G 製剤のそれぞれ 2.6 及び 2.5 倍であった。食後投与時の 2G 製剤の吸収速度は空腹時と同程度（t_{max}=6.0 時間）であったが、吸収量はわずかに（約 23%）増大した。血漿中アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約

Parameter	40 mg E5501 (N=16)		
	1G E5501 Fasted	2G E5501 Fasted	2G E5501 Fed
C_{max} (ng/mL) [a)]	53.8 (84.15)	139.5 (83.20)	172.2 (35.96)
t_{max} (h) [b)]	6.0 (4-48)	6.0 (4-12)	6.0 (4-12)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL) [a)]	1417 (85.0)	3593 (87.3)	4429 (42.4)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL) [a)]	1485 (82.8)	3670 (87.5)	4564 (43.3)
$t_{1/2}$ (h) [c)]	18.9 (4.09)	17.1 (2.88)	17.9 (3.14)
LSM $AUC_{(0\text{-}inf)}$ Ratio (90% CI)	-	2.49 (1.96, 3.17)	1.23 (0.96, 1.59)
LSM C_{max} Ratio (90% CI)	-	2.59 (2.01, 3.35)	1.23 (0.94, 1.62)

1G=first generation; 2G=second generation; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration-time profile of E5501 from time 0 to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration-time profile of E5501 from time 0 to last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; LSM=least squares mean; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; t_{max}=time from dosing to reach maximum observed plasma concentration.

a) Geometric mean (CV%)
b) Median (min-max)
c) Arithmetic mean (SD)

Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 7, Table 8

2.7.6.2.3.2　薬力学

3 つの Treatment でベースライン値は同程度であったものの、2G 製剤投与後の血小板数のベースラインからの平均変化量に対する効果は、投与後の全ての測定時点で明確に示され、血小板数のベースラインからの最大平均変化量は、空腹時投与では Day 9（192 時間）で 60.1×10^9/L、食後投与では Day 9（192 時間）で 58.2×10^9/L であった。1G 製剤投与後の血小板数のベースラインからの最大平均変化量は Day 5（96 時間）で 11.3×10^9/L であった。このことから、空腹時投与では、血小板数のベースラインからの最大平均変化量が、2G 製剤では 1G 製剤の約 5.3 倍になることが示された。一方、2G 製剤での血小板数のベースラインからの平均変化量に、空腹時と食後で臨床的に意味のある差はないと考えられた。

2.7.6.2.3.3　薬物動態／薬力学（PK/PD）

個々の被験者について $AUC_{(0\text{-}inf)}$ と E_{max} の散布図を作成した結果、曝露量の増大とともに血小板数のベースラインからの変化量が大きくなる傾向が認められた。曝露量が低い被験者では概して血小板数のベースラインからの増加は小さかった。1G 製剤では、曝露量が低く、血小板数のベースラインからの増加は小さかった（ベースラインから 50×10^9/L 超の増加を示した被験者は全体の 25%）。2G 製剤では、空腹時及び食後投与のいずれでも曝露量は高く、血小板数のベースラインからの変化量が 50×10^9/L 超の増加を示した被験者数もより多く認められた（ベースラインから 50×10^9/L 超の増加を示した被験者は空腹時投与被験者の 69%）。

2.7.6.2.3.4　安全性

試験期間中の死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。有害事象を発現した被験者数は、アバトロンボパグの 2G 製剤の空腹時投与で 4 名（25.0%）、1G 製剤の空腹時投与で 3 名（18.8%）、2G 製剤の食後投与（当初規定の投与）で 0 名、及び 2G 製剤の食後投与（再投与）で 1 名（33.3%）であった。有害事象の重症度はいずれも軽度であった。Treatment 別に発現した有害事象を表 2.7.6.2-2 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.2-3 に示す。

16 名の被験者のうち、合計で 5 名（31.3%）に 17 の有害事象が発現した。アバトロンボパグの 2G 製剤の空腹時投与では 16 名のうち 4 名（25.0%）で 7 件、1G 製剤の空腹時投与では 16 名のうち 3 名（18.8%）で 11 件、2G 製剤の食後投与（当初規定の投与）では 16 名のうち 0 名、及び 2G 製剤の食後投与（再投与）では 3 名のうち 1 名で 3 件の有害事象が発現した。

全体の発現割合が 10%超で 2 名以上に発現した有害事象は、便秘［2G 製剤の空腹時投与で 2 名（12.5%）］、上気道感染［2G 製剤の空腹時投与で 1 名（6.3%）及び 1G 製剤の空腹時投与で 1 名（6.3%）］並びに嘔吐［1G 製剤の空腹時投与で 2 名（12.5%）］であった。

アバトロンボパグの投与に関連するかもしれないと判断された有害事象は、腹部不快感、腹痛及び頭痛であり、いずれも各 1 名（全体の 6.3%）での発現であった。

表 2.7.6.2-2　　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	空腹時投与		食後投与		全体 (N=16) n (%)
	2G 製剤 (Treatment A) (N=16) n (%)	1G 製剤 (Treatment B) (N=16) n (%)	2G 製剤 (Treatment C) 当初規定の投与 (N=16) n (%)	2G 製剤 (Treatment C) 再投与 (N=3) n (%)	
有害事象発現被験者数	4 (25.0)	3 (18.8)	0	1 (33.3)	5 (31.3)
胃腸障害	3 (18.8)	2 (12.5)	0	0	3 (18.8)
便秘	2 (12.5)	0	0	0	2 (12.5)
嘔吐	0	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
腹部不快感	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
腹部膨満	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
腹痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
上腹部痛	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
悪心	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	2 (12.5)
上気道感染	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	2 (12.5)
心臓障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
動悸	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
恥骨上痛	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
代謝および栄養障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
食欲減退	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (6.3)
浮動性めまい	0	1 (6.3)	0	1 (33.3)	1 (6.3)
頭痛	1 (6.3)	0	0	1 (33.3)	1 (6.3)
血管障害	0	0	0	1 (33.3)	1 (6.3)
蒼白	0	0	0	1 (33.3)	1 (6.3)

Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 14.3.1.2

表 2.7.6.2-3　　治験薬との因果関係が否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	空腹時投与		食後投与		全体 (N=16) n (%)
	2G 製剤 （Treatment A） (N=16) n (%)	1G 製剤 （Treatment B） (N=16) n (%)	2G 製剤 （Treatment C） 当初規定の投与 (N=16) n (%)	2G 製剤 （Treatment C） 再投与 (N=3) n (%)	
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	2 (12.5)	1 (6.3)	0	1 (33.3)	2 (12.5)
胃腸障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
腹部不快感	0	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
腹痛	1 (6.3)	0	0	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (6.3)	0	0	1 (33.3)	1 (6.3)
頭痛	1 (6.3)	0	0	1 (33.3)	1 (6.3)

Related includes the causality categories: Possible Related, Probably Related & Missing.
Source: Module 5.3.1.2-6, Study 005 CSR, Table 14.3.1.3

ベースライン期 1 からベースライン期 2、ベースライン期 3 及び試験終了時までの臨床検査値の平均値には、顕著な変化はなかった。薬力学上の上限値（500×10^9/L）以上の血小板数を示した被験者はいなかった。各 Treatment で投与後に認められた血小板数の最大値は、1G 製剤の空腹時投与の Day 2 及び Day 5 で 428×10^9/L、2G 製剤の空腹時投与の Day 9 で 446×10^9/L、並びに 2G 製剤の食後投与（再投与を含む）の Day 10 で 399×10^9/L であった。

試験期間中又は試験終了時に、バイタルサイン及び 12 誘導心電図検査の測定値に臨床的に注目すべき変化は認められなかった。

2.7.6.2.4　結論

ランダム化、3 投与期クロスオーバー法により、16 名の健康被験者に空腹時に 1G 製剤、空腹時及び食後に 2G 製剤をそれぞれ単回経口投与したときの結果に基づき、以下のとおり結論した。

- 組成及び製造工程が異なる 2G 製剤は、1G 製剤と比較して平均で約 2.5 倍曝露量が高かった。
- 1G 及び 2G 製剤を空腹時投与したときの曝露量はばらつきが大きく、2G 製剤では 1 名の被験者で、1G 製剤に比べ最大で約 5 倍高い曝露量が認められ、このことからアバトロンボパグが製剤の変化に影響を受けやすいことが示唆された。
- 高脂肪食は 2G 製剤の吸収速度に影響を与えなかったものの、吸収量はわずかに（約 23%）増大した。
- アバトロンボパグは概ね良好な忍容性を示した。

2.7.6.3　バイオアベイラビリティ試験（空腹時 2G 製剤）（007 試験）

添付資料 5.3.1.2-2

2.7.6.3.1　試験の標題

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・4-way クロスオーバー・繰り返しデザイン試験

2.7.6.3.2　試験方法

2.7.6.3.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（E5501）40 mg 錠（ロット番号[redacted]）（対照製剤）に対する、アバトロンボパグ 40 mg 錠（ロット番号[redacted]）（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- 2 つのロットのアバトロンボパグ 40 mg 錠を繰り返し投与して、最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）の個体内及び個体間変動を評価する。

副次目的

- 薬力学的反応の個体内変動を評価する。

2.7.6.3.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.3.2.3　試験方法

本試験は、42 名の男女の健康被験者に、アバトロンボパグの新製剤である第 2 世代製剤（2G 製剤、第 3 相試験製剤）で 20[redacted] 年 [redacted] 月に製造された 40 mg 錠（ロット番号：[redacted]）（Treatment A、対照製剤）と 20[redacted] 年 [redacted] 月に製造された 40 mg 錠（ロット番号：[redacted]）（Treatment B、試験製剤）を投与し、相対的バイオアベイラビリティを評価する、ランダム化、非盲検、4 期クロスオーバー、繰り返しデザイン試験である。被験者をランダム割付けし、4 つの投与期で 2 つのロットの 40 mg 錠を繰り返し単回投与した。すなわち、米国食品医薬品局（FDA）の「Guidance on Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence」に従い、被験者を 2 つの異なる投与順（ABAB 又は BABA）のいずれかに割り当て、4 期の投与を行った。試験は、ランダム化前期間及びランダム化期間から成る。ランダム化前期間は、スクリーニング期及びベースライン期の 2 つの期で構成した。ランダム化期には、4 つの単回投与期及び追跡調査 Visit（試験終了時）で構成し、投与期 1 と投与期 2 及び投与期 3 と投与期 4 の投与の間に 7 日間以上の休薬期間を、また投与期 2 と投与期 3 の投与の間に 28 日間以上の休薬期間をそれぞれ設定した。スクリーニング期は最長 3 週間（21 日間）とした。スクリーニングで適格と

なった被験者は、ベースライン評価のため Day −1 に治験実施医療機関へ入院した。投与期ごとに治験実施医療機関に 5 日間入院し、その後、単回投与後の試験手順に従い断続的に来院した。アバトロンボパグの血漿中濃度を測定するため、各投与期の Day 1 から投与 96 時間後まで経時的に採血した。

血小板数が増加した被験者には、治験担当医師の判断により、低用量アスピリンを投与した。試験を中止した被験者の補充は行わなかった。

2.7.6.3.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女の健康成人で、スクリーニング期の BMI が 18 kg/m^2 以上 32 kg/m^2 以下、及び血小板数が 120 × 10^9/L～250 × 10^9/L の範囲にある者
- 妊娠可能な女性では、治験薬投与開始の 1 生理サイクル以上前から、全試験期間中及び治験薬の最終投与後 30 日（必要に応じて更に長期）まで、高度に効果的な避妊法を使用することに同意する者

2.7.6.3.2.5　治験薬・投与量・投与方法

試験製剤：アバトロンボパグ 40 mg 錠（ロット番号[redacted]）

対照製剤：アバトロンボパグ 40 mg 錠（ロット番号[redacted]）

投与量：40 mg

投与方法：単回経口投与

試験期間：個々の被験者の試験期間は、ランダム化前期間が最長で 21 日間、ランダム化期間が 10 週間で、合計約 13 週間とした。

2.7.6.3.2.6　評価方法

(1)　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを求めた。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0\text{-}24h)}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- F_{rel}：ロット間及びロット内の相対的バイオアベイラビリティ

(2) 薬力学

ベースラインの測定値として Day 1 の投与前の血小板数を用い、投与期 2 及び 4 の Day 28 までの特定の時点の血小板数から、以下の薬力学パラメータを算出した。投与期 1 及び 3 の後の休薬期間が短かったため、これら 2 期での薬力学パラメータは算出しなかった。

- E_{max}：投与期 2 及び 4 の Day 1 投与後の最大血小板数
- TE_{max}：投与期 2 及び 4 の Day 1 投与後の最大血小板数到達時間
- $AUEC_{(0\text{-}28d)}$：投与期 2 及び 4 の Day 1 投与後の血小板数に対する効果曲線下面積
- F_{rel}：各ロット内での $AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} のベースラインからの相対的変化量（投与期 1 及び 3 の後の休薬期間が短かったため、ロット間の比較はできなかった）
- ΔPC：投与期 2 及び 4 の各時点での血小板数のベースライン（各投与期の Day 1 の投与前）からの変化量及び変化率

(3) 安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング及び記録、バイタルサイン（身長、体重及び口腔体温はスクリーニング期のみ）の測定、血液凝固パラメータ（スクリーニング期のみ）を含む臨床検査値の評価、血小板数を含む全血球数の評価（薬力学の各評価時）、血液生化学検査、12 誘導心電図検査及び身体所見（スクリーニング期及び試験終了時のみ）により安全性を評価した。

2.7.6.3.2.7 目標被験者数

合計で 42 名を 2 つの投与順（ABAB 又は BABA）（各 21 名）にランダムに割り付け、このうち 36 名が試験を完了することを目標とした。

2.7.6.3.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

登録被験者：同意が得られた被験者

ランダム化された被験者：治験薬投与にランダム割付けされた被験者

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団：薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

薬力学解析対象集団：薬力学パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬力学データが得られた被験者集団

投与前の濃度が C_{max} の 5%を超えた被験者は、当該期の全てのパラメータの解析から除外した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$の外挿部分の割合が 20%を超えた被験者は、当該期の $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$に関連するパラメータの解析から除外した。

(2)　薬物動態

個々の被験者のアバトロンボパグの血漿中濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団を、アバトロンボパグの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約には薬物動態解析対象集団をそれぞれ用いた。

個々の被験者のアバトロンボパグの薬物動態パラメータは、ロット別及び繰り返し別に一覧を作成した。アバトロンボパグの薬物動態パラメータについては要約統計量を表に示した。繰り返し別及びロット別、繰り返しを併合したロット別に、全てのパラメータの算術平均値、被験者数、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。また、t_{max} 及び $t_{1/2}$ 以外の全てのパラメータについて、幾何平均値及び変動係数（CV）も示した。

対照製剤である Treatment A（ロット番号:[redacted]）に基づいて、同等性の基準値（reference scaled limits）を以下のように設定した。

- C_{max}：0.557～1.793
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：0.578～1.792
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：0.580～1.724

単回投与したときの曝露量のロット間及びロット内の相対的バイオアベイラビリティは、投与順、Treatment（ロット）、繰り返し、繰り返し内の投与期、及び Treatment と繰り返しの交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて、試験製剤と対照製剤の $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} の比較により評価した。繰り返し内の投与期には、繰り返し内で 1 回目又は 2 回目であるかにより「1」又は「2」を割り当てた。すなわち、投与期 1 及び 2 には「1」を、投与期 3 及び 4 には「2」を割り当てた。それぞれのロットについて個体内変動を推定するため、被験者効果は Treatment（ロット）別に「群分け」した。これら 2 つの推定値を併合し、全体の個体内変動として用いた。

Treatment と繰り返しの交互作用から、最小二乗平均値及びその 95%信頼区間（CI）に基づきロット内の比を推定した。

(3)　薬力学

薬力学パラメータの要約及び解析には、薬力学解析対象集団を用いた。AUEC に負の値が含まれる場合には、対数変換値ではなく絶対値で評価した。

28 日間の十分な休薬期間が設定された投与期（投与期 2 及び 4）では、血小板数のベースラインからの変化量を、$AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} を用いて各ロット内で比較した。ロット間の比較はできなかった。

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} のベースラインからの相対的変化量を、対数変換値の線形混合効果モデルを用いて推定し、その 95%CI とともに示した。ベースラインの血小板数を共変量としてモデルに加えた。

(4)　安全性

安全性解析対象集団を用いて安全性を評価した。Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）の発現割合をロット（Treatment）別に要約した。全ての安全性パラメータについて、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値など）により要約した。また、バイタルサインは、ベースラインからの変化量をロット（Treatment）別及び Visit 別に評価した。臨床検査値については、ベースラインから試験終了時までの変化量及び異常値と正常値の間のシフトを表に示した。

2.7.6.3.2.9　試験実施期間

2010 年 12 月～2011 年 [redacted] 月

2.7.6.3.2.10　試験実施国

米国

2.7.6.3.3　結果

2.7.6.3.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

合計で 144 名を試験に登録し（文書による同意を取得）、適格性をスクリーニングした。このうち 42 名をランダム化し、37 名が試験を完了、5 名が試験を中止した。中止理由は、血小板数が薬力学上の上限値（500×10^9/L）を超えたためが 2 名、同意撤回が 1 名、追跡不能が 1 名、家族の急用による試験の中止（その他の理由：被験者を早期に終了させる判断）が 1 名であった。

42 名のうち、2 つの投与順（ABAB 及び BABA）に各 21 名をランダム化した。

2.7.6.3.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

被験者の年齢の平均値（標準偏差）は 28.8（9.06）歳（範囲：19～55 歳）で、男性が 35 名（83.3%）であった。被験者の多くは白人（22 名、52.4%）で、アフリカ系アメリカ人が 17 名（40.5%）、その他の人種が 3 名（7.1%）であった。

2.7.6.3.3.3　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.3-1 に示す。

いずれの投与及びいずれの繰り返しでも、アバトロンボパグは同様の血漿中動態を示した。Treatment A のいずれの繰り返しも、Treatment B のいずれの繰り返しよりも平均 C_{max} が高かった。

Treatment A 及び B では、繰り返しによらず、また繰り返しを併合した場合でも、投与の 6～7 時間後に C_{max} が認められた。併合群の Day 1 の平均 C_{max}（変動係数）は、Treatment A が 169 ng/mL（72.7%）、Treatment B が 145 ng/mL（64.3%）であった。AUC の平均値は繰り返し及びそれらの併合群で同程度であった。全体で $t_{1/2}$ は約 19 時間であり、消失はやや遅かった。

表 2.7.6.3-1　アバトロンボパグの血漿中薬物動態パラメータの要約

Parameter	C_{max} (ng/mL) [a]	t_{max} (h) [b]	$AUC_{(0-24h)}$ (ng·h/mL) [a]	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL) [a]	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL) [a]	$t_{1/2}$ (h) [c]
E5501 40 mg [d] (N)						
Treatment A						
Replicate 1 [e] (N=42)	180 (73.1)	6 (4 - 8)	2640 (69.69)	4575 (67.25)	4767 (68.11)	18.9 (3.41)
Replicate 2 [f] (N=38)	157 (72.4)	6 (3 - 8)	2356 (69.20)	4091 (66.36)	4261 (66.26)	19.3 (3.72)
Combined [g] (N=42)	169 (72.7)	6 (3 - 8)	2501 (69.28)	4339 (66.67)	4516 (67.05)	19.1 (3.55)
Treatment B						
Replicate 1 [e] (N=41)	150 (57.3)	7 (4 - 8)	2189 (56.39)	3890 (58.61)	4031 (59.34)	18.7 (3.63)
Replicate 2 [f] (N=38)	139 (72.3)	6.5 (3 - 24)	2077 (69.32)	3744 (65.33)	4035 (61.58)	19.5 (4.19)
Combined [g] (N=41)	145 (64.3)	7 (3 - 24)	2134 (62.35)	3819 (61.46)	4033 (59.94)	19.1 (3.90)

$AUC_{(0-24h)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to 24 hours postdose; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to the time of last quantifiable concentration; $AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to time extrapolated to infinity; C_{max}=maximum observed plasma concentration on Day 1 of each treatment period; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination phase half-life; t_{max}=time at which the highest drug concentration occurs on Day 1 of each treatment period.

a) geometric mean (% CV)
b) median (min-max)
c) arithmetic mean (SD)
d) Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]
e) Replicate 1 = first occasion a subject received a dose from the specific lot (Treatment Periods 1 and 2)
f) Replicate 2 = second occasion the subject received a dose from the specific lot (Treatment Periods 3 and 4)
g) combined is taken as the average across all periods for the treatment group
CV (%)=sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100
Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 8

Treatment B（試験製剤）の Treatment A（対照製剤）に対するアバトロンボパグの相対的バイオアベイラビリティを表 2.7.6.3-2 に示す。

アバトロンボパグの曝露量はロット間で同程度であった。2 つのロット間の比較で、通常の生物学的同等性の判定基準（80～125%）は満たさなかった。しかし、個体内変動に基づいて設定した基準（reference scaled limits）では、C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$及び $AUC_{(0-t)}$の点推定値（CI）［それぞれ 0.85（0.70 - 1.04）、0.89（0.74 - 1.07）及び 0.88（0.73 - 1.06）］により、同等と判断した。

表 2.7.6.3-2　Treatment B（試験製剤）の Treatment A（対照製剤）に対するアバトロンボパグの相対的バイオアベイラビリティ

Parameter	N		Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (95% CI)
	Test	Reference	Test	Reference	
C_{max} (ng/mL)	79	80	143.73	168.25	0.8542 (0.7039, 1.0367)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	78	79	4014.03	4504.94	0.8910 (0.7408, 1.0718)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	79	80	3799.95	4326.43	0.8783 (0.7306, 1.0558)

$AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to the time of last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration on Day 1 of each treatment period; LS=least square; N=number of subjects.

Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted].

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed-effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect.

Treatment means, ratio of treatment means, and 95% CIs are presented on the back-transformed data.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 9

薬物動態パラメータの個体内変動を表 2.7.6.3-3 に示す。

対数正規分布に基づいて推定した変動係数として示されるように、ロット間の個体内変動は大きかった（C_{max} が 68.1%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$が 63.9%）。各投与の個体内変動は、Treatment A の C_{max} が 73.1%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$が 67.7%、Treatment B の C_{max} が 62.9%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$が 60.0%であり、同程度であった。

表 2.7.6.3-3　薬物動態パラメータの個体内変動

Parameter	P-values of Test of Fixed Effects				Intrasubject Variability Between Treatments (%CV)	Intrasubject Variability for Treatment A (%CV)	Intrasubject Variability for Treatment B (%CV)
	Replicates	Replicates	Treatment	Sequence			
C_{max} (ng/mL)	0.273	0.329	0.110	0.063	68.14	73.13	62.94
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	0.538	0.540	0.219	0.208	63.88	67.65	59.97
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	0.412	0.401	0.166	0.127	64.14	67.23	60.94

$AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to the time of last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration on Day 1 of each treatment period; CV=coefficient of variation.

Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted].

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect.

Treatment means, ratio of treatment means and 95% CIs presented on the back-transformed data.

Intrasubject variability (CV) is the sqrt (exp [mean square error]-1)*100 in the PROC MIXED output.

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 10

薬物動態パラメータに対する解析結果を表 2.7.6.3-4 に示す。

被験者間のロット内繰り返し投与の曝露量は同程度であった。Day 1 の C_{max} の点推定値（CI）は、Treatment A が 0.87（0.65 - 1.17）、Treatment B が 0.93（0.71 - 1.20）で、両 Treatment で同程度であった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$の点推定値（CI）は、Treatment A が 0.89（0.68 - 1.18）、Treatment B が 1.00（0.78 - 1.28）であった。全ての投与間（Treatment 間、繰り返し間）での個体内変動は最大 7 倍の違いが認められ、繰り返し間で、AUC に最大 4 倍の違い（個体内変動）が認められた。

表 2.7.6.3-4　薬物動態パラメータに対する解析結果

Parameter	N		Geometric LS Means		Geometric LS Mean Ratio (95% CI)
	Test	Reference	Test	Reference	
Treatment A (Replicate 2: Replicate 1)					
C_{max} (ng/mL)	38	42	157.04	180.27	0.8711 (0.6507, 1.1663)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	38	41	4260.74	4763.13	0.8945 (0.6792, 1.1781)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	38	42	4091.05	4575.36	0.8941 (0.6810, 1.1739)
Treatment B (Replicate 2: Replicate 1)					
C_{max} (ng/mL)	38	41	138.26	149.41	0.9253 (0.7141, 1.1990)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	37	41	4005.98	4022.09	0.9960 (0.7753, 1.2795)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	38	41	3722.31	3879.21	0.9596 (0.7458, 1.2346)
Both Treatments (Replicate 2: Replicate 1)					
C_{max} (ng/mL)	76	83	147.35	164.12	0.8978 (0.7398, 1.0896)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng·h/mL)	75	82	4131.39	4376.96	0.9439 (0.7848, 1.1353)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng·h/mL)	76	83	3902.32	4212.93	0.9263 (0.7706, 1.1134)

$AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time 0 (predose) to the time of last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration on Day 1 of each treatment period; LS=least square; N=number of subjects.

Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted].

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed-effect model with sequence, treatment, period within replicate, replicates and treatment by replicate interaction as fixed effects and subject within sequence as a repeated random effect.

Treatment means, ratio of treatment means, and 95% CIs presented on the back-transformed data.

Replicate 1: first occasion a subject received a dose from the specific lot (Treatment Periods 1 and 2); Replicate 2: second occasion the subject received a dose from the specific lot (Treatment Periods 3 and 4).

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 11

2.7.6.3.3.4　薬力学

薬力学パラメータに対する解析結果を表 2.7.6.3-5 に示す。

血小板数のベースラインからの平均変化量の個体内変動は比較的小さかった。ロット内での繰り返しに対する解析（投与期 4 vs. 投与期 2）では、Day 1 の $AUEC_{(0\text{-}28d)}$の差の点推定値（CI）は、Treatment A が 11704.8（4372.3 - 19037.3）、Treatment B が 5394.0（−1519.8 - 12307.7）及び

両投与の併合が 8549.4（3008.0 - 14090.8）であった。また、E_{max} の点推定値（CI）は、Treatment A が 50.1（27.8 - 72.5）、Treatment B が 34.8（12.5 - 57.1）及び両投与の併合が 42.5（25.9 - 59.0）であった。

表 2.7.6.3-5　薬力学パラメータに対する解析結果

Parameter	n		LS Means		LS Mean Difference (95% CI)
	Test	Reference	Test	Reference	
Treatment A Replicate 2 vs. Replicate 1 (TP4 vs. TP2)					
$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ (hr· [× 10^3/μL])	20	21	41616.7	29911.8	11704.8 (4372.3, 19037.3)
E_{max} (× 10^3/μL)	20	21	381.5	331.4	50.1 (27.8, 72.5)
Treatment B Replicate 2 vs. Replicate 1 (TP4 vs. TP2)					
$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ (hr· [× 10^3/μL])	18	20	30824.4	25430.4	5394.0 (−1519.8, 12307.7)
E_{max} (× 10^3/μL)	18	20	354.2	319.4	34.8 (12.5, 57.1)
Both Treatments Replicate 2 vs. Replicate 1 (TP4 vs. TP2)					
$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ (hr· [× 10^3/μL])	38	41	36220.5	27671.1	8549.4 (3008.0, 14090.8)
E_{max} (× 10^3/μL)	38	41	367.8	325.4	42.5 (25.9, 59.0)

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$=area under the effect curve for platelet count after the dose on Day 1 of TPs 2 and 4; CI=confidence interval; E_{max}=maximum increase in platelet counts after Day 1 dosing for TPs 2 and 4; LS=least square; TP=Treatment Period.

Reference treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted]; Test treatment Lot [redacted] manufactured in [redacted] 20[redacted].

Statistical analyses performed on untransformed data due to the presence of negative values, using a model including terms for lot and replicate, subject and baseline as covariate. Estimates for each replicate, the difference of the replicates to each other and 95% CIs are presented on the untransformed data.

Replicate 1: first occasion a subject receives a dose from the specific lot (TP 2), Replicate 2: second occasion the subject receives a dose from the specific lot (TP 4).

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 12

2.7.6.3.3.5　安全性

ランダム化期間では、38 名（90.5%）が 4 期全ての投与を完了した［ABAB の投与順が 18 名（85.7%）、BABA の投与順が 20 名（95.2%）］。繰り返し 1 のみの投与であった被験者がロット番号 [redacted] で 3 名（7.1%）、ロット番号 [redacted] で 3 名（7.1%）にみられた。また、繰り返し 1 でロット番号 [redacted] のみが投与された被験者が 1 名（2.4%）にみられ、繰り返し 2 でもロット番号 [redacted] のみが投与された被験者が 1 名（2.4%）にみられた。

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.3-6 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.3-7 に示す。

有害事象を発現したのは、Treatment A で 14 名（33.3%）、Treatment B で 19 名（46.3%）であった。このうち、Treatment A の 4 名（9.5%）、Treatment B の 4 名（9.8%）で発現した有害事象は、治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した。

表 2.7.6.3-6 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	Treatment A (N=42) n (%)	Treatment B (N=41) n (%)	全体 (N=42) n (%)
有害事象発現被験者数	14 (33.3)	19 (46.3)	26 (61.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (11.9)	6 (14.6)	10 (23.8)
口腔咽頭痛	4 (9.5)	3 (7.3)	7 (16.7)
咳嗽	0	3 (7.3)	3 (7.1)
鼻閉	2 (4.8)	0	2 (4.8)
神経系障害	1 (2.4)	8 (19.5)	9 (21.4)
頭痛	0	7 (17.1)	7 (16.7)
浮動性めまい	1 (2.4)	1 (2.4)	2 (4.8)
感染症および寄生虫症	2 (4.8)	6 (14.6)	8 (19.0)
ウイルス性下気道感染	0	4 (9.8)	4 (9.5)
副鼻腔炎	2 (4.8)	0	2 (4.8)
胃腸炎	0	1 (2.4)	1 (2.4)
口腔ヘルペス	0	1 (2.4)	1 (2.4)
血液およびリンパ系障害	3 (7.1)	2 (4.9)	5 (11.9)
血小板増加症	3 (7.1)	1 (2.4)	4 (9.5)
小球性貧血	0	1 (2.4)	1 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.8)	1 (2.4)	3 (7.1)
カテーテル留置部位静脈炎	1 (2.4)	0	1 (2.4)
疲労	1 (2.4)	0	1 (2.4)
発熱	0	1 (2.4)	1 (2.4)
臨床検査	3 (7.1)	0	3 (7.1)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3 (7.1)	0	3 (7.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.4)	0	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.1)
四肢痛	1 (2.4)	2 (4.9)	3 (7.1)
関節痛	0	1 (2.4)	1 (2.4)
胃腸障害	1 (2.4)	1 (2.4)	1 (2.4)
悪心	0	1 (2.4)	1 (2.4)
歯痛	1 (2.4)	0	1 (2.4)
嘔吐	0	1 (2.4)	1 (2.4)
心臓障害	1 (2.4)	0	1 (2.4)
洞性頻脈	1 (2.4)	0	1 (2.4)
代謝および栄養障害	1 (2.4)	0	1 (2.4)
高血糖	1 (2.4)	0	1 (2.4)
精神障害	1 (2.4)	0	1 (2.4)
激越	1 (2.4)	0	1 (2.4)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.4)	1 (2.4)
膣分泌物	0	1 (2.4)	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.4)	0	1 (2.4)
そう痒症	1 (2.4)	0	1 (2.4)

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.3.2.2

表 2.7.6.3-7　　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	Treatment A (N=42) n (%)	Treatment B (N=41) n (%)	全体 (N=42) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	4 (9.5)	4 (9.8)	8 (19.0)
神経系障害	1 (2.4)	3 (7.3)	4 (9.5)
頭痛	0	3 (7.3)	3 (7.1)
浮動性めまい	1 (2.4)	0	1 (2.4)
血液およびリンパ系障害	3 (7.1)	1 (2.4)	4 (9.5)
血小板増加症	3 (7.1)	1 (2.4)	4 (9.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.4)	0	1 (2.4)
疲労	1 (2.4)	0	1 (2.4)

Source: Module 5.3.1.2-2, Study 007 CSR, Table 14.3.2.3

本試験で注目すべき事象とした血小板増加症が 4 名に発現した。このうち、2 名は血小板数が設定した薬力学上の上限値を超えたため試験を中止し、残りの 2 名は試験を完了した。血小板増加症の 4 件の事象はいずれも軽度であり、治験薬と多分関連あり（probably related）と判断された。

有害事象を発現した被験者のうち、Treatment A で 12 名（28.6%）及び Treatment B で 16 名（39.0%）、並びに全体で 21 名（50.0%）の重症度は軽度であった。Treatment A の 2 名（4.8%）及び Treatment B の 3 名（7.3%）、並びに全体で 5 名（11.9%）に発現した有害事象は重症度が中等度であった。重度の有害事象を発現した被験者はいなかった。治験担当医師は、有害事象の多くは治験薬と関連なしと判断した。

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は発現しなかった。試験期間中及び試験終了時の、要約した臨床検査値、バイタルサインの測定値及び 12 誘導心電図検査の測定値に臨床的に注目すべき変化は認められなかった。

2.7.6.3.4　結論

ランダム化、非盲検、4 期クロスオーバー、繰り返しデザインで 42 名の男女の健康被験者に 2 つの異なるロットのアバトロンボパグ 40 mg を単回経口投与した結果、以下のとおり結論することができる。

- 2 つのロットの 2G 製剤（第 3 相試験製剤）を空腹時に投与したときのアバトロンボパグの血漿中総曝露量は同程度であった。いずれの薬物動態パラメータについても 2 つのロット間で、通常の生物学的同等性の判定基準（80～125%）は満たさなかった。しかし、個体内変動に基づいて設定した基準（reference scaled limits）では、ロット間で同等であった。
- ロット内繰り返し投与の血漿中総曝露量は被験者間で同程度であった。いずれのロットでも、ロット内の 2 つの繰り返し投与間で、主な薬物動態パラメータについ

て、通常の生物学的同等性の判定基準（80%～125%）を満たさなかった。しかし、個体内変動に基づいて設定した基準（reference scaled limits）では、繰り返し投与間で同等であった。

- 対数正規分布により推定した変動係数に示されるように、ロット間の個体内変動は大きかった（C_{max} が 68.1%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$が 63.9%）。各投与の個体内及びロット内（いずれかのロット）変動は大きく（Treatment A の C_{max} が 73.1%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$が 67.7%、Treatment B の C_{max} が 62.9%、$AUC_{(0\ inf)}$が 60.0%）、ロット間変動と同程度であった。
- 4 回の投与を通して、繰り返し間に被験者内で（個体内変動）、曝露量（AUC）に最大 4 倍の違いが認められ、アバトロンボパグ 2G 製剤（第 3 相試験製剤）を空腹時に投与したとき、大きな個体内変動を示すことが確認された。
- 薬物動態に大きなばらつきがあるにもかかわらず、薬力学的反応のばらつきは比較的小さかった。血小板数への全体的影響は既存の試験結果、及び母集団 PK/PD モデルによる予測結果に一致した。
- 繰り返しデザインによる本試験のデータから、アバトロンボパグ製剤の 2 つのロットが同程度の血漿中曝露量を示すことが確認され、2G 製剤（第 3 相試験製剤）の製造工程に再現性があることが示唆された。
- 健康被験者へのアバトロンボパグ 40 mg の 4 回の単回投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.4　食事の影響試験（低脂肪食）（017 試験）

添付資料 5.3.1.2-3

2.7.6.4.1　試験の標題

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

2.7.6.4.2　試験方法

2.7.6.4.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときのアバトロンボパグの曝露量の個体間及び個体内変動を、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を用いて推定する。

副次目的

- 市販予定のアバトロンボパグの 2G 製剤を低脂肪食摂取後に投与して、空腹時投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。

2.7.6.4.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.4.2.3　試験方法

本試験は、低脂肪食摂取後又は空腹時にアバトロンボパグ 40 mg の単回投与を繰り返す、単施設、ランダム化、非盲検、3 投与期、部分的繰り返しデザイン試験である。

試験は、ランダム化前期間及びランダム化期間から成る。ランダム化前期間は、スクリーニング期及びベースライン期の 2 つの期で構成した。ランダム化期間は、3 つの単回投与期（投与期 1、2 及び 3）で構成し、このうち 2 つの投与期では低脂肪朝食摂取後に、1 つの投与期では前夜から 10 時間以上の絶食後に、それぞれアバトロンボパグ 20 mg 錠 2 錠を経口投与した。食後投与では、被験者に低脂肪朝食を約 30 分以内で摂取させ、朝食終了後の 15 分以内に水 240 mL とともにアバトロンボパグを投与した。空腹時投与では、水 240 mL とともにアバトロンボパグを投与し、4 時間は食事の摂取を禁止した。

投与に対する血小板数増加のタイミング及びアバトロンボパグの半減期（約 20 時間）に基づき、投与期 1 と投与期 2 の間に 7 日間、投与期 2 と投与期 3 の間には 28 日間の休薬期間を設定した。投与期 3 と追跡調査／試験終了 Visit の間には 30 日（+1 日）間の間隔を設けた。

スクリーニングで適格となった被験者を、ベースライン期 1（Day −1）で 3 つの投与順（食後／食後／空腹時、食後／空腹時／食後又は空腹時／食後／食後）の 1 つに 1:1:1 の比でランダムに割り付け、投与期 1、2 及び 3 の Day 1 にアバトロンボパグ 40 mg を単回投与した。被

験者は、ベースライン期 1 から投与期 2 の Day 5 まで治験実施医療機関に入院した。その後、試験の評価のため治験実施医療機関に断続的に来院した。ベースライン期 3 の Day –1 に被験者は治験実施医療機関に再来院し、投与期 3 の Day 5 まで入院した。

アバトロンボパグの血漿中濃度及び血小板数を測定するため、各投与期で設定された間隔で経時的に採血した。

血小板数増加に対するアバトロンボパグの薬力学的作用を考慮して、治験担当医師の判断により、血小板数が 400×10^9/L を超えた被験者に対する低用量アスピリンの投与を許容した。また、血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止し、追跡調査／試験終了 Visit の評価に移行することとした。有害事象以外の理由で被験者が試験を中止した場合、治験依頼者の判断により被験者の補充を可能とした。

2.7.6.4.2.4 対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女の健康被験者で、スクリーニング期の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者
- スクリーニング期及び投与期 1 のベースライン血小板数が 120×10^9/L 以上 300×10^9/L 以下の者
- 健康な被験者に求められる他の標準的な基準に合致する者

試験期間中には、投与期 2 のベースラインで血小板数が基準値上限未満、投与期 3 のベースラインで血小板数が 120×10^9/L 以上 300×10^9/L 以下であることを被験者が試験参加継続する条件とした。

2.7.6.4.2.5 治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグ（2G 製剤、市販予定製剤）20 mg 錠

投与量：40 mg（20 mg 錠 2 錠）

投与方法：3 投与期の Day 1 にそれぞれ単回経口投与

試験期間：全体で約 79 日間（11 週間）

2.7.6.4.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

各投与期で、アバトロンボパグの血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータを算出した。

- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}72h)}$：0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期

- 終末相消失速度定数

各投与期で、見かけの分布容積及び見かけのクリアランスも算出した。

(2) 安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングと記録、バイタルサインの測定、臨床検査値（血小板数の多数回測定値を含む）、血小板数のベースラインからの変化量、12 誘導心電図検査、並びに身体所見により安全性を評価した。

2.7.6.4.2.7 目標被験者数

脱落を考慮して合計 36 名をランダムに割り付ける計画とした。

2.7.6.4.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団
- 薬物動態解析対象集団：アバトロンボパグの薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

(2) 薬物動態

個々の被験者のアバトロンボパグの血漿中濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団を、アバトロンボパグの血漿中濃度の要約及び薬物動態パラメータの一覧の作成には薬物動態解析対象集団をそれぞれ用いた。

アバトロンボパグの血漿中濃度を解析し、薬物動態パラメータを算出した。

アバトロンボパグの平均血漿中濃度は、Treatment 別（食後投与の繰り返し 1、食後投与の繰り返し 2 及び空腹時投与）及び規定の時間別に記述統計量（被験者数、幾何平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値）を用いて要約した。個々の被験者の血漿中濃度は、投与期別及び規定の時間別、並びに投与順別の一覧を作成した。

アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約統計量を表に示した。t_{max} を除く全てのパラメータについて、Treatment 別に、幾何平均値、変動係数、被験者数、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した（t_{max} については幾何平均値及び標準偏差は不要とした）。薬物動態パラメータは、投与順別及び投与期別の一覧を作成した。

$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}72h)}$及び C_{max} の対数変換値の個体内変動を、投与順、食事条件（食後又は空腹時）及び投与期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて推定した。個体内変動は食後又は空腹時により区分した。対数変換値に対する変動を変換することにより、変動係数及びその 95% CI を推定した。

食後投与期についてのみ、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}72h)}$及び C_{max} の対数変換値の個体間変動を、投与期を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて推定した。対数変換値に対する変動を変換することにより、変動係数及びその 95% CI を推定した。

空腹時投与（対照投与）と低脂肪食摂取後投与（試験投与）の間の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}72h)}$及び C_{max} の対数変換値について、投与順、食事条件（食後又は空腹時）及び投与期を固定効果、被験者を変動効果とする線形混合効果モデルを用いて、食後と空腹時の比較をした。食後／空腹時のパラメータの幾何平均値の比及びその両側 90% CI は、食後と空腹時の比較のため対数変換値の逆変換値として示した。2 つの食後投与（繰り返し 1 及び繰り返し 2）は比較のため併合した。

(3) 安全性

安全性解析対象集団を用いて安全性を評価した。安全性データを一覧表に示した。全ての安全性の評価では、投与条件 1）食後投与、及び 2）空腹時投与を比較した。データを投与期の区別なく要約する場合、食後投与の 2 つの繰り返し投与は併合した。一方、投与期を区別してデータを要約する場合は、食後投与の 2 つの繰り返し投与は併合しなかった。食後投与を投与期の区別なく併合する場合、分母は単回投与の曝露数、すなわち、1 回目の食後に治験薬が投与された被験者数と 2 回目の食後に治験薬が投与された被験者数の合計とした。

2.7.6.4.2.9 試験実施期間

2012 年 10 月～2013 年 1 月

2.7.6.4.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.4.3 結果

試験には、2 回の食後繰り返し投与に加えて、1 回の空腹時投与を設定した。本試験では、アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときのアバトロンボパグの曝露量の個体間及び個体内変動を推定することを主要目的とし、食後投与の繰り返し 1 及び食後投与の繰り返し 2 を別々に解析した。また、副次目的である、アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときの空腹時投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価するため、2 つの食後投与のデータを併合して解析した。食後投与を別々に解析する場合、「Treatment」として示した。一方、食後投与を併合した場合、「投与条件」として示した（すなわち、食後投与併合 vs. 空腹時投与）。一部の安全性解析では、各投与期のデータ取得時間が異なっていたため、異なる投与期のデータを併合しなかった。このような場合、解析は「投与期」として示し、比較は投与期ごとに行った。

2.7.6.4.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

本試験では、99 名で被験者登録のためのスクリーニングを行った。このうち、36 名が組み入れ基準に適合し、ランダム割付けした。全体で 33 名が試験を完了し、3 名が試験を中止した。中止理由は有害事象、被験者都合及び追跡不能が各 1 名（2.8%）であった。これら 3 名は、それぞれの投与順の薬物動態及び安全性解析対象集団から除外した。しかし、薬物動態及び安全性解析対象集団の全体としては、36 名全員を適格とした。投与順 A（食後／食後／空

腹時）の空腹時投与期で、1 名（被験者識別コード：[redacted]）が治験薬投与の約 1 時間後に嘔吐したため、空腹時投与時の薬物動態解析から除外した。

2.7.6.4.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

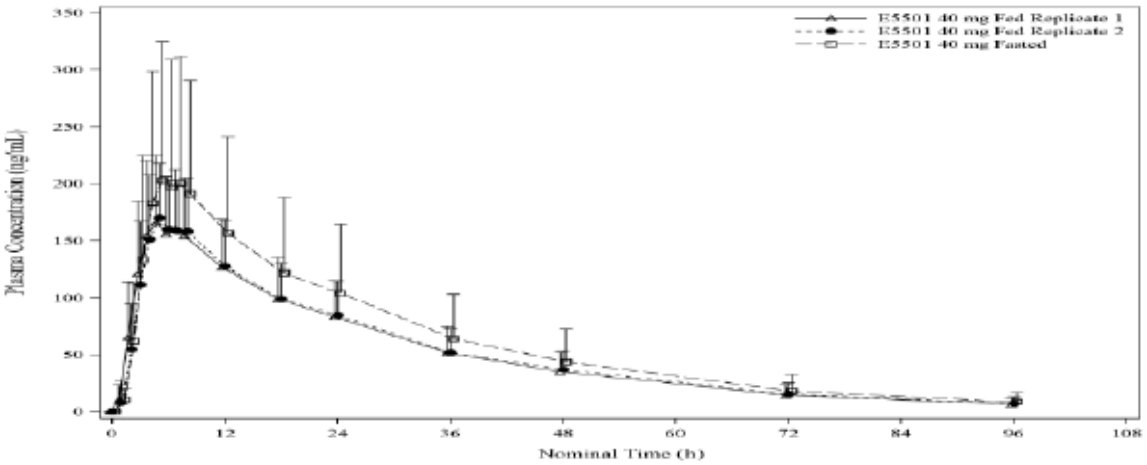
3 つの投与順（A、B 及び C）で、被験者の人口統計学的及びその他のベースライン特性の平均値は同程度であった。全体で、年齢の平均値（標準偏差）は 36.7（8.85）歳であった（全体の範囲は 18～54 歳）。ランダム割付けされた被験者の性別は約 50%ずつで、試験集団内で同様に分布していた。ランダム割付けされた被験者は全て白人であった。

2.7.6.4.3.3　薬物動態

Treatment 別のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.4-1、Treatment 別のアバトロンボパグの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-1 に示す。

アバトロンボパグの t_{max} の中央値は、Treatment（食後投与の繰り返し 1、食後投与の繰り返し 2 及び空腹時投与）にかかわらず 5 時間であった。$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}72h)}$及び C_{max} の幾何平均値（変動係数%）は、食後投与の繰り返し 1 と繰り返し 2 で同程度であり、2 回の食後投与の各パラメータは空腹時投与の各パラメータと比べて低かった（差は 10%未満）。$t_{1/2}$ の平均値（標準偏差）は 3 つの Treatment で同程度であり、19.1（3.98）時間～19.7（4.45）時間の範囲であった。

図 2.7.6.4-1　Treatment 別のアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移（算術平均±標準偏差）



Below-limit quantification values were treated as follows: If the proportion of values reported as below the limit of quantification was greater than 50%, or the calculated mean was less than the lower limit of quantification for a particular time point, then that value was replaced with “0” for time points before the first non-zero mean concentration, or “missing” for the time points after the first non-zero mean concentration.

Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Figure 3

表 2.7.6.4-1　Treatment 別のアバトロンボパグの薬物動態パラメータ（食後投与の繰り返し 1、食後投与の繰り返し 2 及び空腹時投与）

Pharmacokinetic Parameter	Single Avatronbopag 40-mg Dose		
	Fed (Replicate 1) N=36	Fed (Replicate 2) N=34	Fasted N=34
t_{max} (h)			
Median	5.000	5.000	5.000
C_{max} (ng/mL)			
Geometric Mean (%CV)	162 (46.8)	170 (30.3)	179 (79.3)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng· h/mL)			
Geometric Mean (%CV)	4200 (48.3)	4360 (35.5)	4520 (79.1)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)			
Geometric Mean (%CV)	4410 (49.8)	4590 (36.7)	4750 (80.3)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)			
Geometric Mean (%CV)	4590 (49.9)	4790 (38.6)	4960 (80.9)
$t_{1/2}$ (h)			
Mean (SD)	19.1 (3.98)	19.7 (4.45)	19.5 (4.25)

%CV=sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100.
Subject [redacted] was excluded from the analysis for the fasted group due to vomiting.
$AUC_{(0\text{-}72h)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to 72 hours after the last dose; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=plasma half-life after dosing; t_{max}=time at which plasma C_{max} occurs.
Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 6

2.7.6.4.3.3.1　アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときのアバトロンボパグの曝露量の個体内及び個体間変動

アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の個体内及び個体間変動を表 2.7.6.4-2 に示す。

表 2.7.6.4-2　アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したときの薬物動態パラメータの幾何平均値の個体内及び個体間変動

Parameter	Intrasubject Variability (Fed) (%CV[95% CI])	Intersubject Variability (Fed) (%CV[95% CI])
C_{max} (ng/mL)	20.9 (16.7-28.0)	39.9 (33.8-48.6)
$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	32.2 (25.6-43.6)	45.5 (38.5-55.7)
$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	30.0 (23.9-40.6)	44.5 (37.7-54.5)
$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng· h/mL)	28.7 (22.8-38.7)	43.1 (36.5-52.7)

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using mixed linear models with sequence, treatment state (fed/fasted), and period as fixed effects and subject as a random effect. This model was used to estimate the intrasubject SD for the fed group as the square root of the within-subject variance.
A separate mixed effect model with replicate for the fed treatments only and period as fixed effect and subject as a random effect was used to estimate the intersubject SD for the fed group as the square root of the between-subject variance.
%CV=sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100.
$AUC_{(0\text{-}72h)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to 72 hours after the last dose; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity;

$AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 7

2.7.6.4.3.3.2　アバトロンボパグ 2G 製剤のバイオアベイラビリティ（食後投与併合と空腹時投与の比較）

アバトロンボパグ 40 mg 単回投与に及ぼす低脂肪食の影響（食後投与併合と空腹時投与の比較）を表 2.7.6.4-3 に示す。

食後投与併合と空腹時投与は生物学的同等性の判定基準（最小二乗幾何平均値の比の 90% CI が 0.80～1.25 の間に含まれることと定義）を満たさなかったが、C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-72h)}$の幾何平均値は両投与条件で同程度であった（差は 10%未満）。

表 2.7.6.4-3　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの解析：アバトロンボパグ 40 mg 単回投与に及ぼす低脂肪食の影響（食後投与併合と空腹時投与の比較）

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Fed:Fasted	C_{max} (ng/mL)	70	34	167	179	0.929 (0.747, 1.16)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng· h/mL)	70	34	4740	4960	0.955 (0.759, 1.20)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng· h/mL)	70	34	4540	4760	0.956 (0.762, 1.20)
	$AUC_{(0-72h)}$ (ng· h/mL)	70	34	4320	4530	0.955 (0.764, 1.19)

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a linear mixed effects model with sequence, treatment states (fed/fasted), and period as fixed effects and subject as a random effect.
Treatment group means, ratio of treatment group means, and 90% CIs are presented on the back-transformed data.
$AUC_{(0-72h)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to 72 hours after the last dose; $AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS=least squares; N=number of subjects.
Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 8

2.7.6.4.3.4　安全性

ランダム割付けされた 36 名全員にアバトロンボパグを 1 回以上投与した。空腹時投与では 35 名にアバトロンボパグを投与し、1 名が投与期 2 及び 3 の間で追跡不能となった。食後投与併合では、36 名にアバトロンボパグを 1 回以上投与し、1 名が投与期 3 で有害事象のため試験を中止し、1 名が投与期 3 で同意を撤回した。全体では、33 名に全 3 回のアバトロンボパグを投与した。

安全性の評価では、空腹時投与は 35 名 35 回のアバトロンボパグ投与の結果を、食後投与併合は食後投与の繰り返し 1 の 36 名及び食後投与の繰り返し 2 の 34 名、合計 70 回のアバトロンボパグ投与の結果をそれぞれ示す。

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.4-4 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.4-5 に示す。

全体（安全性解析対象集団に含まれる 36 名）で、有害事象の発現割合は食後投与併合（50.0%）が空腹時投与（40.0%）と比較して高かった。全体で多かった（10%以上）有害事象は、頭痛、便秘、丘疹性皮疹、そう痒症、鼓腸、悪心及び上気道感染であった。治験薬との因果関係が否定できない（治験担当医師が治験薬と関連するかもしれない、多分関連ありと判断した）有害事象の発現割合は、空腹時投与と食後投与併合で同じ（14.3%）であった。最もよくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象の器官別大分類（SOC）は「胃腸障害」[22.2%（8/36 名）]で、内訳［基本語（PT）］は鼓腸、悪心、下痢、消化不良、腹部膨満、上腹部痛及び嘔吐であった。これらの有害事象の発現割合は、空腹時投与と食後投与併合で同程度であった。

治験担当医師は、本試験で発現した有害事象はいずれも軽度又は中等度と判断した。重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

軽度のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（128 U/L、基準値：10～60 U/L）の有害事象のため、投与期 2 の Day 5 に食後投与の 1 名が試験を中止した。治験担当医師は当該事象が治験薬と関連するかもしれない（possibly related）と判断した。

血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止することとしていたが、当該基準により試験を中止した被験者はいなかった。食後投与の 1 名が、投与期 2 の Day 10 に軽度の血小板数増加（471×10^9/L）の有害事象を発現した。治験実施計画書に従い、当該被験者にはアスピリン 81 mg を 1 日 1 回投与した。その結果、血小板数はベースライン値の許容範囲まで減少し、被験者は試験を完了した。治験担当医師は、当該事象は治験薬と多分関連あり（probably related）と判断した。

本試験では出血イベントを注目すべき有害事象とした。食後投与の 1 名が、投与期 1 の Day 5 に出血イベント（PT：直腸出血）を発現した。当該事象は 5 日間継続した後に治療なしで自然治癒し、被験者は試験を完了した。治験担当医師は、当該事象は軽度で、治験薬と関連なしと判断した。

有害事象の発現全般で、注目すべき傾向や特徴は認められなかった。

表 2.7.6.4-4 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	食後投与 (N=70) n (%)	空腹時投与 (N=35) n (%)	全体 (N=36) n (%)
有害事象発現被験者数	35 (50.0)	14 (40.0)	28 (77.8)
耳および迷路障害	0	1 (2.9)	1 (2.8)
耳痛	0	1 (2.9)	1 (2.8)
眼障害	1 (1.4)	0	1 (2.8)
視力障害	1 (1.4)	0	1 (2.8)
胃腸障害	14 (20.0)	5 (14.3)	15 (41.7)
腹部膨満	1 (1.4)	0	1 (2.8)
上腹部痛	0	1 (2.9)	1 (2.8)
便秘	5 (7.1)	2 (5.7)	7 (19.4)
下痢	1 (1.4)	1 (2.9)	2 (5.6)
消化不良	2 (2.9)	0	2 (5.6)
鼓腸	3 (4.3)	1 (2.9)	4 (11.1)
悪心	3 (4.3)	1 (2.9)	4 (11.1)
直腸出血	1 (1.4)	0	1 (2.8)
レッチング	1 (1.4)	0	1 (2.8)
舌乾燥	1 (1.4)	0	1 (2.8)
嘔吐	0	1 (2.9)	1 (2.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (7.1)	2 (5.7)	7 (19.4)
疲労	1 (1.4)	0	1 (2.8)
熱感	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
末梢性浮腫	1 (1.4)	0	1 (2.8)
血管穿刺部位疼痛	1 (1.4)	1 (2.9)	2 (5.6)
感染症および寄生虫症	6 (8.6)	1 (2.9)	7 (19.4)
せつ	1 (1.4)	0	1 (2.8)
口腔ヘルペス	1 (1.4)	1 (2.9)	2 (5.6)
上気道感染	4 (5.7)	0	4 (11.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.4)	0	1 (2.8)
擦過傷	1 (1.4)	0	1 (2.8)
臨床検査	3 (4.3)	1 (2.9)	4 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (2.8)
血小板数増加	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.9)	2 (5.7)	3 (8.3)
背部痛	2 (2.9)	0	2 (5.6)
筋骨格硬直	0	1 (2.9)	1 (2.8)
筋肉痛	0	1 (2.9)	1 (2.8)
神経系障害	12 (17.1)	2 (5.7)	12 (33.3)
浮動性めまい	3 (4.3)	0	3 (8.3)
頭部不快感	1 (1.4)	0	1 (2.8)
頭痛	9 (12.9)	1 (2.9)	9 (25.0)
知覚過敏	0	1 (2.9)	1 (2.8)
失神寸前の状態	2 (2.9)	1 (2.9)	2 (5.6)

表 2.7.6.4-4　　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	食後投与 (N=70) n (%)	空腹時投与 (N=35) n (%)	全体 (N=36) n (%)
精神障害	0	1 (2.9)	1 (2.8)
不安	0	1 (2.9)	1 (2.8)
生殖系および乳房障害	2 (2.9)	0	2 (5.6)
月経困難症	2 (2.9)	0	2 (5.6)
頻発月経	1 (1.4)	0	1 (2.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (4.3)	1 (2.9)	4 (11.1)
口腔咽頭痛	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
鼻漏	1 (1.4)	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	6 (8.6)	5 (14.3)	9 (25.0)
そう痒症	2 (2.9)	3 (8.6)	5 (13.9)
全身性そう痒症	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
紅斑性皮疹	0	1 (2.9)	1 (2.8)
斑状丘疹状皮疹	1 (1.4)	0	1 (2.8)
丘疹性皮疹	4 (5.7)	2 (5.7)	6 (16.7)

MedDRA ver.15.1
Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.4-5　　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	食後投与 (N=70) n (%)	空腹時投与 (N=35) n (%)	全体 (N=36) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	10 (14.3)	5 (14.3)	12 (33.3)
胃腸障害	6 (8.6)	3 (8.6)	8 (22.2)
腹部膨満	1 (1.4)	0	1 (2.8)
上腹部痛	0	1 (2.9)	1 (2.8)
下痢	1 (1.4)	1 (2.9)	2 (5.6)
消化不良	2 (2.9)	0	2 (5.6)
鼓腸	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
悪心	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
嘔吐	0	1 (2.9)	1 (2.8)
臨床検査	3 (4.3)	1 (2.9)	4 (11.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.4)	0	1 (2.8)
血小板数増加	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)
神経系障害	3 (4.3)	1 (2.9)	4 (11.1)
浮動性めまい	2 (2.9)	0	2 (5.6)
頭部不快感	1 (1.4)	0	1 (2.8)
頭痛	2 (2.9)	1 (2.9)	3 (8.3)

Related includes the causality categories: possibly related, probably related, and missing.
MedDRA ver.15.1
Source: Module 5.3.1.2-3, Study 017 CSR, Table 14.3.1.2.4

ベースライン時から試験終了時までの血液学的検査値及び血液生化学検査値の平均値に注目すべき変化は認められなかった。血液学的検査値及び血液生化学検査値のベースラインからの変化の解析でも、臨床上の懸念を示す知見は得られなかった。血小板数のベースラインからの変化量には、注目すべき傾向や知見は認められなかった。

バイタルサインの平均値に臨床上重要な変化は認められず、いずれの時点でも正常基準範囲の上限値を超えるか下限値未満の測定値は認められなかった。心電図パラメータの平均値にベースラインからの注目すべき変化は認められず、試験期間のいずれの時点でも、食後投与併合及び空腹時投与のいずれにも、心電図パラメータに臨床上意味のある異常を示した被験者はいなかった。バイタルサイン、心電図パラメータ及び身体所見に顕著な異常は認められなかった。

2.7.6.4.4　結論

- アバトロンボパグを低脂肪食摂取後に投与したとき、個体内及び個体間変動は空腹時に投与したときに比べて小さくなり、アバトロンボパグを高脂肪食摂取後に投与し空腹時投与と比較した別の試験（010 試験）の結果と同様であった。
- 空腹時投与と比較して、低脂肪食摂取後投与はアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに影響を与えなかった。
- 本試験では、3 投与期でのアバトロンボパグ 40 mg の単回投与は安全で、忍容性も良好であった。

2.7.6.5　食事の影響試験（高脂肪食）（010 試験）

添付資料 5.3.1.2-4

2.7.6.5.1　試験の標題

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

2.7.6.5.2　試験方法

2.7.6.5.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（E5501）を食後投与したとき、曝露量の個体内及び個体間変動が低減するか否かを、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高血漿中濃度（C_{max}）を用いて検討する。

副次目的

- 空腹時又は食後に投与したときの、アバトロンボパグ 20 mg 錠（ロット番号 [redacted]）（対照製剤）に対するアバトロンボパグ 20 mg 錠（ロット番号 [redacted]）（試験製剤）の相対的バイオアベイラビリティを評価する。
- アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を空腹時投与と比較評価する。

2.7.6.5.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.5.2.3　試験方法

本試験は、84 名の男女の健康被験者に 2 つのロットの 2G 製剤（20 mg 錠、ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）として 40 mg を単回投与し、個体内及び個体間変動に及ぼす食事の影響を評価する、単施設、ランダム化、非盲検、4 群 2 期繰り返しデザイン試験である。

被験者を、1）ロット番号 [redacted] を 40 mg（20 mg 錠 2 錠）空腹時に単回投与（Treatment A）、2）ロット番号 [redacted] を 40 mg（20 mg 錠 2 錠）食後に単回投与（Treatment B）、3）ロット番号 [redacted] を 40 mg（20 mg 錠 2 錠）空腹時に単回投与（Treatment C）、及び 4）ロット番号 [redacted] を 40 mg（20 mg 錠 2 錠）食後に単回投与（Treatment D）の 4 つの投与群のうちの 1 つに均等に（1:1:1:1）ランダム割付けした。いずれの被験者も、割り当てられた同じ投与を 2 投与期で実施した。

試験はランダム化前期間及びランダム化期間から成る。ランダム化前期間は、スクリーニング期とベースライン期の 2 つの期で構成した。ランダム化期間は、2 つの単回投与期（投与期 1 及び投与期 2）で構成した。持越し効果が薬物動態評価に影響しないようにするため、各単

回投与期の間に 5 日間以上の休薬期間を置いた。休薬期間は投与期 1 の単回投与直後に始まり、投与期 2 の後は、最終投与の 30 日後まで追跡調査を実施した。スクリーニング期は最長 20 日間（Day −21～−2）とした。スクリーニングで被験者が適格性を満たすことを確認した後、被験者は Day −1 にベースラインの評価のため治験実施医療機関に来院し、約 10.5 日間（ベースライン期の Day −1 から投与期 2 の Day 5 まで）入院した。投与期 2 の Day 5 に退院した後、試験の手順に従い断続的に来院した。

各投与期の Day 1 から投与 96 時間後まで、アバトロンボパグの血漿中濃度を測定するため、被験者から経時的に採血した。

試験を中止した被験者は、治験依頼者の判断で補充できることとした。全ての安全性データを最終的な安全性解析対象データに含めた。薬物動態パラメータが 1 つ以上得られた全ての被験者について、薬物動態データを評価した。

2.7.6.5.2.4　対象

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女の健康成人
- スクリーニング期及びベースライン時の血小板数が 120×10^9/L 以上 250×10^9/L 以下の者

2.7.6.5.2.5　治験薬・投与量・投与方法

治験薬:2 つのロットのアバトロンボパグ（20 mg 錠、ロット番号:[redacted] 及び[redacted]）

投与量：40 mg（20 mg 錠 2 錠）

投与方法：ランダム割付表に従い、240 mL の水とともに単回経口投与

2.7.6.5.2.6　評価項目

(1)　薬物動態

WinNonlin®ソフトウェアを用いて、アバトロンボパグの血漿中濃度からノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを求めた。

- C_{max}：各投与期の最高血漿中濃度
- t_{max}：各投与期の最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：各投与期の 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：各投与期の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：各投与期の終末相消失半減期
- F_{rel}：空腹時又は食後投与したときのロット間の相対的バイオアベイラビリティ、又は空腹時投与と食後投与の相対的バイオアベイラビリティ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$から算出）

(2) 安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングと記録、バイタルサインの測定、臨床検査値の評価、血小板数のベースラインからの変化量、12 誘導心電図検査及び身体所見により安全性を評価した。

初回投与後に、設定した薬力学上の限界値（500×10^9/L）を超える血小板数を示した被験者は投与を中止する（すなわち、2 回目の投与は実施しない）こととした。血小板数が増加した被験者には、治験担当医師の判断により、低用量アスピリンを投与することとした。

2.7.6.5.2.7 目標被験者数

84 名を登録する計画とした。

2.7.6.5.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

ランダム割付けされた全ての被験者：治験薬投与にランダム割付けされた被験者集団

登録被験者集団：同意が得られた被験者集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後に安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団：薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

(2) 薬物動態

個々の被験者のアバトロンボパグの血漿中濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団を、血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約には薬物動態解析対象集団を用いた。

食後投与により曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max}）の個体間及び個体内変動が低減するか否かを評価するため、当初、等分散性について片側 F 検定を実施する計画であった。しかし、個体間変動についての解析は実施しなかった。

食後投与と空腹時投与でばらつきに差がないことを帰無仮説とし、食後投与のばらつきが空腹時投与のばらつきに比べて有意に小さいことを対立仮説とした（有意水準：5%）。F 検定ではデータが正規分布すると仮定し、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} を対数変換した。

空腹時又は食後投与したときのロット（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）間の相対的バイオアベイラビリティを評価するため、投与群（ロット）及び投与期を固定効果、被験者及び食事条件を変量効果として、対数変換値に対して線形混合効果モデルを用いて、ロット間の $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} を評価した。また、ロットと食事条件の間の相互作用についても検討した。ロット間の評価では、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} の幾何平均値の比に加えて 90%信頼区間（CI）も示した。

$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} に及ぼす食事の影響は、上記のモデルを用いて推定した。パラメータの幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）及びその両側 90% CI を示した。

薬物動態パラメータの個別値及び平均値は、食後／空腹時の投与条件別及びロット別に要約した。

(3)　安全性

安全性解析対象集団を用いて安全性を評価した。安全性の評価には、臨床検査、血小板数のベースラインからの変化量、心電図、有害事象及びバイタルサインを含めた。試験期間中の臨床的に意味のある身体所見は有害事象として記録し、症例報告書では収集しなかった。有害事象は投与群別に要約した。

臨床検査値、血小板数及びバイタルサインの記述要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値など）をベースラインからの変化量とともに、投与群別及び Visit 別に評価した。心電図検査で正常値、異常値、臨床的又は非臨床的に意味のある結果を示した被験者の全体数及びその割合を投与群別に要約した。

2.7.6.5.2.9　試験実施期間

2011 年 2 月～2011 年[redacted] 月

2.7.6.5.2.10　試験実施国

オランダ

2.7.6.5.3　結果

2.7.6.5.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

試験に登録された（同意が得られた）合計 182 名について、適格性をスクリーニングした。このうち、85 名がランダム割付けされ、84 名が試験を完了した。薬物動態解析の主要な解析対象は薬物動態解析対象集団であり、薬物動態解析対象集団と安全性解析対象集団は同一で、いずれも 84 名であった。

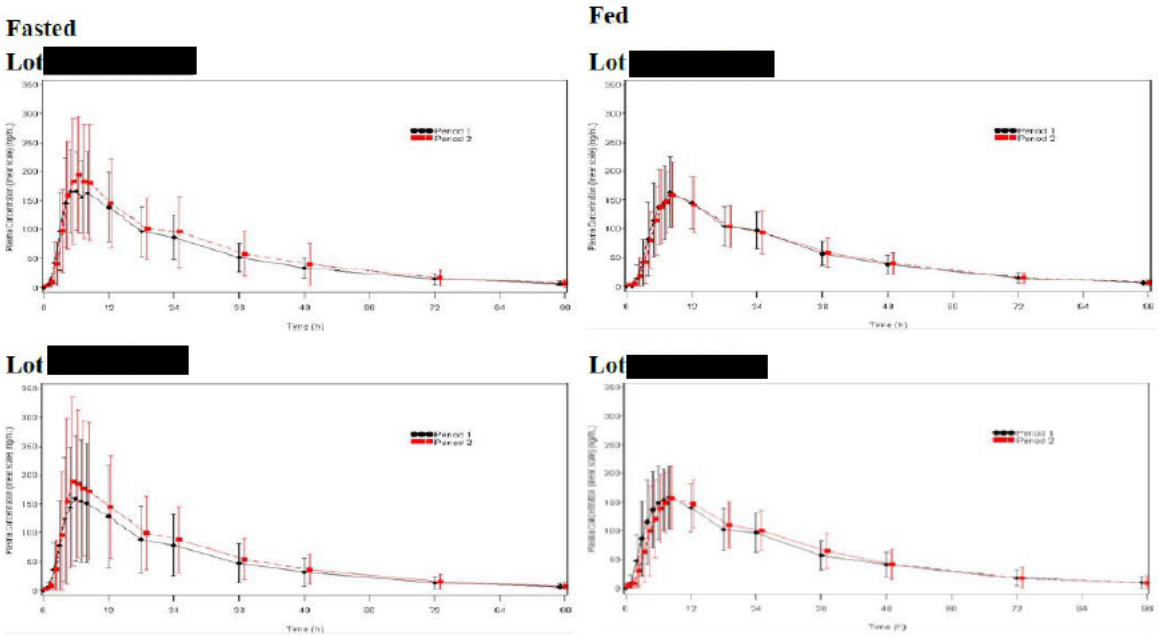
2.7.6.5.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

被験者の多くは男性［71 名（83.5%）］及び白人［79 名（92.9%）］であった。年齢の中央値は 26 歳（範囲：19～55 歳）であった。人口統計学的及びその他のベースライン特性は、ロット及び食事条件によらず同様であった。

2.7.6.5.3.3　薬物動態

2 つのロット（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）を空腹時、並びに高脂肪食の摂取後に投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.5-1、薬物動態パラメータの要約（投与期 1 及び 2）を表 2.7.6.5-1 にそれぞれ示す。2 つの治験薬ロットのいずれでも、t_{max} の中央値は空腹時投与で 6.0 時間、食後投与では 8.0 時間であった。平均 $t_{1/2}$ は投与期によらず同程度であり、18～19 時間の範囲にあった。

図 2.7.6.5-1　2 つのロット（ロット番号：[redacted] 及び [redacted]）を空腹時、並びに高脂肪食摂取後に投与したときのアバトロンボパグの平均血漿中濃度推移



Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Figure 2, Figure 3

表 2.7.6.5-1　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約

Parameter	$AUC_{(0-t)}$ [a] (ng·h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ [a] (ng·h/mL)	C_{max} [a] (ng/mL)	t_{max} [b] (h)	$t_{1/2}$ [c] (h)
E5501 Lot [redacted]					
Fasted					
Period 1 (N=22)	4201 (63.7)	4352 (64.5)	160.0 (60.5)	5.5 (4.0-12.0)	19.04 (3.38)
Period 2 (N=22)	4287 (83.2)	4454 (84.3)	169.7 (72.6)	6.0 (4.0-7.0)	19.03 (4.19)
Pooled [d] (N=22)	4503 (54.4)	4667 (55.6)	175.6 (45.7)	6.0 (4.0-9.0)	19.04 (3.55)
Fed					
Period 1 (N=19)	4587 (36.8)	4729 (37.7)	164.2 (35.0)	8.0 (4.0-12.0)	17.68 (2.54)
Period 2 (N=19)	4573 (38.3)	4735 (39.0)	162.0 (33.9)	8.0 (4.0-12.0)	18.21 (2.78)
Pooled [d] (N=19)	4621 (34.8)	4773 (35.7)	165.7 (28.3)	8.0 (4.0-10.0)	17.94 (2.51)
E5501 Lot [redacted]					
Fasted					
Period 1 (N=21)	3576 (74.5)	3726 (74.7)	141.2 (74.8)	6.0 (4.0-12.0)	18.84 (3.70)
Period 2 (N=21)	4083 (76.6)	4242 (77.6)	165.1 (82.0)	6.0 (4.0-12.0)	19.11 (3.72)
Pooled [d] (N=21)	4056 (57.7)	4216 (58.4)	163.2 (59.1)	6.0 (4.5-10.0)	18.97 (3.50)
Fed					
Period 1 (N=22) [e]	4832 (38.6)	4852 (37.7)	168.5 (30.3)	7.0 (4.0-12.0)	18.49 (4.70)
Period 2 (N=20)	4662 (33.6)	4799 (34.4)	161.1 (35.4)	8.0 (4.0-12.1)	17.35 (2.49)
Pooled [d] (N=22) [e]	4865 (36.8)	4877 (35.1)	165.7 (31.1)	8.0 (4.5-12.0)	18.32 (4.42)

$AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = zero to time extrapolated to infinity for each treatment period; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = zero to the last quantifiable concentration for each treatment period; C_{max}=maximum observed plasma concentration for each treatment period; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal

elimination phase half-life for each treatment period; t_{max}=time at which plasma C_{max} occurred for each treatment period.
a) Geometric mean (%CV)
b) Median (min-max)
c) Arithmetic mean (SD)
d) Pooled = Average of Treatment Period 1 and Treatment Period 2 per subject and then summarized.
e) N=21 for $AUC_{(0\text{-}inf)}$ and $t_{1/2}$.
CV (%) = sqrt(exp([log SD**2]) -1)*100
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 8

2.7.6.5.3.3.1 曝露量の個体内変動及び個体間変動の解析

$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} の個体内変動は、空腹時投与でそれぞれ 74.54%及び 71.88%、食後投与ではそれぞれ 36.89%及び 33.37%であった。したがって、高脂肪食摂取後にアバトロンボパグを投与したとき、空腹時投与に比べて個体内変動が約 52%低減した［低下率%は（空腹時の変動係数%−食後の変動係数%）／（空腹時の変動係数%）により算出］（P<0.01、F 検定）。個体内変動の低下の絶対値は約 38%であった。

空腹時投与では、$AUC_{(0\text{-}inf)}$の個体間変動（変動係数）は 2 つのロットで 55.6%及び 58.4%、C_{max} の個体間変動（変動係数）は 45.7%及び 59.1%であった。これに対して、食後投与では、$AUC_{(0\text{-}inf)}$の個体間変動（変動係数）は 35.7%及び 35.1%、C_{max} の個体間変動（変動係数）は 28.3%及び 31.1%であった。したがって、高脂肪食摂取後にアバトロンボパグを投与したとき、空腹時投与に比べて個体間変動が約 40%低減した。$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} の個体間変動は 2 つのロットで同程度と考えられた。

2.7.6.5.3.3.2 アバトロンボパグの 2 つの異なるロット間の比較

薬物動態パラメータをロット間で比較した結果、2 つのロット（[redacted]：[redacted]）の $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比は 0.903～1.020 の範囲にあった。90% CI は、空腹時投与では生物学的同等性の基準範囲（0.80～1.25）をわずかに外れた（CI：0.712, 1.146）が、食後投与では基準範囲内であった（CI：0.892, 1.166）。したがって、曝露量はロット間で概ね同程度であるものの、個体内及び個体間変動がより小さい食後投与でのみ、生物学的同等性の判定基準を満たした。

2.7.6.5.3.3.3 食事の影響

両ロットの曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max}）に及ぼす食事の影響を解析した結果、食後投与／空腹時投与の幾何平均値の比（90% CI）は、各ロットでそれぞれ $AUC_{(0\text{-}inf)}$が 1.075（0.887, 1.302）及び 1.214（1.000, 1.473）、C_{max} が 0.990（0.824, 1.189）及び 1.080（0.898, 1.299）であった。90% CI は生物学的同等性の基準（0.80～1.25）の範囲内に完全に含まれるか又は一部が重なっていた。したがって、いずれのロットでも生物学的同等性の判定基準は満たさなかったものの、C_{max} 及び全体の血漿中曝露量に及ぼす食事の影響は臨床的に意味のあるものではなかった。t_{max} の中央値は、空腹時投与で 6.0 時間、食後投与では 8.0 時間であった。

2.7.6.5.3.4　安全性

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.5-2 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.5-3 に示す。

本試験期間中、被験者の多く［71 名（84.5%）］が 1 件以上の有害事象を発現した。有害事象の発現割合は、ロット及び食事条件により 76.2～90.9%の範囲にあった。被験者全体で、10%を超える発現割合を示した有害事象は、頭痛、鼻咽頭炎、傾眠、腹痛及び疲労であった。有害事象の発現割合は、頭痛を除き、ロットや食事条件によらず概ね同程度であったが、頭痛はロット番号 [redacted] の 20 mg 錠 2 錠の空腹時投与でより多く発現した。

約 1/3 の被験者［32/84 名（38.1%）］では、治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象が発現した。

重度の有害事象、重篤な有害事象、死亡及び試験の中止に至った有害事象は発現しなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある影響は認められなかった。

本試験で安全性パラメータとした血小板数は、投与期 1 の全ての投与群で投与 72～96 時間後に、また投与期 2 の全ての投与群で投与 48～240 時間後に、それぞれ増加した。しかし、投与期 1 及び 2 の最大血小板数の平均値は 150～390 × 10^9/L の正常範囲内にあった。

表 2.7.6.5-2 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	E5501 2 × 20 mg [redacted]			E5501 2 × 20 mg [redacted]			全体
	空腹時投与 (N=22) n (%)	食後投与 (N=19) n (%)	合計 (N=41) n (%)	空腹時投与 (N=21) n (%)	食後投与 (N=22) n (%)	合計 (N=43) n (%)	(N=84) n (%)
有害事象発現被験者数	20 (90.9)	16 (84.2)	36 (87.8)	16 (76.2)	19 (86.4)	35 (81.4)	71 (84.5)
神経系障害	15 (68.2)	7 (36.8)	22 (53.7)	10 (47.6)	12 (54.5)	22 (51.2)	44 (52.4)
頭痛	13 (59.1)	6 (31.6)	19 (46.3)	7 (33.3)	8 (36.4)	15 (34.9)	34 (40.5)
傾眠	4 (18.2)	1 (5.3)	5 (12.2)	5 (23.8)	5 (22.7)	10 (23.3)	15 (17.9)
浮動性めまい	3 (13.6)	1 (5.3)	4 (9.8)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)	7 (8.3)
体位性めまい	3 (13.6)	0	3 (7.3)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)	6 (7.1)
失神寸前の状態	0	0	0	2 (9.5)	1 (4.5)	3 (7.0)	3 (3.6)
味覚異常	2 (9.1)	0	2 (4.9)	0	0	0	2 (2.4)
注意力障害	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
片側頭痛	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
錯感覚	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
失神	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
緊張性頭痛	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
胃腸障害	8 (36.4)	9 (47.4)	17 (41.5)	7 (33.3)	10 (45.5)	17 (39.5)	34 (40.5)
腹痛	3 (13.6)	4 (21.1)	7 (17.1)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)	10 (11.9)
悪心	2 (9.1)	3 (15.8)	5 (12.2)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)	8 (9.5)
下痢	2 (9.1)	1 (5.3)	3 (7.3)	2 (9.5)	2 (9.1)	4 (9.3)	7 (8.3)
鼓腸	1 (4.5)	0	1 (2.4)	4 (19.0)	2 (9.1)	6 (14.0)	7 (8.3)
アフタ性口内炎	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	2 (9.1)	3 (7.0)	4 (4.8)
胃腸音異常	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	4 (4.8)
腹部膨満	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	0	0	0	2 (2.4)
下腹部痛	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	2 (2.4)
上腹部痛	0	0	0	0	2 (9.1)	2 (4.7)	2 (2.4)
便秘	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (2.4)
歯肉出血	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	2 (2.4)

表 2.7.6.5-2　　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	E5501 2 × 20 mg [redacted]			E5501 2 × 20 mg [redacted]			全体
	空腹時投与 (N=22) n (%)	食後投与 (N=19) n (%)	合計 (N=41) n (%)	空腹時投与 (N=21) n (%)	食後投与 (N=22) n (%)	合計 (N=43) n (%)	(N=84) n (%)
嘔吐	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (2.4)
腹部不快感	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
異常便	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
排便回数増加	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
直腸出血	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
感染症および寄生虫症	6 (27.3)	6 (31.6)	12 (29.3)	4 (19.0)	7 (31.8)	11 (25.6)	23 (27.4)
鼻咽頭炎	4 (18.2)	5 (26.3)	9 (22.0)	3 (14.3)	5 (22.7)	8 (18.6)	17 (20.2)
鼻炎	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	4 (4.8)
口腔ヘルペス	0	0	0	0	2 (9.1)	2 (4.7)	2 (2.4)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
膿疱性皮疹	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (31.8)	6 (31.6)	13 (31.7)	2 (9.5)	5 (22.7)	7 (16.3)	20 (23.8)
疲労	3 (13.6)	2 (10.5)	5 (12.2)	0	5 (22.7)	5 (11.6)	10 (11.9)
カテーテル留置部位疼痛	1 (4.5)	2 (10.5)	3 (7.3)	0	0	0	3 (3.6)
無力症	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (2.4)
カテーテル留置部位関連反応	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	0	0	0	2 (2.4)
カテーテル留置部位血腫	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
穿刺部位出血	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
口渇	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
血管穿刺部位血腫	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
血管穿刺部位疼痛	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	8 (36.4)	4 (21.1)	12 (29.3)	2 (9.5)	2 (9.1)	4 (9.3)	16 (19.0)
筋肉痛	3 (13.6)	1 (5.3)	4 (9.8)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	6 (7.1)
背部痛	3 (13.6)	1 (5.3)	4 (9.8)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	5 (6.0)
関節痛	0	1 (5.3)	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (2.4)
関節硬直	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)

表 2.7.6.5-2　　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	E5501 2 × 20 mg [redacted]			E5501 2 × 20 mg [redacted]			全体
	空腹時投与 (N=22) n (%)	食後投与 (N=19) n (%)	合計 (N=41) n (%)	空腹時投与 (N=21) n (%)	食後投与 (N=22) n (%)	合計 (N=43) n (%)	(N=84) n (%)
筋痙縮	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格系胸痛	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
頚部痛	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
四肢痛	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.5)	2 (10.5)	3 (7.3)	2 (9.5)	5 (22.7)	7 (16.3)	10 (11.9)
口腔咽頭痛	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	1 (4.8)	3 (13.6)	4 (9.3)	6 (7.1)
咳嗽	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
咽喉乾燥	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
鼻出血	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
過換気	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
鼻閉	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
咽喉刺激感	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	4 (18.2)	1 (5.3)	5 (12.2)	3 (14.3)	1 (4.5)	4 (9.3)	9 (10.7)
皮膚刺激	3 (13.6)	0	3 (7.3)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	4 (4.8)
皮膚乾燥	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	3 (3.6)
接触性皮膚炎	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
多汗症	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
爪破損	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
皮膚変色	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
眼障害	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	0	2 (9.1)	2 (4.7)	4 (4.8)
眼刺激	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
流涙増加	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
眼充血	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
強膜充血	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)

表 2.7.6.5-2　　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	E5501 2 × 20 mg [redacted]			E5501 2 × 20 mg [redacted]			全体
	空腹時投与 (N=22) n (%)	食後投与 (N=19) n (%)	合計 (N=41) n (%)	空腹時投与 (N=21) n (%)	食後投与 (N=22) n (%)	合計 (N=43) n (%)	(N=84) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	0	2 (9.1)	2 (4.7)	4 (4.8)
節足動物咬傷	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
胸部損傷	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
脳振盪	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
関節損傷	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
関節捻挫	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
四肢損傷	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
眼窩周囲血腫	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
創傷	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
腎および尿路障害	2 (9.1)	1 (5.3)	3 (7.3)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	4 (4.8)
頻尿	2 (9.1)	1 (5.3)	3 (7.3)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	4 (4.8)
精神障害	0	1 (5.3)	1 (2.4)	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	3 (3.6)
異常な夢	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
攻撃性	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
不眠症	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (4.8)	1 (4.5)	2 (4.7)	2 (2.4)
耳閉	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
耳鳴	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
血管障害	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (2.4)
血腫	1 (4.5)	0	1 (2.4)	1 (4.8)	0	1 (2.3)	2 (2.4)
血液およびリンパ系障害	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
血小板増加症	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
食欲亢進	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)

MedDRA ver.14.0
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.3.2.2

表 2.7.6.5-3　　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	E5501 2 × 20 mg [redacted] 空腹時投与 (N=22) n (%)	E5501 2 × 20 mg [redacted] 食後投与 (N=19) n (%)	E5501 2 × 20 mg [redacted] 合計 (N=41) n (%)	E5501 2 × 20 mg [redacted] 空腹時投与 (N=21) n (%)	E5501 2 × 20 mg [redacted] 食後投与 (N=22) n (%)	E5501 2 × 20 mg [redacted] 合計 (N=43) n (%)	全体 (N=84) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	12 (54.5)	6 (31.6)	18 (43.9)	6 (28.6)	8 (36.4)	14 (32.6)	32 (38.1)
神経系障害	8 (36.4)	4 (21.1)	12 (29.3)	5 (23.8)	7 (31.8)	12 (27.9)	24 (28.6)
頭痛	5 (22.7)	3 (15.8)	8 (19.5)	2 (9.5)	2 (9.1)	4 (9.3)	12 (14.3)
傾眠	4 (18.2)	1 (5.3)	5 (12.2)	4 (19.0)	5 (22.7)	9 (20.9)	14 (16.7)
浮動性めまい	3 (13.6)	0	3 (7.3)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	4 (4.8)
体位性めまい	2 (9.1)	0	2 (4.9)	0	0	0	2 (2.4)
味覚異常	2 (9.1)	0	2 (4.9)	0	0	0	2 (2.4)
頭部不快感	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (2.3)	1 (1.2)
胃腸障害	3 (13.6)	3 (15.8)	6 (14.6)	0	2 (9.1)	2 (4.7)	8 (9.5)
腹痛	2 (9.1)	1 (5.3)	3 (7.3)	0	0	0	3 (3.6)
悪心	1 (4.5)	1 (5.3)	2 (4.9)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	3 (3.6)
下痢	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
胃腸音異常	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	1 (4.5)	1 (2.3)	2 (2.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.1)	0	2 (4.9)	0	3 (13.6)	3 (7.0)	5 (6.0)
疲労	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	3 (13.6)	3 (7.0)	4 (4.8)
無力症	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
筋肉痛	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
眼障害	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
強膜充血	0	1 (5.3)	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)
耳鳴	0	0	0	1 (4.8)	0	1 (2.3)	1 (1.2)

表 2.7.6.5-3　　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	E5501 2 × 20 mg [redacted]			E5501 2 × 20 mg [redacted]			全体 (N=84) n (%)
	空腹時投与 (N=22) n (%)	食後投与 (N=19) n (%)	合計 (N=41) n (%)	空腹時投与 (N=21) n (%)	食後投与 (N=22) n (%)	合計 (N=43) n (%)	
血液およびリンパ系障害	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)
血小板増加症	1 (4.5)	0	1 (2.4)	0	0	0	1 (1.2)

Related includes the causality categories: Possibly Related, Probably Related & Missing.
MedDRA ver.14.0
Source: Module 5.3.1.2-4, Study 010 CSR, Table 14.3.2.3

2.7.6.5.4　結論

- アバトロンボパグを高脂肪食摂取後に投与したとき、空腹時に投与したときと比較して、曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$及びC_{max}）のばらつきが有意に低減した。すなわち、個体内変動は約 52%（低下の絶対値は約 38%）、個体間変動は約 40%低減した。
- 2 つの異なるロットの 20 mg 錠（[redacted] 及び [redacted]）間で、曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$及びC_{max}）は概ね同程度であったが、変動がより小さかった食後投与でのみ生物学的同等性の判定基準を満たした。
- 曝露量（$AUC_{(0\text{-}inf)}$及びC_{max}）に及ぼす臨床的に意味のある食事の影響は認められなかったが、t_{max} は食事により 2 時間遅れた。
- 2 つの投与期で実施した健康被験者での 2 回のアバトロンボパグ 40 mg の繰り返し投与は、これまでの他の試験の結果と同様に、概ね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.6　バイオアベイラビリティ試験（3G 製剤 vs. 2G 製剤）（012 試験）

添付資料 5.3.1.2-5

2.7.6.6.1　試験の標題

健康被験者を対象に E5501 の第 3 世代製剤の試作品と第 2 世代錠剤のバイオアベイラビリティを比較する、単施設・ランダム化・非盲検・2 パート試験

2.7.6.6.2　試験方法

2.7.6.6.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（E5501）の 3 つのプロトタイプ第 3 世代（3G）製剤を投与したときのバイオアベイラビリティを 2G 製剤と比較評価する。

副次目的

- 選択したプロトタイプ製剤について、アバトロンボパグのバイオアベイラビリティに及ぼす高脂肪食摂取の影響を検討する。
- 選択したプロトタイプ製剤について、アバトロンボパグの薬物動態パラメータの用量比例性を検討する。
- 各プロトタイプ製剤及び 2G 製剤について、アバトロンボパグを単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的

- 各プロトタイプ製剤について、被験者の嗜好性を予備的に評価する。

2.7.6.6.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.6.2.3　試験方法

本試験は、健康被験者を対象とする、単施設、ランダム化、非盲検、2 パート試験である。本試験のパート 1 では、アバトロンボパグの 3 つのプロトタイプ 3G 製剤（Treatment B：シクロデキストリン経口溶液、Treatment C：[redacted]粉末の経口懸濁液、Treatment D：脂質ベースの経口懸濁液）のバイオアベイラビリティを 2G 製剤（Treatment A）と比較評価した。パート 1 では、いずれのアバトロンボパグ製剤の用量も 10 mg とした。被験者が選択／除外基準を満たすことを確認した後、各被験者をパート 1 の 4 つの投与順（ABCD、BACD、ABDC 及び BADC）の 1 つにランダム割付けし、4 つの製剤を各 1 回、前日から一晩（10 時間以上）絶食後に投与した。

投与期 4 の終了時に、薬物動態及び安全性の予備データの中間解析を実施し、パート 2 で検討するアバトロンボパグ製剤を選択した。すなわち、Treatment A（2G 製剤の 10 mg 経口錠）と比較したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティ、及び薬物動態の個体間変動に

基づき、特定の基準の事前設定はしなかったが、バイオアベイラビリティが最も高く個体間変動が最も小さな製剤を選択することとした。

パート 2 では、選択したプロトタイプ製剤について、アバトロンボパグの血漿中曝露量の用量比例性及びバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を予備的に評価した。バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価するため、選択したプロトタイプ製剤 10 mg を高脂肪・高カロリー食摂取後に単回投与し（Treatment F）、同じプロトタイプ製剤 10 mg を空腹時に単回投与したパート 1 の結果と比較した。また、用量比例性を評価するため、選択したプロトタイプ製剤の高用量を前日から一晩（10 時間以上）絶食後に単回投与し（Treatment E）、同じプロトタイプ製剤 10 mg を空腹時に単回投与したパート 1 の結果と比較した。被験者が選択／除外基準を引続き満たすことを確認した後、各被験者をパート 2 の 2 投与順（EF 及び FE）のうちの 1 つに再度ランダム割付けし、2 つの投与をそれぞれ実施した。

投与期 6 の Day 28 を試験終了 Visit とした。試験を早期中止した被験者は、可能であれば、中止時に治験実施計画書に規定された手順に従うこととした。

2.7.6.6.2.4 対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 55 歳以下の男女の健康成人で、スクリーニング期及び投与期 1 のベースラインでの BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者
- 投与期 1、3 及び 5 のベースラインで血小板数が 120 × 10^9/L 以上 300 × 10^9/L 以下の者
- 健康被験者を対象とする試験で求められる他の標準的な基準に合致する者

2.7.6.6.2.5 治験薬・投与量・投与方法

治験薬：パート 1（Treatment A、B、C 及び D）では、以下のアバトロンボパグ製剤を使用した。パート 2（Treatment E 及び F）では、中間解析の結果を踏まえて、プロトタイプ製剤から 1 つの製剤を選択し使用した。

- Treatment A：アバトロンボパグ 2G 製剤
- Treatment B：シクロデキストリン経口溶液
- Treatment C：[redacted]粉末の経口懸濁液
- Treatment D：脂質ベースの経口懸濁液

投与量（遊離体として）：10 mg（Treatment A、B、C、D 及び F）又は 30 mg（Treatment E）

投与方法：空腹時単回投与（Treatment A、B、C、D 及び E）又は食後単回投与（Treatment F）

投与期間：6 つの投与期の Day 1 でアバトロンボパグを各被験者に 6 回単回投与した。各被験者での試験期間は、ランダム化前期間が 14 日間、ランダム化期間が最短で 133 日間であった。

2.7.6.6.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

アバトロンボパグの以下の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により算出し、要約した。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0-t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0-inf)}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期

パート 2 では、[redacted]粉末の経口懸濁液 30 mg を投与（Treatment E）したときの $AUC_{(0-inf)}$、$AUC_{(0-t)}$及び C_{max} を用量 10 mg に標準化した。

(2) 嗜好性評価

パート 1 で用いたアバトロンボパグ製剤についての被験者の嗜好性を、治験薬投与後 3 ± 2 分で終えることができる質問票を用いて評価した。質問票は実施医療機関が作成した。

(3) 安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングと記録、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学検査、尿検査）の定期的なモニタリング、血小板数のベースラインからの変化量、バイタルサインの定期的な測定、12 誘導心電図検査及び身体所見により安全性を評価した。

2.7.6.6.2.7 目標被験者数

約 24 名を登録する計画とした。

2.7.6.6.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

登録被験者集団：同意が得られた被験者集団

ランダム割付けされた被験者集団：治験薬にランダム割付けされた被験者集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団：アバトロンボパグの薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

(2) 薬物動態

本試験は、上記のとおり 2 つのパートで実施し、統計解析及び要約の記載は 2 つのパートの目的に応じて示した。パート 1 の要約には Treatment A、B、C 及び D の結果を、パート 2 の要約にはパート 1 の結果から選択した製剤を食後投与した結果（Treatment F）、及び同じ製剤をより高用量で空腹時投与した結果（Treatment E）を含めた。

アバトロンボパグの薬物動態パラメータを血漿中濃度からノンコンパートメント法により求めた。

個々のアバトロンボパグの血漿中濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団を、アバトロンボパグの血漿中濃度及び薬物動態パラメータの要約と解析には薬物動態解析対象集団をそれぞれ用いた。

パート 1

バイオアベイラビリティの比較は、製剤（Treatment）及び投与順を固定効果、被験者を変量効果として、対数変換値に対して線形混合効果モデルを用いて実施した。主要な薬物動態評価パラメータとした $AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} について、各プロトタイプ（3G）製剤の 2G 製剤に対する平均値の比を算出し比較した。すなわち、新規の各 3G 製剤を試験製剤、2G 製剤を対照製剤として、各パラメータの試験製剤／対照製剤の幾何平均値の比の両側 90% CI を、対数変換値で得られた推定値を逆変換することにより算出した。

製剤のばらつきは F 検定により比較することとし、被験者、投与順及び製剤を効果とする線形混合効果モデルに基づき解析した。

各線形混合効果モデルについて、残差の正規性の仮説検定を実施した。

パート 2

選択した製剤について、より高用量で得られた $AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} を 10 mg に用量標準化し、その対数変換値をパート 1 と比較することにより、用量比例性を評価した。平均値の比及びその両側 90% CI を比較した。

食事の影響は、パート 2 の食後投与（試験投与）の結果をパート 1 の空腹時投与（対照投与）の結果と比較することにより評価した。食事の影響の評価の追加解析（感度分析）として、パート 2 で用量標準化した空腹時投与（Treatment E）の結果をパート 2 の食後投与（Treatment F）の結果と比較した。

各線形混合効果モデルについて、残差の正規性の仮説検定を実施した。

(3)　安全性

安全性解析対象集団を対象として、臨床検査値、血小板数のベースラインからの変化量、心電図、有害事象及びバイタルサインにより安全性を評価した。試験期間中の臨床的に意味のある身体所見は有害事象として記録した。

Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）は Treatment 別に要約した。また、その他の安全性データの記述要約統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値、最大値など）及びベースラインからの変化量を Treatment 別に評価した。

2.7.6.6.2.9　試験実施期間

2012 年 1 月～2012 年 6 月

2.7.6.6.2.10　試験実施国

英国

2.7.6.6.3　結果

2.7.6.6.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

(1)　パート 1

パート 1 では 23 名のうち、5 名を投与順 ABCD に、各 6 名を投与順 BACD、ABDC 及び BADC にランダム割付けした。23 名全てに治験薬（いずれかの製剤）を 1 回以上投与した。このうち、4 名（17.4%）がパート 1 で試験を中止した。その内訳は、投与期 2 の Treatment A 後の時点、及び投与期 4 の Treatment D 後のベースライン期 5 の時点での同意の撤回が 2 名（各 1 名）、投与期 4 の Treatment C 後のベースライン期 5 の時点で血小板数が基準値（120×10^9/L 以上 300×10^9/L 以下）外となったことによる中止が 1 名（4.8%）、及び投与期 3 の Treatment D 後のベースライン期 4 の時点で尿中薬物検査が陽性となったことによる試験の中止が 1 名（4.5%）であった。

(2)　パート 2

パート 1 を完了した 19 名全てがパート 2 で試験を継続し、10 名を投与順 EF に、9 名を投与順 FE にランダム割付けした。このうち、4 名がパート 2 で試験を中止した。その内訳は、Treatment F 後の投与期 5 の終了時点での有害事象（嘔吐及び頭痛）よる中止、投与期 6 で[redacted]粉末の懸濁液製剤 10 mg を食後投与すべきところ、30 mg を食後投与した投与過誤による中止（当該期の当該被験者の薬物動態データは収集されなかった）、投与期 5 の Treatment E 後の時点の併用禁止薬（右手関節の捻挫に対するイブプロフェン）の使用による中止、及び投与期 5 の Treatment を投与期 6 に延期して実施した後、当該被験者に投与期 6 の Treatment を行うための試験延長をしないことを決定した治験依頼者による中止が各 1 名（6.3%）であった。

全ての被験者を本試験のパート 1 及び 2 の安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.6.3.2　薬物動態

(1)　パート 1

アバトロンボパグ 3G 製剤と 2G 製剤のバイオアベイラビリティを比較した結果を表 2.7.6.6-1 に示す。

3 つのプロトタイプ（3G）製剤（Treatment B、C 及び D）のいずれでも、対照とした 2G 製剤（Treatment A）と比べてバイオアベイラビリティの改善が認められた。各プロトタイプ製剤の 2G 製剤に対する曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）の幾何平均値の比は、2 より大きく、90% CI の下限値も 1 より大きかった。パート 2 の 3G 製剤として選択した、[redacted]粉末の経口懸濁液の曝露量の幾何平均値の比（90% CI）は、$AUC_{(0\text{-}t)}$が 2.687（2.1575, 3.3460）、$AUC_{(0\text{-}inf)}$が 2.595（2.0947, 3.2155）及び C_{max} が 2.507（2.0371, 3.0847）であった。

表 2.7.6.6-1　アバトロンボパグ 3G 製剤と 2G 製剤のバイオアベイラビリティの比較

Treatment Contrast (test:reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
B (cyclodextrin oral solution): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	23	23	113	42.8	2.641 (2.1465, 3.2488)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	23	23	2980	1090	2.716 (2.1808, 3.3819)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	23	23	2880	1020	2.818 (2.2530, 3.5248)
C ([redacted] powder oral suspension): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	21	23	107	42.8	2.507 (2.0371, 3.0847)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	21	23	2850	1090	2.595 (2.0947, 3.2155)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	21	23	2750	1020	2.687 (2.1575, 3.3460)
D (lipid-based oral suspension): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	22	23	90.1	42.8	2.103 (1.6700, 2.6843)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	22	23	2300	1090	2.097 (1.6815, 2.6148)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	22	23	2230	1020	2.176 (1.7344, 2.7305)

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment (formulation) as fixed effects and subject as repeated random effect. Treatment means, ratio of treatment means, and 90% CIs presented on the back-transformed data.

2G=second generation; 3G=third generation; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects.

Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 10

アバトロンボパグ 3G 製剤と 2G 製剤の曝露量の個体間変動を比較した結果を表 2.7.6.6-2 に示す。

3 つのプロトタイプ（3G）製剤のいずれでも、対照とした 2G 製剤と比べて曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）の個体間変動が低下した。プロトタイプ製剤の各薬物動態パラメータの変動係数は小さく、その中でも[redacted]粉末の経口懸濁液（Treatment C）変動係数が最も小さかった。各プロトタイプ製剤のばらつきをパート 1 の 2G 製剤の空腹時投与の結果と比較（F 検定）した結果、[redacted]粉末の経口懸濁液（Treatment C）及びシクロデキストリン経口溶液（Treatment B）の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$のばらつきに統計学的に有意な低下が認められた。

表 2.7.6.6-2　アバトロンボパグ 3G 製剤と 2G 製剤の曝露量の個体間変動の比較

Treatment Contrast (test reference)	Parameter	Intersubject Variability		Comparison of Intersubject Variability F-test P-value
		Test (CV%)	Reference (CV%)	
B (cyclodextrin oral solution): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	22.15	58.42	<0.0001
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	31.82	58.07	0.0088
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	29.86	60.95	0.0025
C ([redacted] powder oral suspension): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	21.33	58.42	<0.0001
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	27.03	58.07	0.0010
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	25.40	60.95	0.0002
D (lipid-based oral suspension): A (2G tablet)	C_{max} (ng/mL)	37.24	58.42	0.1735
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	31.85	58.07	0.0661
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	31.20	60.95	0.0347

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment as fixed effects and subject as repeated random effect.
%CV=sqrt(exp[SD**2 of log transformed data]-1)*100.
SD is the square root of the Residual Mean Square in the PROC MIXED output for that treatment.
2G=second generation; 3G=third generation; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last measurable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; SD=standard deviation.
Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 11

(2)　嗜好性の評価

探索的目的として、各プロトタイプ製剤について被験者の嗜好性を予備的に検討した。収集されたデータを総括報告書［Module 5.3.1.2-5, Appendix 16.1.9.1］に示す。

(3)　中間解析

パート 1 投与期 4 の終了時に、薬物動態及び安全性の予備的データの中間解析を実施し、パート 2 で検討するアバトロンボパグ製剤を選択した。いずれのプロトタイプ 3G 製剤でも、2G 製剤に比べてバイオアベイラビリティが増大し、薬物動態の個体間変動も低減した。アバトロンボパグ[redacted]粉末の経口懸濁液及びシクロデキストリン経口溶液製剤の曝露量は両者で同程度（$AUC_{(0\text{-}inf)}$はそれぞれ 2850 及び 2980 ng· h/mL）であり、また相対的バイオアベイラビリティは 2G 製剤の 2.5 倍以上であった。しかし、[redacted]粉末の経口懸濁液は、シクロデキストリン経口溶液に比べて C_{max} 及び AUC のばらつきが小さかったことから、パート 2 での製剤として選択した。

(4)　パート 2

パート 2 で用いる[redacted]粉末の経口懸濁液の用量は、2G 製剤の 80 mg（第 3 相試験で想定された最高用量）と同程度の曝露量を示すことが推定される 30 mg とした。

[redacted]粉末の経口懸濁液の用量比例性

[redacted]粉末の経口懸濁液製剤を単回投与したときのアバトロンボパグの用量比例性を表 2.7.6.6-3 に示す。

$AUC_{(0\text{-}inf)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び C_{max} について、パート 2 で高用量を空腹時投与し（Treatment E：[redacted]粉末の経口懸濁液 30 mg）その用量標準化した値とパート 1 で同製剤の低用量を空腹時投与（Treatment C：[redacted]粉末の経口懸濁液 10 mg）したときの値を比較して、用量比例性を評価した。[redacted]粉末の経口懸濁液製剤を空腹時投与したとき、10 mg と 30 mg の間で用量比例性が確認された。すなわち、用量標準化した C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$はそれぞれ生物学的同等性の判定基準を満たし、10 mg と 30 mg での用量比例性が裏づけられた。曝露量パラメータの幾何平均値の比は約 1 で、90% CI は 1 を含んだ。

表 2.7.6.6-3　[redacted]粉末の経口懸濁液製剤を単回投与したときのアバトロンボパグの用量比例性：Treatment E の用量を 10 mg に標準化

Treatment Contrast (test:reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	P-value (Treatment)
		Test	Reference	Test	Reference		
E (30 mg fasted, dose normalized to 10 mg) [a]: C (10 mg fasted)	C_{max} (ng/mL)	18	21	121	110	1.101 (0.9748, 1.2445)	0.1901
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	18	21	3350	3110	1.078 (0.9378, 1.2386)	0.3707
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	18	21	3200	2970	1.079 (0.9437, 1.2332)	0.3446

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment as fixed effects and subject as repeated random effect. Treatment means, ratio of treatment means, and 90% CIs presented on the back-transformed data.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects.

a) Treatment E was dose-normalized to 10 mg for comparison with Treatment C.
Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 14

個体間変動（変動係数に基づく）は Treatment 間で同程度であり、その結果から、用量を 3 倍増加させることにより曝露量は約 3 倍に増大するものの、曝露量の相対的変動の増大につながらないことが示唆された。

[redacted]粉末の経口懸濁液として投与したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

[redacted]粉末の経口懸濁液製剤 10 mg を単回投与したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を表 2.7.6.6-4 に示す。

[redacted]粉末の懸濁液製剤を投与したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに及ぼす食事（高脂肪食）の影響を、パート 1 の空腹時投与（Treatment C：[redacted]粉末の懸濁液 10 mg

を投与）とパート 2 の食後投与（Treatment F：[redacted]粉末の懸濁液 10 mg を投与）を比較することにより評価した。[redacted]粉末の懸濁液製剤 10 mg を食後単回投与したときの曝露量（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）は、空腹時投与したときに比べて、平均 C_{max} で 29%、平均 $AUC_{(0\text{-}inf)}$で 23%、平均 $AUC_{(0\text{-}t)}$で 24%低く、Treatment 間で統計学的な有意差が認められた。

表 2.7.6.6-4 [redacted]粉末の経口懸濁液製剤 10 mg を単回投与したときのアバトロンボパグのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響

Treatment Contrast (test:reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	P-value (Treatment)
		Test	Reference	Test	Reference		
F (10 mg fed): C (10 mg fasted)	C_{max} (ng/mL)	16	21	78.5	110	0.712 (0.6031, 0.8404)	0.0018
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	16	21	2380	3110	0.765 (0.6363, 0.9207)	0.0207
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	16	21	2260	2970	0.762 (0.6365, 0.9119)	0.0162

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model with sequence and treatment as fixed effects and subject as repeated random effect. Treatment means, ratio of treatment means, and 90% CIs presented on the back-transformed data.

$AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last measurable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects.

Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 16

食後投与したときの曝露量の個体間変動（C_{max} で 34%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$で 39%、$AUC_{(0\text{-}t)}$で 38%）は、空腹時投与（C_{max} で 22%、$AUC_{(0\text{-}inf)}$で 23%、$AUC_{(0\text{-}t)}$で 22%）に比べて大きかったものの、統計学的な有意差は認められなかった。

[redacted]粉末の経口懸濁液を投与したときの曝露量に用量比例性が認められたことから、追加解析（感度分析）として、パート 2 の空腹時投与（Treatment E）の用量標準化した値をパート 2 の食後投与（Treatment F）の値と比較して食事の影響を評価した。その結果は、[redacted]粉末の経口懸濁液を経口投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響、及びアバトロンボパグの薬物動態の個体間変動に関して、Treatment C（10 mg 空腹時投与）と Treatment F（10 mg 食後投与）の比較結果と同様であった。

2.7.6.6.3.3 安全性

有害事象全体の発現割合は検討した全ての製剤で同程度であった。パート 1 では、有害事象全体の発現割合は、2G 製剤で 26.1%（6/23 名）、シクロデキストリン経口溶液で 17.4%（4/23 名）、[redacted]粉末の経口懸濁液で 23.8%（5/21 名）及び脂質ベースの経口懸濁液で 31.8%（7/22 名）であった。

発現割合が全体で 5%を超えた有害事象の内訳は、頭痛［5/23 名（21.7%）］、背部痛及び口腔咽頭痛［各 3/23 名（13.0%）］、並びに関節痛、嘔吐及び四肢痛［各 2/23 名（8.7%）］であった。

検討したいずれの製剤でも忍容性に問題は認められなかった。本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.6-5 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.6-6 に示す。

検討した全ての製剤について、治験薬との因果関係を否定できない有害事象全体の発現割合は低かった。パート 1 では、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、2G 製剤で 13.0%（3/23 名）、シクロデキストリン経口溶液で 8.7%（2/23 名）、[redacted]粉末の経口懸濁液で 4.8%（1/21 名）及び脂質ベースの経口懸濁液で 13.6%（3/22 名）であった。全体で、最も多かった治験薬との因果関係を否定できない有害事象は頭痛であり、全ての製剤で認められた（計 4 名）。治験薬との因果関係を否定できない背部痛が全 2 名で発現し、治験薬との因果関係を否定できないその他の有害事象（脱毛症、四肢痛、直腸出血、扁桃炎及び嘔吐）が各 1 名で発現した。

30 mg 空腹時投与での有害事象全体の発現割合［42.1%（8/19 名）］は、10 mg 空腹時投与［23.8%（5/21 名）］に比べて高かったが、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に差は認められなかった［5.3%（1/19 名） vs. 4.8%（1/21 名）］。

全ての製剤で、死亡、重篤な有害事象及び治験担当医師が重度と判断した有害事象は認められなかった。試験の中止に至った有害事象（重症度が中等度の頭痛及び嘔吐で、治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した）が 1 名で発現した。

試験期間中、いずれの製剤でも、臨床検査値の平均値、バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な変化は認められなかった。

検討した全ての製剤で忍容性は良好であった。全ての製剤で、安全性の全体プロファイルは同様で、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低く、3G 製剤について治験薬との因果関係が否定できない新たな有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.6-5　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	[redacted]粉末の経口懸濁液				他の製剤			全体
	10 mg 空腹時投与（C） (N=21) n (%)	30 mg 空腹時投与（E） (N=19) n (%)	10 mg 食後投与（F） (N=16) n (%)	全体 (N=21) n (%)	2G 錠 10 mg（A） (N=23) n (%)	シクロデキストリン経口溶液（B） (N=23) n (%)	脂質ベースの経口懸濁液（D） (N=22) n (%)	（A+B+C+D+E+F） (N=23) n (%)
有害事象発現被験者数	5 (23.8)	8 (42.1)	2 (12.5)	12 (57.1)	6 (26.1)	4 (17.4)	7 (31.8)	16 (69.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (10.5)	1 (6.3)	3 (14.3)	2 (8.7)	2 (8.7)	2 (9.1)	8 (34.8)
背部痛	0	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (9.5)	1 (4.3)	0	0	3 (13.0)
関節痛	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.5)	2 (8.7)
四肢痛	0	0	0	0	0	2 (8.7)	0	2 (8.7)
関節硬直	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
筋骨格痛	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	2 (10.5)	0	3 (14.3)	0	1 (4.3)	1 (4.5)	5 (21.7)
毛包炎	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
インフルエンザ	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
鼻咽頭炎	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
神経系障害	2 (9.5)	1 (5.3)	1 (6.3)	3 (14.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	5 (21.7)
頭痛	2 (9.5)	1 (5.3)	1 (6.3)	3 (14.3)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	5 (21.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	1 (4.3)	0	2 (9.1)	5 (21.7)
口腔咽頭痛	2 (9.5)	0	0	2 (9.5)	0	0	1 (4.5)	3 (13.0)
咳嗽	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
鼻出血	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.8)	2 (10.5)	0	3 (14.3)	0	1 (4.3)	0	4 (17.4)
擦過傷	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
靭帯捻挫	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
引っかき傷	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
熱傷	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)

表 2.7.6.6-5　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	[redacted]粉末の経口懸濁液				他の製剤			全体
	10 mg 空腹時投与（C） (N=21) n (%)	30 mg 空腹時投与（E） (N=19) n (%)	10 mg 食後投与（F） (N=16) n (%)	全体 (N=21) n (%)	2G 錠 10 mg（A） (N=23) n (%)	シクロデキストリン経口溶液（B） (N=23) n (%)	脂質ベースの経口懸濁液（D） (N=22) n (%)	（A+B+C+D+E+F） (N=23) n (%)
胃腸障害	0	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (9.5)	1 (4.3)	0	1 (4.5)	3 (13.0)
嘔吐	0	1 (5.3)	1 (6.3)	2 (9.5)	0	0	0	2 (8.7)
上腹部痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
食中毒	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
直腸出血	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
歯痛	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)	1 (5.3)	1 (6.3)	3 (14.3)	0	0	0	3 (13.0)
脱毛症	0	0	1 (6.3)	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
皮膚乾燥	1 (4.8)	0	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
発疹	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	2 (8.7)
カテーテル留置部位炎症	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
耳痛	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
眼障害	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
霰粒腫	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)

MedDRA ver.15.0
Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 14.3.1.2.2.1

表 2.7.6.6-6　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	[redacted]粉末の経口懸濁液				他の製剤			全体
	10 mg 空腹時投与（C） (N=21) n (%)	30 mg 空腹時投与（E） (N=19) n (%)	10 mg 食後投与（F） (N=16) n (%)	全体 (N=21) n (%)	2G 錠 10 mg（A） (N=23) n (%)	シクロデキストリン経口溶液（B） (N=23) n (%)	脂質ベースの経口懸濁液（D） (N=22) n (%)	（A+B+C+D+E+F） (N=23) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	1 (4.8)	1 (5.3)	2 (12.5)	3 (14.3)	3 (13.0)	2 (8.7)	3 (13.6)	8 (34.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (6.3)	1 (4.8)	1 (4.3)	1 (4.3)	0	3 (13.0)
背部痛	0	0	1 (6.3)	1 (4.8)	1 (4.3)	0	0	2 (8.7)
四肢痛	0	0	0	0	0	1 (4.3)	0	1 (4.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
扁桃炎	0	0	0	0	0	0	1 (4.5)	1 (4.3)
神経系障害	1 (4.8)	0	1 (6.3)	2 (9.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	4 (17.4)
頭痛	1 (4.8)	0	1 (6.3)	2 (9.5)	1 (4.3)	1 (4.3)	2 (9.1)	4 (17.4)
胃腸障害	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	1 (4.3)	0	0	2 (8.7)
嘔吐	0	1 (5.3)	0	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
直腸出血	0	0	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (6.3)	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)
脱毛症	0	0	1 (6.3)	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.3)

Related includes the causality categories possibly related, probably related, and missing.
MedDRA ver.15.0
Source: Module 5.3.1.2-5, Study 012 CSR, Table 14.3.1.2.3

2.7.6.6.4 結論

- アバトロンボパグの 3 つのプロトタイプ製剤（シクロデキストリン経口溶液、[redacted]粉末の経口懸濁液及び脂質ベースの経口懸濁液）を空腹時投与したとき、2G 製剤と比べてそれぞれバイオアベイラビリティは増大し、個体間変動も低減した。
- $AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の比較に基づいて、アバトロンボパグを[redacted]粉末の経口懸濁液として食後投与したとき、空腹時投与に比べて、アバトロンボパグの吸収量は有意に低下した。また、吸収速度も遅くなり、C_{max} の有意な低下と t_{max} の遅延が認められた。曝露量の個体間変動は食後投与により大きくなったものの、統計学的に有意な影響は認められなかった。
- アバトロンボパグ 10 及び 30 mg を空腹時単回投与したとき、アバトロンボパグの血漿中濃度は用量に比例して増大した。
- 検討した全ての製剤で、忍容性は良好で、安全性の全体プロファイルも同様であった。また、検討した全ての製剤で、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低く、3G 製剤では治験薬との因果関係が否定できない新たな有害事象は認められなかった。

2.7.6.7　単回投与試験（CL-001 試験）

添付資料 5.3.3.1-1

2.7.6.7.1　試験の標題

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

2.7.6.7.2　試験方法

2.7.6.7.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（YM477）を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態を評価する。
- 末梢血血小板数及びその他の血液学的パラメータの変化を指標としてアバトロンボパグの薬力学的作用を評価する。

2.7.6.7.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.7.2.3　試験方法

本試験は、健康な男女被験者 63 名を対象に実施した、単施設、二重盲検、用量漸増試験である。各用量群は 9 名で構成し、プラセボ（3 名）又は実薬（6 名）にランダムに割付け、経口懸濁液として単回投与した。前の用量で治験薬が投与されてから 10 日が経過した後に次の用量で投与を行うこととし、前の用量の全ての安全性及び薬力学パラメータがレビューされるまでは用量の漸増は行わなかった。薬力学的限界用量に到達するか、用量制限毒性が認められた場合、増量を中止することを計画した。

被験者は、投与 48 時間後まで治験実施医療機関に入院し、Day 7 及び 14 に安全性の追跡調査のため再来院した。

薬物動態評価用として、投与 0、0.5、1、1.5、2、2.5、3、3.5、4、5、6、8、10、12、16、24、36 及び 48 時間後に採血した。また、投与前、並びに投与後 0～2、2～4、4～8、8～12、12～24、24～36 及び 36～48 時間の蓄尿をした。用量 100 mg では、更に投与 72、96 及び 120 時間後に採血し、投与後 48～72、72～96 及び 96～120 時間の蓄尿、無作為に Day 14 及び 28 の尿を採取した。

血小板数及び平均血小板容積をスクリーニング時、ベースライン並びに投与期間中の Day 1、2、3 及び 7 で評価した。100 mg 群では、スクリーニング時、ベースライン及び投与後の Day 28 まで薬力学的評価を実施した。

2.7.6.7.2.4 対象

主な選択基準

- 18 歳以上 65 歳以下の健康な男女

2.7.6.7.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩（YM477 マレイン酸塩）

対照薬：実薬のマッチング・プラセボ

投与量：1、3、10、20、50、75 及び 100 mg

投与方法：懸濁液を経口投与

投与期間：単回投与

2.7.6.7.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

以下のパラメータを算出した。

- 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-inf)}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）及び終末相消失速度定数（λ_z）

(2) 薬力学

末梢血血小板数の変化量（ベースラインからの変化量及び変化率）に加えて、以下のパラメータを求めた。

- 最大血小板数（C_{pmax}）、t_{max} 及び血小板数－時間曲線下面積（AUC_p）

(3) 安全性

安全性の評価には、有害事象、臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査及び尿検査）、尿中ミオグロビン、バイタルサイン、身体所見、心電図及び併用薬を含めた。

2.7.6.7.2.7 目標被験者数

72 名（計画時）

2.7.6.7.2.8 解析方法

(1) 薬物動態

統計学的解析は実施しなかった。アバトロンボパグの血漿中濃度－時間曲線を作成し、関連する薬物動態パラメータを算出した。

(2)　薬力学

アバトロンボパグ又はプラセボを投与した被験者の血小板数について、ベースラインからの変化量の記述統計量を示した。また、血小板数のベースラインからの変化率を実薬投与群とプラセボ投与群で比較した。

(3)　安全性

安全性パラメータの統計学的解析は実施しなかった。バイタルサインは、記述統計量及びベースラインからの変化量を投与群別に要約した。臨床検査値は、記述統計量及びベースラインからの変化量を要約した。有害事象、重篤な有害事象、最重症度別の有害事象及び因果関係の有無別の有害事象について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語を用いて、発現割合を投与群別に要約した。

2.7.6.7.2.9　試験実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

2.7.6.7.2.10　試験実施国

米国

2.7.6.7.3　結果

2.7.6.7.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

登録された 63 名に治験薬を投与し、全被験者が試験を完了した。

薬物動態及び薬力学：登録 42 名、解析対象 42 名（実薬 42 名）

安全性：登録 63 名、解析対象 63 名（実薬 42 名、プラセボ 21 名）

2.7.6.7.3.2　薬物動態及び薬力学

- アバトロンボパグの C_{max} 及び AUC は 75 mg まで用量に比例して増大した。100 mg では、予想された曝露量の増大よりわずかに低かったが、1 名（低曝露量）の外れ値によるものと考えられた。
- アバトロンボパグの $t_{1/2}$ は用量に依存せず、約 18～24 時間と推定され、1 日 1 回投与が適切であることが確認された。
- 血小板数の増加はアバトロンボパグの用量に相関し、10 mg 以上の用量では、血小板数のベースラインからの増加は統計学的に有意であった。
- 血小板数の変化はアバトロンボパグ（10～100 mg）の単回投与 3～5 日後に認められ、約 6～10 日後に最も大きな変化を示した。
- 薬物濃度及び曝露量の増大に伴った血小板数の増加を示し、アバトロンボパグと血小板数の変化量には用量－濃度－反応関係が認められた。

2.7.6.7.3.3　安全性

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.7-1 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.7-2 に示す。

本試験で、健康被験者にアバトロンボパグ 1、3、10、20、50、75 及び 100 mg を単回投与したときの忍容性は、プラセボと比較して、良好であった。実薬投与群及びプラセボ投与群の両方で、最も多かった有害事象は味覚異常であり、その理由として、本試験で投与に用いた剤型が液剤であったことが考えられた。いずれの有害事象にも、実薬投与群とプラセボ投与群で違いは認められなかった。

アバトロンボパグを投与した被験者では、プラセボを投与した被験者と比較して、用量及び濃度に依存した末梢血血小板数の増加が認められ、アバトロンボパグの既知の薬理作用によるものと考えられた。この他には、アバトロンボパグ及びプラセボを投与した被験者のいずれにも、臨床上意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。

表 2.7.6.7-1　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=21) n (%)	YM477 投与群 1 mg (N=6) n (%)	3 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=6) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	75 mg (N=6) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	実薬全体 (N=42) n (%)
有害事象発現被験者数	12 (57.1)	2 (33.3)	4 (66.7)	2 (33.3)	4 (66.7)	4 (66.7)	5 (83.3)	5 (88.3)	26 (61.9)
胃腸障害	3 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	5 (11.9)
腹痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
下痢	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.8)
口内乾燥	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
消化不良	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
鼓腸	2 (9.5)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.8)
悪心	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	3 (14.3)	0	3 (50.0)	0	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	11 (26.2)
投与部位皮膚炎	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
カテーテル留置部位内出血	0	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	0	5 (11.9)
カテーテル留置部位血腫	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
カテーテル留置部位疼痛	2 (9.5)	0	2 (33.3)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	6 (14.3)
カテーテル留置部位静脈炎	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
疲労	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (4.8)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (4.8)
上気道感染	1 (4.8)	0	2 (33.3)	0	0	0	0	0	2 (4.8)
尿路感染	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
皮膚裂傷	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (33.3)	0	3 (7.1)
関節痛	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
背部痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)
胸壁痛	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.4)

表 2.7.6.7-1　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=21) n (%)	YM477 投与群 1 mg (N=6) n (%)	3 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=6) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	75 mg (N=6) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	実薬全体 (N=42) n (%)
神経系障害	5 (23.8)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	2 (33.3)	14 (33.3)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (16.7)	3 (7.1)
味覚異常	2 (9.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (14.3)
頭痛	4 (19.0)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	4 (9.5)
嗜眠	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.4)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
傾眠	1 (4.8)	0	0	0	1 (16.7)	2 (33.3)	0	0	3 (7.1)
血管迷走神経性失神	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
腎および尿路障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
血尿	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	0	0	0	2 (4.8)
鼻出血	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
副鼻腔うっ血	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	1 (2.4)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.8)	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.4)
皮膚炎	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚変色	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0	1 (2.4)

MedDRA ver.8.1
Source: Module 5.3.3.1-1, Study CL-001 CSR, Table 4

表 2.7.6.7-2　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=21) n (%)	YM477 投与群 1 mg (N=6) n (%)	3 mg (N=6) n (%)	10 mg (N=6) n (%)	20 mg (N=6) n (%)	50 mg (N=6) n (%)	75 mg (N=6) n (%)	100 mg (N=6) n (%)	実薬全体 (N=42) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	7 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	11 (26.2)
胃腸障害	3 (14.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (16.7)	3 (7.1)
腹痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
口内乾燥	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	2 (9.5)	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.8)
悪心	1 (4.8)	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (2.4)
全身障害および投与局所様態	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	5 (23.8)	2 (33.3)	1 (16.7)	2 (33.3)	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (33.3)	2 (33.3)	11 (26.2)
浮動性めまい	0	1 (16.7)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	2 (4.8)
味覚異常	2 (9.5)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	1 (16.7)	6 (14.3)
頭痛	3 (14.3)	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	2 (4.8)
嗜眠	0	0	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (2.4)
不随意性筋収縮	0	0	0	0	0	0	0	1 (16.7)	1 (2.4)
傾眠	1 (4.8)	0	0	0	1 (16.7)	1 (16.7)	0	0	2 (4.8)

Related TEAEs are defined as TEAEs assessed as possibly or probably related to study medication, or those for which the relationship is unknown or missing.
MedDRA ver.8.1
Source: Module 5.3.3.1-1, Study CL-001 CSR, Table 5

2.7.6.7.4　結論

全体として、健康被験者に対するアバトロンボパグ単回投与は安全であり、忍容性も良好であった。アバトロンボパグを用量 10 mg 以上で単回投与したとき、血小板数に明らかな増加が認められた。本試験で検討した 1～100 mg の用量範囲で、アバトロンボパグと血小板数の増加の間に有意な濃度－反応関係が認められた。

2.7.6.8　反復投与試験（CL-002 試験）

添付資料 5.3.3.1-2

2.7.6.8.1　試験の標題

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

2.7.6.8.2　試験方法

2.7.6.8.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（YM477）を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- アバトロンボパグを 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬物動態を評価する。
- アバトロンボパグを 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの薬力学的作用を、末梢血血小板数及び平均血小板容積の変化を指標として評価する。

2.7.6.8.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.8.2.3　試験方法

本試験は、健康な男女被験者 29 名を対象に実施した、単施設、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増試験である。各用量群は 9 名で構成し、プラセボ（3 名）又は実薬（6 名）にランダムに割り付け、経口懸濁液として 1 日 1 回 14 日間反復投与した。開始用量は 3 mg とし、続くそれぞれ 9 名の用量群には当初、アバトロンボパグ 10、20、50、又は 100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与する計画であった。前の用量で 14 日間の治験薬投与及び Day 21 の安全性の追跡調査 Visit が完了するまで、次の用量での投与は行わなかった。

試験開始時には、薬力学上の限界（PD 限界）は、血小板数測定期間を通じて、実薬投与を受けた被験者 6 名のうち計 5 名で、血小板数がベースラインと比較して 50%増加した用量と定義した。10 mg コホート以降、PD 限界は血小板数が 500,000 /μL 以上となる被験者個人に変更した。いずれかの血小板評価時点で PD 限界に到達した場合、当該被験者に対するその後の投与を中止した。いずれかの用量コホートで実薬投与を受けた被験者 6 名中 5 名が PD 限界に到達した場合、この試験ではその後の用量漸増を行わないこととした。被験者は、Day 0（ベースライン）から投与期の Day 3 の朝まで治験実施医療機関に入院し、投与期の Day 13～16 の朝に再入院した。また、Day 7（安全性評価）、Day 10（血小板数の測定）並びに Day 21 及び 28（安全性の追跡調査）に治験実施医療機関へ再来院した。

各用量で、Day 1 及び 14 の投与前（0 時間）、Day 1 の初回投与及び Day 14 の最終投与の 5、15、30、45、60、90、120、150 及び 180 分後、並びに 6、12、16、24、36 及び 48 時間後に採血した。また、各用量で、投与前、並びに Day 1 及び 14 の投与後 0～2、2～4、4～8、8～12、12～24、24～36 及び 36～48 時間の間隔で尿を採取した。

2.7.6.8.2.4 対象

主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上 65 歳以下の健康な男女

2.7.6.8.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩

対照薬：実薬のマッチング・プラセボ（微結晶性セルロース）

投与量：3、10、20、50 及び 100 mg

投与方法：懸濁液を 1 日 1 回経口投与

投与期間： 14 日間

2.7.6.8.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

以下のパラメータを算出した。

- 最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-inf)}$）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）

(2) 薬力学

末梢血血小板数の変化量（ベースラインからの変化量及びベースラインからの変化率）に加えて、以下のパラメータを求めた。

- 最大血小板数（C_{pmax}）、t_{max} 及び血小板数-時間曲線下面積（AUC_p）

(3) 安全性

安全性の評価には、有害事象、臨床検査値、身体所見、バイタルサイン、血清クレアチンキナーゼの測定値、尿中ミオグロビンの定性、12 誘導心電図及び併用薬を含めた。

2.7.6.8.2.7 目標被験者数

45 名（計画時）

2.7.6.8.2.8 解析方法

(1) 薬物動態

統計解析は実施しなかった。アバトロンボパグの血漿中濃度－時間推移図を作成し、関連する薬物動態パラメータを算出し、記述統計量を示した。

(2) 薬力学

アバトロンボパグ又はプラセボを投与した被験者の血小板数について、ベースラインからの変化量の記述統計量を示した。また、血小板数のベースラインからの変化率をアバトロンボパグ投与群とプラセボ投与群で比較した結果を示した。

(3) 安全性

全ての安全性評価の結果を一覧で示し、必要に応じて記述統計量で要約した。

有害事象、重篤な有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象、最重症度別の有害事象について、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語を用いて、発現割合を投与群別に要約した。

臨床検査値（血液生化学検査、血液学的検査）は記述統計量を用いて要約し、ベースライン、試験期間中の各評価時点、及び各評価時点でのベースラインからの変化量について統計量を示した。血液生化学検査値及び血液学的検査値については、低（下限値未満）、正常（正常範囲内）及び高（上限値超）のカテゴリー分布をベースラインと試験終了時で比較する表を示した。尿検査値については、pH 及び比重についてのみ記述統計量及び比較表を示した。

スクリーニング及び試験終了時 Visit で実施した身体所見の結果を一覧に示した。

バイタルサインは、ベースライン、試験期間中の各評価時点、及び各評価時点でのベースラインからの変化量について記述統計量を用いて要約した。

心電図データは、ベースライン及び Day 14 の投与 24 時間後の心拍数で補正した QT（QTc）間隔について、中心傾向解析（平均値、中央値）、QTc 間隔の絶対値（QTc 間隔が 450 ms 超、480 ms 超、500 ms 超）、QTc 間隔のベースラインからの変化量（QTc 間隔の増加が 30 ms 超、60 ms 超）、QTc 間隔のばらつき及び外れ値、並びに心電図波形のベースラインからの形態変化の解析結果を示した。

心電図パラメータ［心拍数、呼吸数、脈拍数、QRS、QT 及び Fridericia 式により心拍数で補正した QT（QTcF）間隔］について、ベースライン、投与後の各評価時点、及び各評価時点でのベースラインからの変化量に関する記述統計量を用いて要約した。全ての被験者ごとの心電図データの一覧を作成した。治験実施医療機関のデータ及び全体を通したデータの両方について記述統計量を示した。

全ての前治療薬及び併用薬の被験者別一覧を示した。薬剤は世界保健機関の医薬品辞書（WHO DD）（version 2005Q2）を用いてコード化した。

2.7.6.8.2.9 試験実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

2.7.6.8.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.8.3 結果

2.7.6.8.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

登録された 29 名に治験薬を投与し、これら被験者を安全性解析対象集団とした。このうち、27 名が試験を完了し、19 名を薬物動態及び薬力学解析対象集団とした。

薬物動態及び薬力学：登録 19 名、解析対象 19 名（実薬 19 名）

安全性：登録 29 名、解析対象 29 名（実薬 19 名、プラセボ 10 名）

2.7.6.8.3.2 薬物動態及び薬力学

- 単回及び反復投与後の C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）は用量に比例して増大した。
- $t_{1/2}$ は用量に依存せず約 18～21 時間と推定され、1 日 1 回投与が適切であることが確認された。
- 単回投与時のデータから、反復投与したときの蓄積を予測することができた。
- 血小板数の増加は用量とともに大きくなった。10 及び 20 mg の反復投与では、血小板数にプラセボと比較して統計学的に有意な増加が認められた。
- 血小板数の変化はアバトロンボパグ投与の 3～5 日後に認められ、約 13～16 日後までに最も大きな変化を示した。最高血小板数の増加は、用量、濃度及び投与期間に依存した。
- 検討した 3～20 mg の用量範囲で、血小板数は薬物濃度及び曝露量の増大に伴ったベースラインからの増加を示し、血小板数の変化量には濃度-反応関係が認められた。

2.7.6.8.3.3 安全性

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.8-1 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.8-2 に示す。

本試験で、健康被験者にアバトロンボパグ 3 及び 10 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、並びに 20 mg を 1 日 1 回 10 又は 11 日間反復投与したとき、忍容性は概ね良好であった。

実薬投与群及びプラセボ投与群の両方で最も多かった有害事象は頭痛であり、発現頻度はアバトロンボパグ投与群とプラセボ投与群で同程度であった。また、アバトロンボパグ投与群（特に 20 mg）では、プラセボ投与群と比較して消化管に関する有害事象が多く認められた。有害事象の多くは、重症度が軽度と判断され、重度と判断された有害事象はなかった。重篤な有害事象、死亡及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

アバトロンボパグ 20 mg を投与した 1 名（被験者識別コード: [redacted]）で非定型片頭痛（MedDRA の基本語：片頭痛）が発現し（その時の血小板数は 589,000/mm^3 に増加）、その原因として、循環血中の多数の血小板からセロトニンが分泌されたこと及び有害事象発現前日までに血小板数が急激に増加したことに関連する可能性が高いと考えられた。

表 2.7.6.8-1 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=10) n (%)	YM477 投与群 3 mg (N=6) n (%)	YM477 投与群 10 mg (N=7) n (%)	YM477 投与群 20 mg (N=6) n (%)	YM477 投与群 実薬全体 (N=19) n (%)
有害事象発現被験者数	6 (60.0)	6 (100.0)	5 (71.4)	6 (100.0)	17 (89.5)
眼障害	0	2 (33.3)	0	1 (16.7)	3 (15.8)
眼刺激	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
羞明	0	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
胃腸障害	2 (20.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	5 (83.3)	7 (36.8)
下腹部痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
裂肛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
便秘	0	0	0	3 (50.0)	3 (15.8)
下痢	1 (10.0)	1 (16.7)	1 (14.3)	2 (33.3)	4 (21.1)
消化不良	1 (10.0)	0	0	0	0
鼓腸	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (10.5)
胃腸障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
悪心	1 (10.0)	0	0	2 (33.3)	2 (10.5)
全身障害および投与局所様態	2 (20.0)	5 (83.3)	4 (57.1)	3 (50.0)	12 (63.2)
カテーテル留置部位浮腫	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (16.7)	3 (42.9)	0	4 (21.1)
カテーテル留置部位静脈炎	0	3 (50.0)	0	0	3 (15.8)
疲労	0	0	1 (14.3)	2 (33.3)	3 (15.8)
静脈穿刺部位疼痛	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
血管穿刺部位内出血	2 (20.0)	0	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	2 (33.3)	3 (42.9)	1 (16.7)	6 (31.6)
せつ	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
単純ヘルペス	0	1 (16.7)	1 (14.3)	0	2 (10.5)
上気道感染	1 (10.0)	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (10.5)
ウイルス感染	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
筋挫傷	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	2 (33.3)	2 (10.5)
高血糖	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
高カリウム血症	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	1 (16.7)	2 (28.6)	1 (16.7)	4 (21.1)
背部痛	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
胸壁痛	0	0	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (10.5)
頚部痛	1 (10.0)	0	0	0	0
四肢痛	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (10.5)
神経系障害	3 (30.0)	2 (33.3)	2 (28.6)	3 (50.0)	7 (36.8)
味覚異常	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
頭痛	2 (20.0)	2 (33.3)	1 (14.3)	3 (50.0)	6 (31.6)
片頭痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
錯感覚	0	0	1 (14.3)	0	1 (5.3)
傾眠	1 (10.0)	0	0	0	0
血管迷走神経性失神	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)

表 2.7.6.8-1 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=10) n (%)	YM477 投与群 3 mg (N=6) n (%)	YM477 投与群 10 mg (N=7) n (%)	YM477 投与群 20 mg (N=6) n (%)	YM477 投与群 実薬全体 (N=19) n (%)
生殖系および乳房障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
月経困難症	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (10.0)	0	0	0	0
鼻閉	1 (10.0)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)
全身性そう痒症	0	1 (16.7)	0	0	1 (5.3)

MedDRA ver.8.1
Source: Module 5.3.3.1-2, Study CL-002 CSR, Table 4

表 2.7.6.8-2 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=10) n (%)	YM477 投与群 3 mg (N=6) n (%)	YM477 投与群 10 mg (N=7) n (%)	YM477 投与群 20 mg (N=6) n (%)	YM477 投与群 実薬全体 (N=19) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	0	2 (33.3)	1 (14.3)	5 (83.3)	8 (42.1)
眼障害	0	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
羞明	0	2 (33.3)	0	0	2 (10.5)
胃腸障害	0	1 (16.7)	1 (14.3)	5 (83.3)	7 (36.8)
下腹部痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
便秘	0	0	0	3 (50.0)	3 (15.8)
下痢	0	0	1 (14.3)	1 (16.7)	2 (10.5)
鼓腸	0	1 (16.7)	0	1 (16.7)	2 (10.5)
悪心	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	2 (33.3)	2 (10.5)
疲労	0	0	0	2 (33.3)	2 (10.5)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
高カリウム血症	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
胸壁痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
神経系障害	0	0	0	2 (33.3)	2 (10.5)
味覚異常	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
頭痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)
片頭痛	0	0	0	1 (16.7)	1 (5.3)

Related TEAEs are defined as TEAEs assessed as possibly or probably related to study medication, or those for which the relationship is unknown or missing.
MedDRA ver.8.1
Source: Module 5.3.3.1-2, Study CL-002 CSR, Table 5

アバトロンボパグを投与した被験者では、プラセボを投与した被験者に比べ、末梢血血小板数に用量及び濃度に依存した増加が認められ、アバトロンボパグの既知の薬理作用によるものと考えられた。

血小板数の変化以外では、アバトロンボパグ 20 mg 群で高カリウム血症が断続的に発現した 1 名（被験者識別コード : [redacted]）を除けば、アバトロンボパグ投与群では、プラセボ投与群と比較して、臨床上意味のある臨床検査値の変化は認められなかった。被験者 [redacted] での高カリウム血症は in vitro での赤血球の溶血による可能性が高いと判断された。

2.7.6.8.4　結論

健康被験者に対するアバトロンボパグの反復投与は安全であり、忍容性も良好であった。アバトロンボパグ 10 及び 20 mg を反復投与したとき、最大血小板数に有意な増加が認められた。本試験で検討した 3～20 mg の反復用量範囲で、アバトロンボパグと血小板数の増加の間に、有意な濃度－反応関係が認められた。

2.7.6.9　^{14}C 標識を用いた薬物動態試験（901 試験）

添付資料 5.3.3.1-3

2.7.6.9.1　試験の標題

男性健康被験者を対象に AKR-501 20 mg を単回経口投与したときの［^{14}C］標識 AKR-501 の薬物動態を評価する非盲検試験

2.7.6.9.2　試験方法

2.7.6.9.2.1　目的

- 健康男性被験者でのアバトロンボパグ（AKR-501）の代謝及び排泄の経路並びにその程度を評価する。
- ヒト血漿中、尿中及び糞中のアバトロンボパグの代謝プロファイルを明らかにする。

2.7.6.9.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.9.2.3　試験方法

本試験は、^{14}C 標識アバトロンボパグ（以下、［^{14}C］アバトロンボパグ）20 mg を単回経口投与したときのアバトロンボパグの代謝及び排泄の経路並びにその程度を評価する、第 1 相、非盲検試験である。［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を投与した 6 名の男性被験者は、Day 10（尿中及び糞中の放射能の回収率が全投与量の 90%に達しない場合は Day 12）まで実施医療機関に入院した。放射能、未変化体及び代謝物の分析のため、投与後に血液、尿及び糞を採取した。また、^{14}C-CO_2 として排出される放射能の割合を測定するため、呼気を採取した。Day 10 で、^{14}C 放射活性の迅速測定により、尿中又は糞中の放射能が許容レベル以上であった場合、放射能の回収率が投与量の 90%に達するか、又は Day 12 のいずれか早い時点まで入院させることとした。

2.7.6.9.2.4　対象

治験担当医師は、本試験に登録された全ての被験者は、全ての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない、健康な被験者であると判断した。

2.7.6.9.2.5　治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩の粉末

標識体：［Thiazole-4-^{14}C］YM-301477 とジメチルスルホキシドから調製

投与量：24 mg（遊離体として 20 mg）

投与方法：精製水により 1:1 の比で希釈した Ora-Plus® ORAL SUSPENDING VEHICLE 混合液 20 mL をアバトロンボパグマレイン酸塩の粉末各 24 mg（遊離体として 20 mg）を含むバイアルに加えて経口投与用懸濁液を調製した。次いで、各バイアルに［^{14}C］アバトロンボパグ

の適量をピペットにより加えた（20 mL の懸濁液に 100 μCi の［^{14}C］アバトロンボパグと 20 mg のアバトロンボパグを含む）。各被験者に経口懸濁液を投与後に、バイアルを Ora-Plus®と精製水の混合液（1:1）20 mL により洗浄し、その洗浄液を被験者に投与した。洗浄操作は 2 回繰り返した。

投与期間：単回投与

2.7.6.9.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

血漿中、全血中、尿中、糞中及び呼気中の総放射能を測定した。薬物動態解析のため、投与 0 時間（投与前）、投与 1、2、4、6、8、12、24、36、48、72、96、120、144、168、192、216、240 及び 264 時間後に血液検体を採取した。赤血球への移行を評価するため、投与 4 及び 36 時間後の血液検体について、全血中、血漿中及び濃縮赤血球中の総放射能を測定した。赤血球移行比（ETR）を算出し、全血中及び血漿中の放射能濃度を比較することによりに赤血球中の放射能の割合を求めた。また、赤血球／血漿分配係数（EPPC）により赤血球中への放射能移行の程度を求めた。尿検体を、投与前（−12～0 時間）、投与 0～6、6～12、12～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240 及び 240～264 時間後に採取した。糞検体を、投与前（入院の 24 時間前以内）、投与 0～24、24～48、48～72、72～96、96～120、120～144、144～168、168～192、192～216、216～240 及び 240～264 時間後に採取した。呼気検体を、投与 0 時間（投与前）、投与 1、2、3、4、6、8、12、24、48、72、96、120、144、168、192 及び 216 時間後に採取し、必要に応じて Day 11 及び 12 にも採取した。

(2) 安全性

有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図及び身体所見により安全性を評価した。

2.7.6.9.2.7 目標被験者数

6 名

2.7.6.9.2.8 解析方法

(1) 薬物動態

血漿中、全血中、赤血球中、尿中及び糞中の濃度等量としての総放射能を記述統計により要約した。各分析対象について、以下の薬物動態パラメータを求めた。

血漿：最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-inf)}$）、終末相消失半減期（$t_{1/2}$）、終末相消失速度定数（λz）及び見かけのクリアランス（CL/F）

全血：ETR、EPPC

尿：濃度、尿量、各採取間隔の排泄率（Ae）、0 時間から最終定量可能時間までの総放射能の累積排泄率（$Ae_{(0\text{-last})}$）、排泄速度（Excr. Rate）、0 時間から最終定量可能時間までの排泄率（%Dose Excr）、$t_{1/2}$、λz 及び腎クリアランス（CLr）

糞：濃度、重量、Ae、$Ae_{(0\text{-last})}$、Excr. Rate、%Dose Excr

呼気：呼気中の全ての濃度がバックグラウンド未満であったため、薬物動態解析は実施しなかった。

薬物動態パラメータを記述統計量により要約した。

(2) 安全性

個々の被験者の投与状況、試験の完了状況及び完了日、並びにその被験者数を表に示した。また、アバトロンボパグが投与された被験者数、試験を完了した被験者数及び早期中止に至った被験者数、並びに中止理由を表に示した。

人口統計的変数について、連続変数は記述統計量を算出し、カテゴリカル変数は被験者数を表に示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 9.1 によりコード化した。要約表には、有害事象を発現した被験者数及び治験薬投与被験者に対する割合、並びに有害事象の発現件数及び全有害事象発現の割合を含めた。また、有害事象を発現した被験者数及び発現件数については、重症度別及び治験薬との因果関係別でも要約した。

血液生化学的検査値、血液学的検査値、血液凝固検査値及び尿検査値、並びにそのベースラインからの変化量について、記述統計量を示した。血液生化学的検査値、血液学的検査値、血液凝固検査値及び尿検査値が、基準値外になった被験者数を表に示した。これらの検査での全ての基準外となった値及びその再検査結果を、基準範囲とともに被験者別のデータ一覧に示した。

バイタルサインの測定値及び各評価時点でのベースラインからの変化量について、要約統計量を示した。

各時点での心拍数、PR、QRS、QT、Bazzett 式により心拍数で補正した QT（QTcB）間隔、Fridericia 式により心拍数で補正した QT（QTcF）間隔及び投与後の各時点でのベースラインからの変化量について、記述統計量を示した。心電図検査の結果は、正常、臨床的に意味がないと判断された異常及び臨床的に意味があると判断された異常に分類し、時点別に被験者の割合を要約した。

併用薬は世界保健機関（WHO）の医薬品辞書（2006 年 Q3 版）により分類し、被験者別にデータ一覧に示した。

2.7.6.9.2.9 試験実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月

2.7.6.9.2.10　試験実施国

米国

2.7.6.9.3　結果

2.7.6.9.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

登録された 6 名全員が試験を完了し、6 名を薬物動態及び安全性解析対象集団とした。

2.7.6.9.3.2　薬物動態

(1)　血漿

［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの血漿中総放射能の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1　　血漿中総放射能の薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic Parameter		Treatment A [b] Mean ± SD
C_{max}	(ng eq/mL)	222.01 ± 45.06
t_{max} [a]	(h)	6.00（4.00, 8.00）
t_{lag} [a]	(h)	0.00 (0.00, 0.00)
$AUC_{(0-t)}$	(ng eq· h/mL)	6738.3 ± 1705.1
$AUC_{(0-inf)}$	(ng eq· h/mL)	6926.7 ± 1711.7
$t_{1/2}$	(h)	24.5 ± 2.62
K_{el}	(1/h)	0.0286 ± 0.00303
CL/F	(L/h)	3.0378 ± 0.74277

$AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration versus time curve, from time 0 to the last measurable concentration; CL/F=apparent total clearance; C_{max}=maximum observed plasma concentration; K_{el}=elimination rate constant; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=apparent terminal elimination half-life; t_{lag}=lag-time, measured as the time delay between drug administration and first quantifiable plasma concentration; t_{max}=time of the maximum measured plasma concentration obtained without interpolation.

a) t_{max} and t_{lag} are presented as Median (Minimum, Maximum).

b) Treatment A=1 × 20 mg Oral Suspension of [^{14}C] AKR-501 (containing 100 µCi ^{14}C)

Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Table 11.4.1.2:1

(2)　全血

［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの放射能の ETR 及び EPPC を表 2.7.6.9-2 に示す。

表 2.7.6.9-2　　放射能の赤血球移行比及び赤血球／血漿分配係数の要約

	Sample Time	
	4 h Mean ± SD	36 h Mean ± SD
ETR	0.3714 ± 0.04869	0.2844 ± 0.07792
EPPC	0.4189 ± 0.04186	0.5027 ± 0.06455

EPPC=erythrocyte/plasma partition coefficient; ETR=erythrocyte transfer ratio; SD=standard deviation.

Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Table 11.4.1.2:2

(3)　尿及び糞便

［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの総放射能の尿及び糞中排泄率を表 2.7.6.9-3 に示す。

表 2.7.6.9-3 総放射能の尿及び糞中排泄率の要約

Subject Number	$\%Ae_{(0\text{-last})}$ in Urine	$\%Ae_{(0\text{-last})}$ in Feces	Total
1	5.66	88.01	93.67
2	6.16	88.67	94.83
3	7.54	86.49	94.02
4	5.03	89.05	94.07
5	7.91	86.93	94.84
6	5.31	91.49	96.80
N	6.00	6.00	6.00
Mean	6.27	88.44	94.71
SD	1.20	1.79	1.13
CV (%)	19.08	2.02	1.19
SEM	0.49	0.73	0.46
Minimum	5.03	86.49	93.67
Maximum	7.91	91.49	96.80
Median	5.91	88.34	94.45

$Ae_{(0\text{-last})}$=cumulative amount of total radioactivity excreted in the urine or feces from time 0 to time of last measurable amount; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; SEM=standard error of the mean.

Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Table 11.4.1.3:1

(4)　呼気

呼気中の濃度は全てバックグラウンド未満であったため、薬物動態解析は実施しなかった。

2.7.6.9.3.3　安全性

本試験で発現し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表 2.7.6.9-4 に示す。

2 名（33%）で合計 8 件の有害事象が発現した。このうち、7 件の重症度は軽度、1 件は中等度であった。治験担当医師は、3 件の有害事象（浮動性めまい、疲労及び頭痛）は治験薬と関連するかもしれない（possibly related）、5 件（頭痛及び紅斑性皮疹）は関連なしと判断した。

全体として、有害事象、臨床検査値、心電図及び身体所見について治験薬投与に関連する傾向は認められなかった。

表 2.7.6.9-4 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 MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象 AKR-501 20 mg (N=6) n (%)	治験薬との因果関係を否定できない有害事象 AKR-501 20 mg (N=6) n (%)
発現被験者数	2 (33)	1 (17)
全身障害および投与局所様態	1 (17)	1 (17)
疲労	1 (17)	1 (17)
神経系障害	1 (17)	1 (17)
浮動性めまい	1 (17)	1 (17)
頭痛	1 (17)	1 (17)
皮膚および皮下組織障害	1 (17)	0
紅斑性皮疹	1 (17)	0

Related includes the causality categories possibly related and probably related.
MedDRA ver.9.1
Source: Module 5.3.3.1-3, Study 901 CSR, Table 14.3.1.1, Table 14.3.1.3

2.7.6.9.4 結論

- ［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの血漿中総放射能の C_{max}、$AUC_{(0-t)}$及び $AUC_{(0-inf)}$の平均値はそれぞれ 222.01 ng/mL、6738.3 ng· h/mL 及び 6926.7 ng· h/mL であった。
- ［^{14}C］アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの ETR の平均値は投与 4 時間後で 0.37、投与 36 時間後では 0.28 であり、放射能の 1/3 は赤血球中に、2/3 は血漿中に存在することが示唆された。また、EPPC の平均値は投与 4 時間後で 0.42、投与 36 時間後で 0.50 であり、赤血球中濃度は血漿中濃度の 50%であった。
- 放射能の糞中排泄率は約 88%、尿中排泄率は約 6%、総回収率の平均値は 95%（範囲：94～97%）であり、放射能の回収率は高かった。
- 放射能の呼気中成分への移行は認められなかった。

2.7.6.10　日本人、中国人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（006 試験）

添付資料 5.3.3.3-1

2.7.6.10.1　試験の標題

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・3-way クロスオーバー試験

2.7.6.10.2　試験方法

2.7.6.10.2.1　目的

主要目的

- 健康な日本人被験者及び中国人被験者に、3 用量のアバトロンボパグ［E5501（10、40 及び 80 mg)］を単回投与したときの薬物動態を健康な白人被験者と比較する。
- 健康な日本人被験者及び中国人被験者に、アバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回反復投与したときの定常状態での薬物動態を白人被験者と比較する。
- 健康日本人被験者及び中国人被験者に、アバトロンボパグを反復投与したときの血小板数を指標とする薬力学的作用を、健康な白人被験者と比較する。

副次目的

- 健康な日本人、中国人及び白人被験者に、アバトロンボパグを単回投与及び反復投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- 健康な日本人、中国人及び白人被験者に、アバトロンボパグ 10、40 及び 80 mg を単回投与したときの用量線形性を評価する。
- 健康な日本人、中国人及び白人被験者での、アバトロンボパグ 10、40 及び 80 mg 反復投与による線形性についてシミュレーションする（シミュレーションモデリング)。
- 健康な日本人、中国人及び白人被験者で、アバトロンボパグ曝露量と血小板数反応の PK/PD 関係を明らかにする。

2.7.6.10.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.10.2.3　試験方法

本試験は、健康な男女の日本人、中国人及び白人被験者 36 名を対象にアバトロンボパグ（2G 製剤）10、40 及び 80 mg を単回経口投与したときの薬物動態、薬力学、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、3 期クロスオーバー試験である。単回投与期では、各民族群 12 名の被験者を、各投与期にアバトロンボパグ 10、40、80 mg 又は対応するプラセボの単回投与を受ける群にランダムに割り付けた。各被験者にはいずれかの投与順を割

り当て、3 期全てでプラセボを投与、又は 3 期に 3 種の用量を投与した。反復投与期では、各民族群から 12 名の被験者をさらに実薬（用量は単回投与期の結果から決定）又はプラセボに 3：1 の割合でランダムに割り付けた。反復投与期では 1 日 1 回 7 日間反復投与した。本試験はランダム化前期間及びランダム化期間から成る。ランダム化前期間はスクリーニング期及びベースライン期で構成され、ランダム化期間は 3 つの単回投与期、1 つの反復投与期及び追跡調査期で構成された。各単回投与期の間には、21 日間以上の休薬期間を設定した。被験者を実薬又はプラセボに 3:1 の比（すなわち、実薬 9 名、プラセボ 3 名）でランダムに割り付けた。3 つ目の単回投与期を完了した後、単回投与での薬物動態、薬力学、安全性及び忍容性データについて非盲検下でレビューを実施し、中間データのレビューと、可能ならば、探索的に反復投与期での薬力学又は PK/PD モデリングの検討を行い、その評価に基づき 1 用量を選択した。反復投与期では、選択した 1 用量を被験者に 1 日 1 回 7 日間反復投与した。反復投与期開始前まで脱落者の補充を可能としたが、投与期 4 の入院（Day −1）以降は被験者の補充を不可とした。有害事象により脱落した被験者は補充しなかった。

スクリーニング期は最長で 3 週間（21 日間）とした。スクリーニングでの適格性を満たした後、被験者はベースラインの評価のため Day −1 に実施医療機関に入院した。実施医療機関の検査施設に、各単回投与期で約 1.5 日間、反復投与期では約 7.5 日間それぞれ入院し、単回投与後の各休薬期間中及び反復投与後の追跡調査期の 23 日間に、試験手順のため断続的に来院した。

各単回投与期の Day 1 の投与後 96 時間まで、反復投与期の Day 1 の投与後 24 時間まで（24 時間目の採血は Day 2 の投与前に実施）、及び反復投与期の Day 7 の投与後 96 時間まで、アバトロンボパグの血漿中濃度測定のための採血を行った。また、反復投与期の Day 5 及び Day 6 に投与前採血を行った。血液検体採取計画は、定常状態に到達すると考えられ、かつ血小板数が投与中止規定とした薬力学上の限界（PD 限界）に到達する前の時点で、反復投与時の薬物動態パラメータを評価できるよう設定した。

中止基準：反復投与期間中のいずれかの血小板数評価時点で、いずれかの被験者が PD 限界に達した場合、当該被験者に対するそれ以上の投与は中止することとした。反復投与期間中、実薬が投与された各民族 9 名のうち 7 名が PD 限界に達した場合、当該民族に対するそれ以上の投与は行わないこととした。PD 限界は、いずれかの被験者で 500×10^9/L 以上の血小板数が認められることと定義した。試験に直接関与していない独立した医師が、反復投与期（投与期 4）の Day 3、5 及び 6、並びに投与期 4 の追跡調査期間中の Day 8、10、12、15、18、21、24 及び 30 で血小板数についてレビューを実施した。いずれかの被験者が Day 7 の前に、PD 限界（500×10^9/L）に達した場合には投与を中止し、治験依頼者に直ちに連絡することとした。

血小板数が増加した被験者に対する低用量アスピリンの使用は、治験担当医師の判断により可能とした。

2.7.6.10.2.4 対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 20～45 歳の健康な日本人、中国人及び白人の成人男女で、血小板数が 150×10^9/L～300×10^9/L の者
- 日本人及び中国人被験者では、それぞれの民族の背景として規定された特定の基準を満たす者

2.7.6.10.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ（E5501）10 mg 錠及び 40 mg 錠

対照薬：10 mg 錠及び 40 mg 錠のマッチング・プラセボ

投与量：

1） 投与 A（単回投与、反復投与）：10 mg（10 mg 錠 1 錠）
2） 投与 B（単回投与）：40 mg（40 mg 錠 1 錠）
3） 投与 C（単回投与）：80 mg（40 mg 錠 2 錠）
4） 投与 D（プラセボ）：マッチング・プラセボ 10 又は 40 mg

投与方法：実薬又はプラセボを単回経口投与（単回投与期）又は反復経口投与（反復投与期）

投与期間：割付表に従い、3 回の単回投与（単回投与期）、又は 1 日 1 回 7 日間反復投与（反復投与期）を実施した。

2.7.6.10.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

単回投与

アバトロンボパグを単回投与したときの血漿中濃度から、WinNonlin®を用いてノンコンパートメント法により以下の薬物動態パラメータを求めた。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0\text{-}24h)}$：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- C_{24}：投与 24 時間後の血漿中濃度［=トラフ血漿中濃度（C_{trough}）］

反復投与

アバトロンボパグを 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの定常状態での血漿中濃度から、以下の薬物動態パラメータを求めた。

- $C_{max,ss}$：定常状態での最高血漿中濃度

- C_{min}：最低血漿中濃度（次回投与の直前値）
- C_{av}：平均血漿中濃度（AUC_{ss}/τ により算出、ここで τ は投与間隔を示す）
- $t_{max,ss}$：定常状態での最高血漿中濃度到達時間
- AUC_{ss} 又は $AUC_{(0-\tau)}$：定常状態での血漿中濃度－時間曲線下面積又は投与間隔での血漿中濃度-時間曲線下面積
- Fℓ：fluctuation index［$(C_{max}-C_{min})/C_{av}$ により算出］
- R_{ac}：AUC、C_{max} 及び C_{trough} の蓄積係数［AUC_{ss}/（単回投与の $AUC_{(0-24h)}$）、$C_{max,ss}$/（単回投与の C_{max}）、及び $C_{trough,ss}$/（単回投与の C_{trough}）からそれぞれ算出］
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- F_{rel}：AUC_{ss} の民族間の相対的バイオアベイラビリティ（用量別、対照：白人）
- C_{24}：定常状態での投与 24 時間後の血漿中濃度［=定常状態でのトラフ血漿中濃度（$C_{trough,ss}$）］

(2) 薬力学

Day 1 の投与前（ベースライン測定）、各単回投与期の Day 21 まで、及び反復投与期の Day 30 までの、Day 1 の投与前検体とほぼ同時刻に測定した血小板数から、以下の薬力学パラメータを求めた。

- E_{max}：最大血小板数
- TE_{max}：最大血小板数到達時間
- $AUEC_{(0-21d)}$：単回投与期の血小板数のベースラインからの変化量についての効果曲線下面積
- $AUEC_{(0-30d)}$：反復投与期の血小板数のベースラインからの変化量についての効果曲線下面積
- $AUEC_{(0-21d)}$及び E_{max} のベースラインからの変化量についての民族間（用量別、対照：白人）又は用量間（民族別、対照：10 mg）の相対値（F_{rel}）
- $AUEC_{(0-30d)}$及び E_{max} のベースラインからの変化量についての民族間（用量別、対照：白人）の相対値（F_{rel}）
- ベースライン（スクリーニング、Day −1 及び Day 1 の投与前の中央値）からの変化量及び変化率

(3) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

投与期 3 が終了した後、反復投与期の用量を設定するため、単回投与したときの薬物動態及び薬力学データのレビューを行い、薬力学及び PK/PD について探索的なモデリングを実施した。定常状態のアバトロンボパグの薬物動態を明らかにすることができ、PD 限界に達するリスクを最小化できる用量を選択することとした。10 又は 20 mg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときの曝露-反応関係を、単回投与したときのデータからシミュレーションにより求めた。10 又は 20 mg を 1 日 1 回反復投与したとき、血小板数が PD 限界（500×10^9/L）を超えると予測された被験者の割合は、それぞれ最大で 2.2 及び 20.2%であった。したがって、PD 限界を超

えるリスクを有する被験者の割合を小さくする（5%未満）ため、反復投与期では 10 mg 1 日 1 回を選択した。

(4)　安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング及び記録、バイタルサイン、臨床検査値（スクリーニング期及び反復投与期のみ）、12 誘導心電図検査（スクリーニング期及び反復投与期のみ）並びに身体所見（スクリーニング期及び試験終了時のみ）に基づき安全性を評価した。

血小板数が以下の分類に示すベースラインからの増加を示した被験者数を、民族別及び用量別に要約した。

- 0～100 × 10^9/L
- 100 × 10^9/L 超～200 × 10^9/L
- 200 × 10^9/L 超～300 × 10^9/L
- 300 × 10^9/L 超～400 × 10^9/L
- 400 × 10^9/L 超

2.7.6.10.2.7　目標被験者数

36 名（単回及び反復投与期）

2.7.6.10.2.8　解析方法

(1)　解析対象集団

登録被験者集団：同意が得られた被験者集団

ランダム化集団 : 治験薬投与にランダム割付けされた被験者集団。被験者は単回投与にランダム割付けし、その後、同じ被験者を反復投与に再割付けした。本試験の単回投与期又は反復投与期のいずれかで治験薬が投与された被験者は本集団に含まれるものとした。

安全性解析対象集団 : 単回投与期又は反復投与期のいずれかで治験薬が投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団 : 単回投与期又は反復投与期のいずれかで、薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

薬力学解析対象集団 : 単回投与期又は反復投与期のいずれかで、薬力学パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬力学データが得られた被験者集団

個々のアバトロンボパグの血漿中濃度及び薬力学データの一覧の作成には安全性解析対象集団を、アバトロンボパグの血漿中濃度の要約及び薬物動態パラメータの要約と解析には薬物動態解析対象集団を、薬力学パラメータの要約と解析には薬力学解析対象集団をそれぞれ用いた。PK/PD の要約は薬力学解析対象集団について示した。

(2)　被験者の内訳

単回投与の投与期 1～3 では、民族別及び被験者全体で、ランダム割付けされた被験者数とその割合を投与群別及び投与順別に要約した。反復投与の投与期 4 では、民族別及び被験者全体で、ランダム割付けされた被験者数とその割合を投与群別に要約した。

また、単回投与期及び反復投与期で試験を完了した被験者及び試験を早期に中止した被験者数とその割合を、民族別及び被験者全体で、投与群別及び中止理由別に要約した。症例報告書では治験の完了・中止脱落のみを記録し、各投与期の完了・中止脱落は記録しなかった。投与期 3 の Day 17 のデータを有する被験者を、単回投与期を完了した被験者と定義し、単回投与期の Day 17 を完了したものの、反復投与期の投与前に脱落した被験者は別途要約した。

本試験での試験日数は、試験の完了日又は中止日から初回投与日を減じ、これに 1 を加えて算出した。各投与期の試験日数は、試験の完了日又は中止日から該当する投与期の初回投与日を減じ、これに 1 を加えて算出した。

被験者の内訳の一覧には、単回投与期、反復投与期又は試験全体の完了の有無（治験実施計画書で規定）についての情報を含めた。各解析対象集団（安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団）について、民族別及び被験者全体で、被験者数とその割合を投与群別に表で示した。スクリーニングでの脱落についても要約した。

(3)　人口統計学的及びその他の基準値の特性

被験者の人口統計学的特性は、民族別及び被験者全体で、単回投与期では投与順別、反復投与期では投与別に要約した。人口統計の連続変数（例：年齢、体重、身長、BMI）については、その結果を要約し、被験者数、平均値、標準偏差、最小値及び最大値を示した。また、カテゴリカル変数（例：性別、民族、人種）については、被験者数とその割合を示した。

スクリーニングでのトロンボポエチン濃度を民族別及び被験者全体で要約し、性別を共変量とする分散分析により民族間で比較した。平均値の差（試験群−対照群）の推定値を両側 95%信頼区間（CI）とともに示した。また、日本人（試験群）と白人（対照群）及び中国人（試験群）と白人（対照群）の比較も行った。

内科的及び外科的病歴に関する被験者データの一覧を作成し、これに前治療薬及び併用薬の一覧（薬剤別及び薬剤分類別）を含めた。非薬理学的処置についても一覧を作成した。

(4)　薬物動態

アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約統計量を表に示した。全てのパラメータについて、民族別及び被験者全体で、投与群別に算術平均値、被験者数、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した（t_{max} 及び $t_{max,ss}$ については、標準偏差は不要とした）。また、t_{max}、$t_{1/2}$ 及び $t_{max,ss}$ 以外の全てのパラメータについて、幾何平均値及び変動係数（CV）を示した。各被験者のアバトロンボパグの薬物動態パラメータは、民族別及び投与群別に一覧に示した。

主要な薬物動態パラメータの解析

アバトロンボパグの血漿中濃度をノンコンパートメント法により解析し、以下の薬物動態パラメータを求めた。

単回投与したときの曝露量の相対的バイオアベイラビリティを 3 民族間で評価するため、投与期を固定効果、被験者を変量効果として、対数変換値に対する線形混合効果モデルを用いて、試験群と対照群の間で C_{max} を比較した。また、モデルが投与又は民族を比較するかによって、固定効果に投与又は民族を加えた。C_{max} の幾何平均値の比（試験群／対照群）及び両側 90% CI を、逆変換することにより推定した。

アバトロンボパグの 3 つの用量（10、40 及び 80 mg）別に、日本人（試験群）と白人（対照群）及び中国人（試験群）と白人（対照群）を比較した。単回投与の相対的バイオアベイラビリティは、各民族内の用量間でも比較した。上記と同じ薬物動態パラメータ及び方法を用いて、40 mg（試験群）と 10 mg（対照群）及び 80 mg（試験群）と 10 mg（対照群）で比較した。当該解析では、用量を標準化した C_{max} について解析を行った。

用量の標準化は、各被験者及び各投与期で［(薬物動態パラメータ値) / (用量)］× 10 mg（すなわち、用量を最低用量に標準化）により求めた。白人、中国人、日本人及びこれら民族を併合した結果を示した。

用量比例性及び線形性は、単回投与時の $AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び C_{max} の対数変換値に対する線形混合効果モデルを用いて、得られたモデル式の傾き及びその 90% CI を評価した。投与期を固定効果、被験者を変動効果、及び用量を共変量として加えた。白人、中国人、日本人及びこれら民族を併合した結果を示した。モデル式の傾きが 1 の場合、用量比例性があると判断した。

定常状態での曝露量の相対的バイオアベイラビリティを 3 民族間で評価するため、対数変換値に対する線形混合効果モデルを用いて、各投与群で $AUC_{(0\text{-}\tau)}$の F_{rel} を算出した。当該モデルには固定効果として民族を含め、上記と同様に、3 民族間で比較を行った。

民族を固定効果とする対数変換値に対する線形混合効果モデルを用いて、日本人（試験群）と白人（対照群）及び中国人（試験群）と白人（対照群）で AUC_{ss}、$C_{max,ss}$ 及び C_{24} の R_{ac} を比較した。

反復投与期間中の定常状態は、対数変換値に対する線形モデルを用いて、モデル式の傾きにより評価した。このとき、試験日を数的変数として含めた。定常状態は Day 5 で到達するものと仮定し、モデルには Day 5、6、7 及び 8 を含めた。しかし、定常状態が認められなかった場合には、Day 6、7 及び 8 を含めてモデリングを繰り返すこととした。傾きが 0 の場合、定常状態に達したものと判断した。

各投与群で線形混合効果モデルを用いて $t_{1/2}$ を解析した。モデルでは民族を固定効果として含め、上記と同様に、3 民族間で比較した。

それぞれの線形混合効果モデルでは、傾きの均質性とデータの正規性を仮定した。

副次薬物動態パラメータの解析

3 民族間での曝露量の相対的バイオアベイラビリティを、単回投与は $AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$について、反復投与は AUC_{ss}についてそれぞれ示した。

(5) 薬力学

血小板数推移について、民族別及び被験者全体で、血小板数、そのベースラインからの変化量及び変化率の記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲）を各時点別及び投与群別に評価した。各投与期及びこれらの併合期の Day 1 の投与前をベースラインと定義した。

血小板数が以下の分類に示すベースラインからの増加を示した被験者数を、民族別及び投与群別に要約した。

- $0 \sim 100 \times 10^9$/L
- 100×10^9/L 超～200×10^9/L
- 200×10^9/L 超～300×10^9/L
- 300×10^9/L 超～400×10^9/L
- 400×10^9/L 超

薬力学パラメータについて、民族別及び被験者全体で、Visit 別及び投与群別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値及び範囲）を評価した。単回投与の要約では、プラセボは投与期 1～3 の平均値とした。

血小板数が 21 日間の休薬期間後でもベースラインに戻らない可能性があり、単回投与期で持ち越し効果が予想されたため、統計モデルには投与期 1 のみを含めた。

$AUEC_{(0\text{-}21d)}$及び E_{max} の F_{rel} は、対数変換値に対する線形モデルを用いて、両側 95% CI とともに推定した。各用量内での民族間（対照：白人）、及び各民族内での用量間（対照：10 mg）で、これらのパラメータを比較した。探索的に 80 mg と 40 mg の比較も行った。

反復投与の解析では、$AUEC_{(0\text{-}21d)}$に変えて $AUEC_{(0\text{-}30d)}$を検討した。実薬とプラセボで大きな差が予測されたため、その結果については示さなかった。アバトロンボパグ 10 mg 投与群について、民族間の比較（対照：白人）を行った。

(6) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

PK/PD 関係の検討には薬力学解析対象集団を用いた。探索的な PK/PD 解析では、線形混合効果モデル又は他の適切なモデルを用い、アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係を評価した。本解析は、アバトロンボパグの他の第 1 相試験のデータを併合した全体の PK/PD 解析の一環として実施した。

(7)　安全性

安全性解析対象集団について安全性評価を実施した。安全性データとして、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査を評価した。全ての安全性データを一覧に示した。

2.7.6.10.2.9　試験実施期間

2010 年 7 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.10.2.10 試験実施国

米国

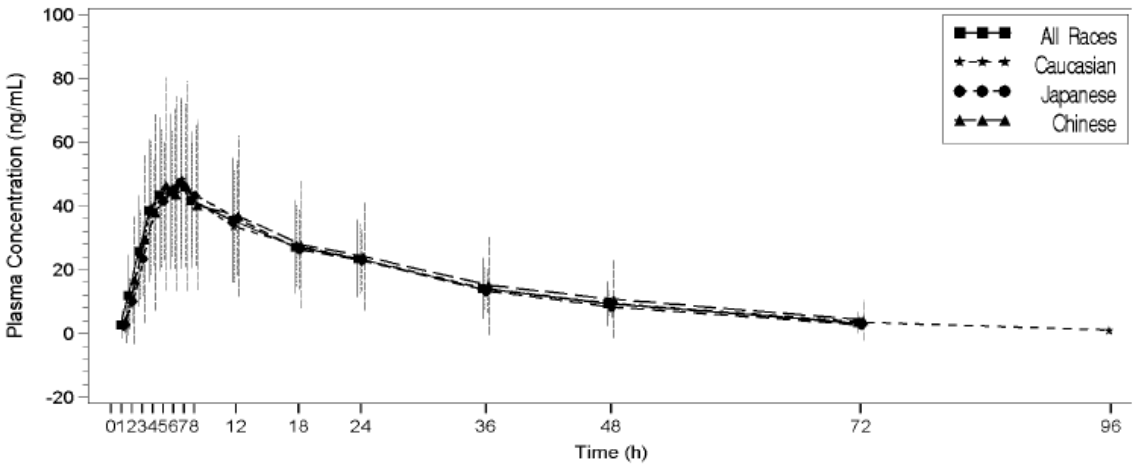
2.7.6.10.3　結果

2.7.6.10.3.1　薬物動態

アバトロンボパグ 10、40 及び 80 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移（民族別及び被験者全体）を、それぞれ図 2.7.6.10-1、図 2.7.6.10-2 及び図 2.7.6.10-3 に示す。

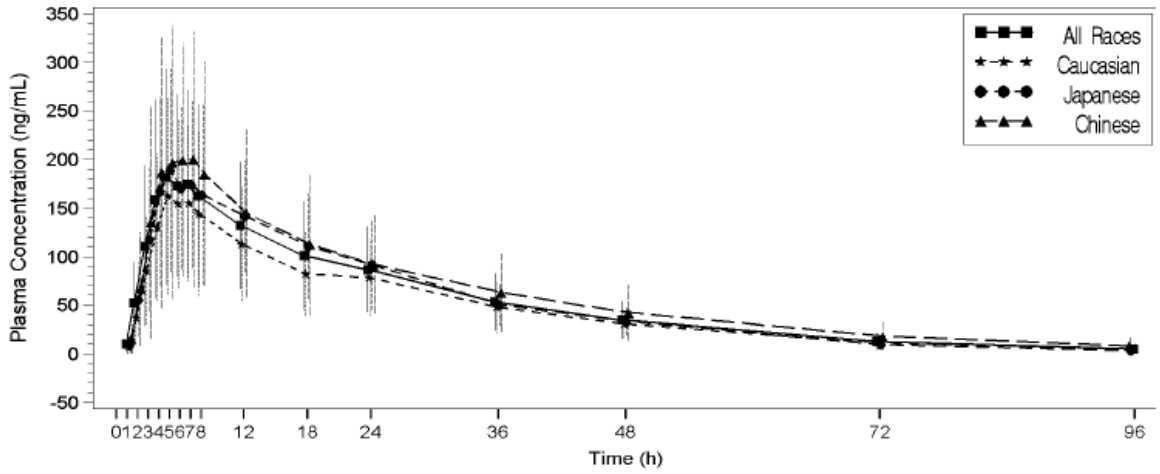
全ての民族で、用量依存的に血漿中濃度が増大した。全ての民族、全ての用量で、アバトロンボパグの血漿中動態は同様であった。すなわち、アバトロンボパグは緩やかに吸収され、投与約 6 時間後に最高血漿中濃度に達した後、比較的緩やかな速度で消失した。民族別では、10 及び 40 mg 投与では概ね投与 5～7 時間後に、民族間で同程度の最高血漿中濃度を示した。しかし、80 mg 投与では、中国人及び白人の平均最高血漿中濃度は日本人より約 1.7 倍高かった。被験者全体で、アバトロンボパグの血漿中濃度のばらつきは大きく、ばらつきは高用量ほど大きかった。各時点での変動係数は、10 mg で約 70～80%、40 mg で約 80～90%、80 mg では 100～272%であった。

図 2.7.6.10-1　アバトロンボパグ 10 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移



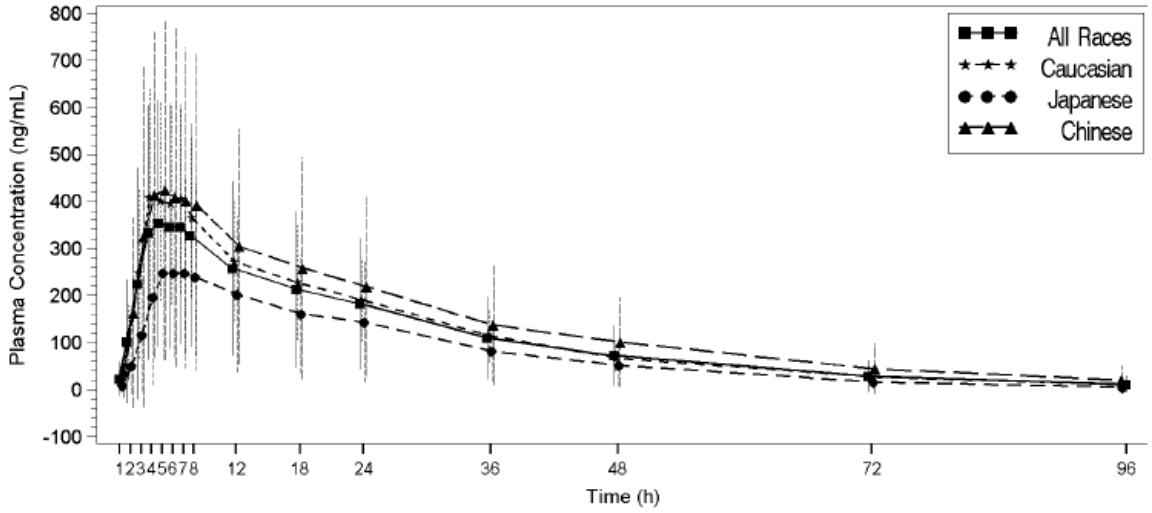
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 2

図 2.7.6.10-2　アバトロンボパグ 40 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移



Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 3

図 2.7.6.10-3　アバトロンボパグ 80 mg を単回投与したときの平均血漿中濃度推移



Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Figure 4

アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約（民族別及び被験者全体）を表 2.7.6.10-1 に示す。

上記の図のとおり、アバトロンボパグは緩やかに吸収され、投与 5～7 時間後に最高血漿中濃度に達することが示された。被験者全体での $t_{1/2}$ は約 18 時間であり、比較的緩やかな速度で消失する結果とも一致した。全ての民族で曝露量は概ね用量に伴い増大し、用量比例性があると考えられた。しかし、民族内での用量比例性は、白人及び中国人でのみ認められ、日本人では 40 mg と 80 mg の単回投与で曝露量の増加は小さかった。ただし、これらの用量では薬物動態のばらつきが大きいため、この結果から 40 mg と 80 mg の薬物動態の非線形性を確認することはできない。

表 2.7.6.10-1　アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態パラメータの要約

Dose	Race	C_{max} a) (ng/mL)	t_{max} b) (h)	$AUC_{(0-t)}$ a) (ng·h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ a) (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ c) (h)
10 mg	Caucasian (N=9)	45.1 (61.8)	7.0 (4.0 – 7.0)	1129 (58.6)	1194 (54.6)	19.0 (3.50)
	Chinese (N=8)	37.3 (106.8)	5.0 (4.0 – 7.0)	905 (117.8)	1252 (88.3)	18.8 (4.65)
	Japanese (N=9)	44.5 (55.7)	6.0 (4.0 – 8.0)	1101 (45.2)	1160 (42.4)	16.7 (2.45)
	Overall (N=26)	42.3 (71.3)	6.0 (4.0 – 8.0)	1046 (70.9)	1195 (56.2)	18.1 (3.49)
40 mg	Caucasian (N=9)	140 (112.2)	5.0 (4.0 – 8.0)	3419 (117.4)	3588 (109.0)	18.5 (2.66)
	Chinese (N=7)	172.2 (97.6)	6.0 (4.0 – 8.0)	4533 (91.9)	4724 (93.7)	19.6 (5.54)
	Japanese (N=9)	190.0 (49.0)	5.0 (4.0 – 12.0)	4397 (56.0)	4480 (55.3)	15.6 (2.03)
	Overall (N=25)	165.7 (83.5)	5.0 (4.0 – 12.0)	4051 (85.6)	4198 (82.9)	17.7 (3.79)
80 mg	Caucasian (N=8)	381.5 (93.6)	5.5 (4.0 – 7.0)	9005 (84.0)	9278 (83.7)	18.0 (4.03)
	Chinese (N=8)	333.9 (115.4)	5.5 (3.0 – 12.0)	8745 (117.2)	9149 (119.2)	19.6 (3.90)
	Japanese (N=9)	205.6 (105.8)	6.0 (4.0 – 8.0)	5206 (113.0)	5322 (111.4)	15.4 (1.15)
	Overall (N=25)	292.6 (106.4)	6.0 (3.0 – 12.0)	7324 (105.8)	7562 (106.1)	17.6 (3.58)

$AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to the last quantifiable concentration; C_{max}=maximum observed plasma concentration; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; t_{max}=time from dosing to reach maximum observed plasma concentration

a) Geometric mean (CV%)
b) Median (Minimum - Maximum)
c) Arithmetic mean (SD)
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 10

中国人及び日本人（試験群）と白人（対照群）で統計解析により比較を行ったところ、被験者数が少なく、平均曝露量に比較的大きなばらつきがあったため、いずれの点推定値も 0.80～1.25 の CI 内に入らず、民族差なしと判断するには至らなかった。しかし、平均値と比の点推定値を定性的にみると、曝露量の類似性が示唆された。10 mg では、中国人及び日本人と白人で平均 AUC 及び C_{max} は同程度であった。40 mg では、中国人及び日本人での曝露量が白人に比べわずかに（約 1.3～1.4 倍）高かった。80 mg では、中国人と白人での平均曝露量は同程度であったが、先に述べた理由により、日本人では白人に比べ約 40%平均曝露量が低かった。

アバトロンボパグ 10 mg を反復投与したときの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.10-2 に示す。

日本人に反復投与したときの薬物動態パラメータは、概ね白人と同程度であった。定常状態での曝露量（AUC_{ss}）の平均値は、中国人では白人の約 76%、日本人の約 74%であった。定常状態での t_{max} の中央値は 3 民族間で同程度であり、約 5～6 時間であった。$t_{1/2}$ の平均値は白人で約 19 時間であり、日本人及び中国人では約 15 時間であった。全ての民族で血漿中濃度に中程度の蓄積が認められ、定常状態での曝露量は Day 1 の約 2 倍であった。C_{av} に対して C_{max} 及び C_{min} は、民族に依存せず同様に変動し、投与間隔（24 時間）での Fℓ（fluctuation index）は約 100%であった。被験者全体で、アバトロンボパグ 10 mg を反復投与したときの全身曝露量（AUC_{ss}）の個体間変動（CV）は、Day 1 の 68.6%から Day 7 の 41.9%へと低下した。

表 2.7.6.10-2　アバトロンボパグ 10 mg を反復投与したときの薬物動態パラメータの要約

Parameter	Caucasian (N=9)	Chinese (N=8)	Japanese (N=9)	Overall (N=26)
$C_{max,ss}$ [a] (ng/mL)	88.6 (35.9)	70.7 (17.9)	101 (54.5)	87.1 (41.0)
$C_{min,ss}$ [a] (ng/mL)	34.1 (42.7)	23.5 (40.4)	35.2 (42.5)	31.1 (44.5)
$C_{av,ss}$ [a] (ng/mL)	57.4 (42.8)	43.6 (17.2)	59.0 (52.3)	53.7 (41.9)
$t_{max,ss}$ [b] (h)	5.0 (4.0 – 8.0)	6.0 (5.0 – 6.0)	5.0 (3.0 – 8.0)	5.0 (3.0 – 8.0)
$AUC_{(0\text{-}24,\ Day\ 1)}$ [a] (ng·h/mL)	621 (50.2)	436 (53.2)	808 (86.7)	610 (68.6)
$AUC_{(ss,\ Day\ 7)}$ [a] (ng·h/mL)	1377 (42.8)	1046 (17.1)	1416 (52.3)	1288 (41.9)
Fℓ [a] (%)	93.8 (19.4)	105 (21.4)	109 (26.1)	102 (22.6)
R_{ac} [a] (AUC)	2.2 (57.3)	2.3 (68.7)	1.8 (64.9)	2.1 (61.7)
$t_{1/2}$ [c] (h)	18.9 (3.70)	15.5 (1.72)	15.3 (2.86)	16.7 (3.32)

AUC=area under the plasma concentration-time profile; $AUC_{(0\text{-}24,\ Day\ 1)}$=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to24 hours postdose on Day 1; $AUC_{(ss,\ Day\ 7)}$=area under the plasma concentration-time profile from time 0 to24 hours postdose at steady state on Day 7; $C_{av,ss}$=average plasma concentration at steady-state; $C_{max,ss}$=maximum observed plasma concentration at steady-state; $C_{min,ss}$=minimum plasma concentration at steady-state; CV=coefficient of variation; Fℓ=fluctuation index; N=number of subjects; R_{ac}=accumulation ratio for AUC; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=terminal elimination half-life; $t_{max,ss}$=time from dosing to reach maximum observed plasma concentration at steady-state.

a) Geometric mean (CV%)
b) Median (Minimum - Maximum)
c) Arithmetic mean (SD)
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 13

アバトロンボパグの定常状態での曝露量を民族間で比較した結果を表 2.7.6.10-3 に示す。

中国人と白人では定常状態の曝露量に有意差が認められ、中国人の方が全体で 24%曝露量が低かった。日本人と白人では同程度であると考えられたが、被験者数が少なく、ばらつきが大きいため、90% CI は 80～125%の範囲外となり、民族差なしと判断するには至らなかった。

表 2.7.6.10-3　アバトロンボパグの定常状態での曝露量の民族間比較

Parameter Dose Level Treatment Contrast (Test vs. Reference)	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)
	Test	Reference	Test	Reference	
AUC_{ss} (ng· h/mL)					
Multiple Dose E5501 10 mg					
Chinese : Caucasian	9	7	1045.6	1376.9	0.76 (0.54, 1.07)
Japanese : Caucasian	9	9	1416.0	1376.9	1.03 (0.75, 1.42)

AUC_{ss}=area under the plasma concentration-time profile at steady-state; CI=confidence interval; LS=least squares; N=number of subjects.
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 14

2.7.6.10.3.2　薬力学

投与期 4 でアバトロンボパグを反復投与したときの薬力学パラメータの要約を表 2.7.6.10-4 に示す。

アバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回 7 日間投与したとき、プラセボと比べて、ベースラインから平均血小板数は増加した。その増加は、Day 1 の初回投与後、各民族及び被験者全体で Day 11 に最大に達した。E_{max} については、概して、中国人に比べて日本人及び白人の方がわずかに大きかった（それぞれ 1.2 及び 1.1 倍）。

表 2.7.6.10-4 アバトロンボパグを反復投与したときの薬力学パラメータの要約

Race	Dose	E_{max} [a] (10^9/L)	TE_{max} [b] (d)	$AUEC_{(0\text{-}30d)}$ [a] (10^9·d/L)
Caucasian (N=9)	10 mg QD × 7 Days	368 (30.8)	11.0 (9.0 – 14.1)	1846 (48.4)
Caucasian (N=3)	Placebo QD × 7 Days	267 (9.2)	23.0 (5.0 – 29.1)	387 (109)
Chinese (N=8)	10 mg QD × 7 Days	329 (31.7)	11.0 (4.0 – 11.1)	1387 (52.1)
Chinese (N=3)	Placebo QD × 7 Days	207 (16.0)	17.0 (11.0 – 20.1)	327 (29.2)
Japanese (N=9)	10 mg QD × 7 Days	406 (21.3)	11.0 (9.0 – 13.1)	1883 (40.8)
Japanese (N=3)	Placebo QD × 7 Days	248 (13.5)	17.1 (11.0 – 23.1)	665 (14.1)
Overall (N=24)	10 mg QD × 7 Days	368 (28.4)	11.0 (4.0 – 14.1)	1711 (46.9)
Overall (N=9)	Placebo QD × 7 Days	240 (16.2)	17.1 (5.0 – 29.1)	439 (62.0)

$AUEC_{(0\text{-}30d)}$=area under the effect curve for change from baseline platelet count for the multiple dose treatment period; CV=coefficient of variation; E_{max}=maximum increase in platelet counts; N=number of subjects; TE_{max}=observed time of maximum increase in platelet counts; QD=once daily.

a) Geometric mean (CV%)

b) Median (Minimum - Maximum)

Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 15

2.7.6.10.3.3 薬物動態／薬力学（PK/PD）

本試験の反復投与群（投与期 4）の結果から曝露-反応関係を評価した。反復投与の薬物動態の要約と同様に、日本人及び白人では中国人より曝露量が高かった。薬力学の要約でも示したように、日本人及び白人では中国人より血小板数の反応が大きかった。これらのデータは、アバトロンボパグの全身曝露量と血小板数の反応が概ね関連することを示唆し、過去のデータを裏付けるものであった。

2.7.6.10.3.4 安全性

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。単回投与期の投与終了後、反復投与期の開始前に、血小板数の増加のため、1 名が試験を中止した。本試験の単回投与期及び反復投与期に発現した有害事象を表 2.7.6.10-5 及び表 2.7.6.10-6 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.10-7 及び表 2.7.6.10-8 に示す。

表 2.7.6.10-5 単回投与期に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=9) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=26) n (%)	E5501 投与群 40 mg (N=25) n (%)	E5501 投与群 80 mg (N=25) n (%)	全体 (N=36) n (%)
有害事象発現被験者数	3 (33.3)	2 (7.7)	3 (12.0)	1 (4.0)	9 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.8)	1 (4.0)	0	2 (5.6)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.8)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.8)
感染症および寄生虫症	0	0	2 (8.0)	0	2 (5.6)
気管支炎	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.8)
上気道感染	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (11.1)	0	0	1 (4.0)	2 (5.6)
筋痙縮	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.8)
筋肉痛	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
神経系障害	2 (22.2)	0	0	0	2 (5.6)
頭痛	2 (22.2)	0	0	0	2 (5.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
血小板増加症	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
生殖系および乳房障害	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.8)
月経困難症	0	0	1 (4.0)	0	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.8)
紅斑性皮疹	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.8)

Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 14.3.2.3

表 2.7.6.10-6 反復投与期に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=9) n (%)	E5501 10 mg 投与群 (N=26) n (%)	全体 (N=35) n (%)
有害事象発現被験者数	3 (33.3)	3 (11.5)	6 (17.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2)	1 (3.8)	3 (8.6)
関節痛	1 (11.1)	1 (3.8)	2 (5.7)
筋骨格系胸痛	1 (11.1)	0	1 (2.9)
四肢痛	1 (11.1)	0	1 (2.9)
神経系障害	1 (11.1)	2 (7.7)	3 (8.6)
浮動性めまい	1 (11.1)	1 (3.8)	2 (5.7)
頭痛	1 (11.1)	1 (3.8)	2 (5.7)
錯感覚	1 (11.1)	0	1 (2.9)
耳および迷路障害	0	1 (3.8)	1 (2.9)
聴力低下	0	1 (3.8)	1 (2.9)
胃腸障害	0	1 (3.8)	1 (2.9)
便秘	0	1 (3.8)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.8)	1 (2.9)
口腔ヘルペス	0	1 (3.8)	1 (2.9)
傷害、中毒および処置合併症	1 (11.1)	0	1 (2.9)
挫傷	1 (11.1)	0	1 (2.9)
臨床検査	0	1 (3.8)	1 (2.9)
握力低下	0	1 (3.8)	1 (2.9)

Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 14.3.2.4

表 2.7.6.10-7 単回投与期に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=9) n (%)	E5501 投与群			全体 (N=36) n (%)
		10 mg (N=26) n (%)	40 mg (N=25) n (%)	80 mg (N=25) n (%)	
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	1 (11.1)	1 (3.8)	0	1 (4.0)	3 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
筋肉痛	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
神経系障害	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.8)
頭痛	1 (11.1)	0	0	0	1 (2.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
血小板増加症	0	0	0	1 (4.0)	1 (2.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.8)
紅斑性皮疹	0	1 (3.8)	0	0	1 (2.8)

Related includes the causality categories: Possibly Related, Probably Related & Missing.
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 14.3.2.5

表 2.7.6.10-8 反復投与期に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=9) n (%)	E5501 10 mg 投与群 (N=26) n (%)	全体 (N=35) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	2 (22.2)	3 (11.5)	5 (14.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (22.2)	1 (3.8)	3 (8.6)
関節痛	1 (11.1)	1 (3.8)	2 (5.7)
筋骨格系胸痛	1 (11.1)	0	1 (2.9)
四肢痛	1 (11.1)	0	1 (2.9)
神経系障害	1 (11.1)	2 (7.7)	3 (8.6)
浮動性めまい	1 (11.1)	1 (3.8)	2 (5.7)
頭痛	1 (11.1)	1 (3.8)	2 (5.7)
錯感覚	1 (11.1)	0	1 (2.9)
耳および迷路障害	0	1 (3.8)	1 (2.9)
聴力低下	0	1 (3.8)	1 (2.9)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.8)	1 (2.9)
口腔ヘルペス	0	1 (3.8)	1 (2.9)
臨床検査	0	1 (3.8)	1 (2.9)
握力低下	0	1 (3.8)	1 (2.9)

Related includes the causality categories: Possibly Related, Probably Related & Missing.
Source: Module 5.3.3.3-1, Study 006 CSR, Table 14.3.2.6

有害事象の発現は、単回投与期の全体で 9 名（25.0%）、アバトロンボパグ投与群で 6 名（23.1%）、プラセボ投与群で 3 名（33.3%）、反復投与期の全体で 6 名（17.1%）、アバトロンボパグ投与群で 3 名（11.5%）、プラセボ投与群で 3 名（33.3%）に認められた。単回投与期では、治験薬と関連なしと判断された有害事象が 6 名（16.7%）、治験薬と関連ありと判断された有害事象が 3 名（8.3%）にそれぞれ発現した。反復投与期では、治験薬と関連なしと判断された有害事象が 1 名（2.9%）、治験薬と関連するかもしれない（possibly related）と判断された有害事象が 5 名（14.3%）にそれぞれ発現した。

被験者全体で 2 名以上に発現した有害事象の内訳（基本語）は、頭痛、関節痛及び浮動性めまいであった。頭痛は、単回投与期のプラセボ投与群の 2 名（22.2%）、反復投与期のプラセボ投与群の 1 名（11.1%）及び反復投与期のアバトロンボパグ 10 mg 投与群の 1 名（3.8%）で発現した。関節痛及び浮動性めまいは、それぞれ反復投与期のプラセボ投与群の 1 名（11.1%）及び反復投与期のアバトロンボパグ 10 mg 投与群の 1 名（3.8%）で発現した。その他の有害事象は全てそれぞれ 1 名で発現した。

単回投与期で治験薬に関連するかもしれないと判断された有害事象の内訳は、頭痛（プラセボ投与群の 1 名）、紅斑性皮疹（10 mg 投与群の 1 名）及び筋肉痛（80 mg 投与群の 1 名）であった。80 mg 投与群では、1 名が血小板増加症を発現し、治験薬と多分関連あり（probably related）と判断された。反復投与期で治験薬に関連するかもしれないと判断された有害事象の内訳は、関節痛（プラセボ投与群及びアバトロンボパグ 10 mg 投与群が各 1 名）、筋骨格系胸痛（プラ

セボ投与群が 1 名)、四肢痛（プラセボ投与群が 1 名)、浮動性めまい（プラセボ投与群及びアバトロンボパグ 10 mg 投与群が各 1 名)、頭痛（プラセボ投与群及びアバトロンボパグ 10 mg 投与群が各 1 名)、錯感覚（プラセボ投与群が 1 名)、聴力低下（アバトロンボパグ 10 mg 投与群が 1 名)、口腔ヘルペス（アバトロンボパグ 10 mg 投与群が 1 名）及び握力低下（アバトロンボパグ 10 mg 投与群が 1 名）であった。

単回投与期で発現した有害事象の重症度は、頭痛の 1 件（プラセボ投与群の 1 名）が重度、及び血小板増加症（アバトロンボパグ 80 mg 投与群の 1 名）が中等度であった以外は、いずれも軽度であった。反復投与期で発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。

臨床検査値では、単回投与期の 1 名及び反復投与期の 3 名でアバトロンボパグ投与後に 500×10^9/L を超える血小板数が認められたが、それ以外では臨床的に重要な知見はなかった。バイタルサイン及び心電図では、臨床的に重要な知見はなかった。

2.7.6.10.4 結論

中国人、日本人及び白人の健康被験者 36 名に、アバトロンボパグ 10、40 及び 80 mg 又はマッチング・プラセボをランダムに割り付け、3 期クロスオーバーで単回経口投与、並びにアバトロンボパグ 10 mg を 7 日間反復経口投与した結果から、以下のとおり結論する。

- アバトロンボパグ 10 及び 40 mg を単回投与したときの薬物動態は、民族によらず概ね同様であった。しかし、80 mg 投与では、日本人での平均曝露量が白人に比べて低く、白人と中国人での平均曝露量は同程度であった。
- アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態は、中国人及び白人では用量に概ね比例したが、日本人での用量比例性は明確ではなかった。
- アバトロンボパグを反復投与したときの定常状態の薬物動態は、日本人と白人で概ね同様であったが、中国人での平均曝露量（AUC_{ss}）は白人より約 24%低かった。
- 血漿中曝露量パラメータ（C_{max} 及び AUC）のばらつきは、民族に依存せず大きかった（変動係数は 70%超)。しかし、10 mg を反復投与したとき、ばらつきが AUC で約 14%、C_{max} で約 30%低下した。
- 薬力学作用のばらつきは、民族によらず、概して大きかった。薬力学作用の民族間差は統計学的には有意ではないものの、中国人での平均作用は白人に比べて E_{max} で約 11%、AUEC では約 25%小さく、血小板数の反応がアバトロンボパグの薬物動態と関連することが示唆された。
- 薬力学作用のばらつき（Day 7 での E_{max} の変動係数は 28.4%）は薬物動態のばらつき（Day 7 での AUC_{ss} の変動係数は 41.9%）に比べて小さかった。
- 中国人、日本人及び白人の健康被験者にアバトロンボパグを単回及び反復投与したとき、アバトロンボパグは概ね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.11　日本人及び白人での薬物動態及び薬力学試験（018 試験）

添付資料 5.3.3.3-2

2.7.6.11.1　試験の標題

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

2.7.6.11.2　試験方法

2.7.6.11.2.1　目的

主要目的

健康被験者にアバトロンボパグ 40 又は 60 mg を食後単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態について、日本人及び白人での類似性を評価する。

副次目的

（1） 健康被験者にアバトロンボパグ 40 又は 60 mg を食後単回投与したときのアバトロンボパグの薬力学的作用について、日本人及び白人での類似性を評価する。
（2） 健康被験者にアバトロンボパグ 40 又は 60 mg を空腹時単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用について、日本人及び白人での類似性を評価する。
（3） 日本人及び白人の健康被験者にアバトロンボパグ 40 又は 60 mg を食後及び空腹時単回投与したときの薬物動態及び薬力学作用について、類似性を評価する。
（4） 日本人及び白人の健康被験者にアバトロンボパグ 20、40 又は 60 mg を食後単回投与したときのアバトロンボパグの薬物動態について、用量比例性を評価する。
（5） アバトロンボパグ 20、40 又は 60 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
（6） アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学作用に対するチトクローム P450（CYP）2C9 の遺伝子多型の影響を検討する。

2.7.6.11.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.11.2.3　試験方法

本試験は、ランダム化、非盲検、5 投与期試験で、日本人及び白人の健康被験者にアバトロンボパグ 40 又は 60 mg を食後又は空腹時に、若しくは 20 mg を食後に単回投与し、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用を評価することを目的として設定した。食事の影響を検討するため、標準的な高脂肪、高カロリー朝食を用いた。

本試験はランダム化前期間及びランダム化期間から成る。ランダム化前期間は、スクリーニング期及びベースライン 1 で構成され、スクリーニング期は最長 3 週間（21 日間）であった。

ランダム化期間は 5 つの単回投与期から成り、そのうち 3 つではアバトロンボパグを食後、2 つでは空腹時投与した。各投与期の間には 28 日以上の休薬期間を設定した。各投与期の前に、被験者にベースライン評価（ベースライン 2、3、4 及び 5 期）を実施した。最終 Visit は投与期 5 の投与 28 日（±1 日）後とした。

投与期 1 の Day 1 では、標準的な高脂肪、高カロリー朝食の前に、民族で層別して、均等に 4 通りの投与順に被験者をランダムに割り付けた。

投与期 1 及び 2 では、2 用量による 2×2 クロスオーバーデザインを用いて、食後投与での日本人と白人の薬物動態及び薬力学的作用を比較した。投与期 3 及び 4 は 2 用量による 2×2 クロスオーバーデザインを用いて、空腹時投与での日本人と白人の薬物動態及び薬力学的作用を比較した。投与期 5 では、アバトロンボパグ 20 mg を食後単回投与した。

スクリーニング適格の被験者は、ベースライン評価のため Day−1 に治験実施医療機関に入院した。投与期ごとに治験実施医療機関に 3 日間入院し、単回投与後の試験手順に従い再来院を繰り返した。アバトロンボパグは、20 mg 錠 1 錠（20 mg）、20 mg 錠 2 錠（40 mg）又は 20 mg 錠 3 錠（60 mg）を水 240 mL とともに投与した。空腹時投与では前夜から 10 時間以上絶食した後にアバトロンボパグを投与し、食後投与では前夜から 10 時間以上絶食した後、投与 30 分前に食事を開始し、30 分以内に終了するように指示した。ただし、食事の摂取量にかかわらず、食事の開始から 30 分後にアバトロンボパグを投与した。なお、投与後 4 時間までは食事の摂取を禁止した。

アバトロンボパグの血漿中濃度及び血小板数を測定するため、各投与期で設定された間隔で経時的に採血した。

試験期間中に血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止し、被験者の補充は実施しないこととした。

2.7.6.11.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 文書同意取得時の年齢が 20 歳以上 55 歳以下の白人及び日本人男女の健康成人
- スクリーニング期及びベースライン 1 期の BMI が 18 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下の者
- スクリーニング期及びベースライン各期の血小板数が基準値下限以上 350×10^9/L 以下の者

2.7.6.11.2.5　治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩

投与方法：経口投与

投与量：20 mg（20 mg 錠 1 錠）、40 mg（20 mg 錠 2 錠）又は 60 mg（20 mg 錠 3 錠）

試験期間：

- ランダム化前期間：最長 21 日間（3 週間）

- ランダム化期間：140 日間（約 20 週間）
  各被験者にアバトロンボパグを 5 回（各投与期に 1 回）単回投与した。
- 個々の被験者での試験期間：約 161 日間（約 23 週間）

2.7.6.11.2.6 調査・観察・検査

(1) 薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度を測定することを目的として、治験薬を投与した被験者から経時的に採血した。各投与期の Day 1 から Day 5 まで、投与前（-60 分以内）、並びに投与 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72 及び 96 時間後に薬物動態用検体を採取した。

(2) 薬力学

薬力学解析を目的として、各投与期の投与前（−60 分以内）、並びに Day 5、8、11、14、21、24 及び 28 に採血し、血小板数を測定した。最終 Visit の血小板数を投与期 5 の Day 28 の値として用いた。

(3) ファーマコゲノミクス

DNA 検体を用いてアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用に対する CYP2C9 の遺伝子多型の影響を検討した。一塩基多型と薬物動態及び薬力学データの関係を検討することにより、アバトロンボパグの曝露量の個体間変動を評価した。

(4) 安全性

安全性評価は、全ての有害事象及び重篤な有害事象、バイタルサイン、臨床検査（血小板数を複数回測定し、そのベースラインからの変化量を評価）、12 誘導心電図、並びに身体所見を評価項目として実施した。

2.7.6.11.2.7 評価項目

(1) 薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度から以下の薬物動態パラメータをノンコンパートメント法により求めた。

- C_{max}：各投与期の最高血漿中濃度
- t_{max}：各投与期の最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0\text{-}t)}$：各投与期の 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}72)}$：各投与期の 0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0\text{-}inf)}$：各投与期の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- $F_{rel,AUC}$：40 及び 60 mg での空腹時投与に対する食後投与の $AUC_{(0\text{-}inf)}$に基づく相対的バイオアベイラビリティ
- $F_{rel,Cmax}$：40 及び 60 mg での空腹時投与に対する食後投与の C_{max} に基づく相対的バイオアベイラビリティ

用量比例性は、投与期 1、2 及び 5 のデータから得た C_{max}、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$及び $AUC_{(0-inf)}$ に基づき評価した。

(2)　薬力学

各投与期で、日本人及び白人に食後（20、40 及び 60 mg）及び空腹時（40 及び 60 mg）投与したときの血小板数から、以下の薬力学パラメータを求めた。

- E_{max}：各投与期でのアバトロンボパグ投与後の最大血小板数
- TE_{max}：各投与期でのアバトロンボパグ投与後の最大血小板数到達時間
- $AUEC_{(0-28d)}$：アバトロンボパグの投与開始（各投与期の Day 1）から投与 28 日後（各投与期の Day 28）までの血小板数に対する効果曲線下面積
- ΔPC：各投与期でのアバトロンボパグ投与後の血小板数のベースラインからの変化量及び変化率

投与期 1 の投与前に測定された血小板数を全ての投与期のベースライン値として用いた。

(3)　安全性

- 有害事象
- 臨床検査
- バイタルサイン
- 12 誘導心電図
- 身体所見

2.7.6.11.2.8　目標被験者数

日本人：24 名

白人：24 名

2.7.6.11.2.9　解析方法

(1)　解析対象集団

- 安全性解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され、安全性評価が 1 回以上実施された被験者
- 薬物動態解析対象集団：各投与期で、アバトロンボパグの薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者
- 薬力学解析対象集団：各投与期で、アバトロンボパグの薬力学パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬力学データが得られた被験者

(2)　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度からノンコンパートメント法を用いて薬物動態パラメータを求めた。

個々の被験者の血漿中アバトロンボパグ濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団、血漿中濃度の要約及び薬物動態パラメータの解析には薬物動態解析対象集団を用いた。全ての薬物動

態パラメータは、投与量別、民族別及び投与別（食後 40 mg、食後 60 mg、空腹時 40 mg、空腹時 60 mg 及び食後 20 mg）に要約した。

40 及び 60 mg を食後単回投与したときの日本人被験者と白人被験者の薬物動態の比較、40 及び 60 mg を空腹時単回投与したときの日本人被験者と白人被験者の薬物動態の比較、各民族での食後と空腹時の比較、並びに用量比例性の評価についても解析を行った。用量比例性では対数変換値の回帰分析を用い、回帰式の傾き及びその 95%CI により評価した。

(3) 薬力学

個々の被験者の血小板数とベースラインからの変化量及び変化率の一覧の作成は安全性解析対象集団、血小板数測定値の解析及び要約、並びに薬力学パラメータの解析は薬力学解析対象集団を用いた。

検体採取及び血小板数の記録では、実際の検体採取時間（実際の投与後経過時間）、治験実施計画書で規定された検体採取時間（規定の投与後経過時間）、及び実際と規定の時間の差を表示した。血小板数及び ΔPC を、民族別、投与順別、被験者別及び投与期別に一覧で示した。血小板数及び ΔPC を、投与別及び規定の投与後経過時間別に要約して図に示した。安全性解析対象集団を用い、個々の被験者の血小板数及び ΔPC を実際の投与後経過時間に対して普通軸で民族別に図を作成し、投与別に示した。また、各投与期の血小板数推移を民族別及び被験者別に示した。薬力学解析対象集団で、規定の投与後経過時間に対して、平均 ΔPC を変化量及び変化率として普通軸で示した。

求めた全ての血小板数の薬力学パラメータを民族別、投与順別、被験者別及び投与期別に一覧とし、投与別に記述統計量を示した。その他、薬力学パラメータに関する要約表を、CYP2C9 の遺伝子型別に示した。

食後投与で日本人と白人を比較するモデルでは投与期 1 及び 2 のデータを、空腹時投与で日本人と白人を比較するモデルでは投与期 3 及び 4 のデータを用いた。さらに、食後と空腹時の比較で民族（日本人 vs. 白人）の影響を評価するモデルでは、投与期 1～4 のデータを用いた。$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ 及び E_{max} の解析には、用量、民族、投与条件（食事）、投与順、投与期、投与条件と民族の交互作用及び用量と民族の交互作用を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用い、本モデルは投与期 1～4 のみに当てはめた。解析は未変換値についてのみ実施し、平均値の差を示した。このモデルを解析に使用した。

解析には、40 及び 60 mg を食後単回投与したときの薬力学的作用の日本人と白人の比較、40 及び 60 mg を空腹時投与したときの薬力学的作用の日本人と白人の比較、各民族での食後投与と空腹時投与の比較を含めた。比較する際には算術平均値の差を用いた。

(4) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

既に完了している臨床試験の PK/PD データに本試験で集積されたデータを統合し、母集団 PK/PD 解析により、アバトロンボパグの血漿中濃度データ及び血小板数の解析を実施した。

(5)　ファーマコゲノミクス

CYP2C9 の遺伝子多型を民族別、投与順別及び被験者別に一覧で示した。

(6)　安全性

安全性解析対象集団を用いて民族別に安全性評価を実施した。安全性データとして、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象の発現頻度は、投与群（食後 40 mg、食後 60 mg、空腹時 40 mg、空腹時 60 mg 及び食後 20 mg）別に要約した。臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータは記述統計量を示した。臨床検査値、バイタルサイン、心電図パラメータ及び血小板数については、ベースラインからの変化量も示した。

2.7.6.11.2.10 試験実施期間

2013 年 12 月～2014 年 6 月

2.7.6.11.2.11 試験実施国

米国

2.7.6.11.3　結果

2.7.6.11.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

日本人健康被験者 24 名及び白人健康被験者 24 名を試験に組み入れ、48 名全員がいずれかの投与期に投与を受けて薬物動態解析対象集団、薬力学解析対象集団、安全性解析対象集団となった。また、36 名（日本人 18 名、白人 18 名）が試験を完了した。

2.7.6.11.3.2　薬物動態

(1)　食後投与での日本人と白人の比較

アバトロンボパグ 40 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態パラメータについて、日本人と白人で比較した結果を表 2.7.6.11-1 に示す。

アバトロンボパグ 40 及び 60 mg を食後投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、日本人と白人で同程度であった。民族と用量の交互作用項を含めた混合効果モデルによる解析で交互作用項は有意ではなかった（$P \geq 0.10$）ため、モデルから交互作用項を除外し、40 mg と 60 mg の結果を併合して民族間の比較をした。共変量としてベースライン時の体重を組み込むか否かにかかわらず、C_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}72)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比（日本人／白人）はいずれも、治験実施計画書で規定した類似性の許容基準（0.77～1.3）の範囲内であった。90%CI も C_{max} の上限値（共変量としてベースラインの体重を組み込んだ場合 133.7、組み込まない場合 143.4）以外は基準範囲内であった。

表 2.7.6.11-1　アバトロンボパグ 40 又は 60 mg を食後単回投与したときの薬物動態パラメータの日本人と白人の比較（ベースラインの体重を共変量として組み込んだ場合）

Comparison			n		Geometric LS Means		% Ratio	90% Confidence Interval of % Ratio
(Test vs. Reference)	Parameter (unit)		Test	Ref	Test	Reference	Test/ Reference	
Japanese vs. White	C_{max} (ng/mL)	40 mg	23	24	192	160	120	(102.7, 140.9)
		60 mg	23	24	308	272	113	(96.58, 132.3)
		Combined	46	48	243	209	117	(101.7, 133.7)
	$AUC_{(0-t)}$ (hr·ng/mL)	40 mg	23	24	5250	5260	99.7	(83.41, 119.3)
		60 mg	23	24	8490	8500	99.9	(83.55, 119.4)
		Combined	46	48	6670	6690	99.8	(85.07, 117.1)
	$AUC_{(0-72)}$ (hr·ng/mL)	40 mg	23	24	5070	5000	101	(85.19, 120.7)
		60 mg	23	23	8200	8320	98.6	(82.77, 117.5)
		Combined	46	47	6450	6450	100	(85.36, 117.2)
	$AUC_{(0-inf)}$ (hr·ng/mL)	40 mg	23	24	5360	5460	98.2	(81.33, 118.7)
		60 mg	23	23	8680	9140	95.0	(78.57, 114.8)
		Combined	46	47	6820	7060	96.6	(81.18, 114.9)

40 mg/60 mg: Natural log-transformed parameter fit by mixed model with fixed terms for race, dose (40 mg or 60 mg), period (1, 2) and sequence as main effects, interaction term for dose by race. Subject included as a random effect.

Combined: As race by dose interaction had $P \geq 0.10$, interaction was dropped from model and race was compared across both doses combined.

LS = least squares; n = number of observations used in the analysis.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018, Table 12

(2)　空腹時投与での日本人と白人の比較

アバトロンボパグ 40 又は 60 mg を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータについて、日本人と白人で比較した結果を表 2.7.6.11-2 に示す。

アバトロンボパグ 40 及び 60 mg を空腹時投与したときの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は、日本人の方が白人より高かった。ベースラインの体重を共変量として解析すると、日本人では白人より C_{max} が約 68%、AUC が 54～58%高かった。ベースラインの体重を共変量として組み込まない場合でも、日本人と白人の差はさらに大きくなったものの同様の結果であった。すなわち、40 及び 60 mg 投与時の C_{max} の幾何平均値は日本人では白人より約 98%高く、$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-72)}$及び $AUC_{(0-inf)}$は 84～89%高かった。

表 2.7.6.11-2 アバトロンボパグ 40 又は 60 mg を空腹時単回投与したときの薬物動態パラメータの日本人と白人の比較（ベースラインの体重を共変量として組み込んだ場合）

Comparison			n		Geometric LS Means		% Ratio	90% Confidence Interval of % Ratio
(Test vs. Reference)	Parameter (unit)		Test	Ref	Test	Reference	Test/ Reference	
Japanese vs. White	C_{max} (ng/mL)	40 mg	18	21	221	124	178	(125.4, 252.8)
		60 mg	18	20	310	197	158	(110.3, 225.0)
		Combined	36	41	262	156	168	(124.0, 226.9)
	$AUC_{(0-t)}$ (hr·ng/mL)	40 mg	18	21	5570	3430	162	(115.7, 227.7)
		60 mg	18	20	7690	5090	151	(107.2, 213.0)
		Combined	36	41	6550	4180	157	(116.7, 210.5)
	$AUC_{(0-72)}$ (hr·ng/mL)	40 mg	18	21	5370	3270	164	(117.3, 230.8)
		60 mg	18	20	7400	4850	153	(108.1, 215.1)
		Combined	36	41	6310	3980	159	(118.0, 213.0)
	$AUC_{(0-inf)}$ (hr·ng/mL)	40 mg	18	21	5690	3560	160	(113.9, 224.5)
		60 mg	18	20	7880	5300	149	(105.5, 209.9)
		Combined	36	41	6700	4340	154	(114.9, 207.6)

40 mg/60 mg: Natural log-transformed parameter fit by mixed model with fixed terms for race, dose (40 mg or 60 mg), period (3, 4) and sequence as main effects, interaction term for dose by race. Subject included as a random effect.

Combined: As race by dose interaction had $P \geq 0.10$, interaction was dropped from model and race was compared across both doses combined.

LS = least squares; n = number of observations used in the analysis.

Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018, Table 16

(3) 食後と空腹時の比較

食事の影響の検討は被験者内比較であることから、ベースライン体重を共変量として組み込まなかった。

日本人では、C_{max} の幾何平均値の比（食後／空腹時）は 40 mg で 83.9%、60 mg で 96.2%であった。相対的バイオアベイラビリティ［食後と空腹時の $AUC_{(0-inf)}$ の幾何平均値の比（$F_{rel,AUC}$）］は 40 mg で 91.9%、60 mg で 108%、$AUC_{(0-72)}$ から求めた食後と空腹時の幾何平均値の比は 40 mg で 91.9%、60 mg で 109%であり、血漿中曝露量に対する食事の影響は 2 つの用量で同程度であることが示唆された。

白人では、C_{max} の幾何平均値の比（食後／空腹時）は 40 mg で 132%、60 mg で 144%、相対的バイオアベイラビリティは 40 mg で 156%、60 mg で 180%であった。$AUC_{(0-t)}$ から求めた食後と空腹時の幾何平均値の比は 40 mg で 157%、60 mg で 176%、$AUC_{(0-72)}$ から求めた幾何平均値の比は 40 mg で 156%、60 mg で 178%であり、白人では食事により血漿中曝露量が増大した。日本人と白人（食後及び空腹時）を併合した事後解析の結果から、白人で認められた食事の影響は空腹時の曝露量がより低かったためであることが示唆された。

20、40 及び 60 mg を食後投与、並びに 40 及び 60 mg を空腹時投与したとき、アバトロンボパグの $t_{1/2}$ の平均値は、日本人で 16～17 時間、白人では 18～19 時間であった。

(4) 用量比例性の評価

日本人及び白人に 20、40 及び 60 mg を単回投与したとき、アバトロンボパグの C_{max} 及び AUC はいずれも用量に比例して増大した。いずれの薬物動態パラメータも回帰式の傾きの推定値は 1 に近く、推定値は 0.9814～1.070 の範囲であった。

2.7.6.11.3.3 薬力学

日本人では、平均血小板数のベースラインからの増加はいずれの投与群でも Day 8 に最大になり、20 mg 食後投与で 50.2×10^9/L、40 mg 食後投与で 81.9×10^9/L、60 mg 食後投与で 93.9×10^9/L、40 mg 空腹時投与で 77.4×10^9/L、及び 60 mg 空腹時投与で 74.6×10^9/L であった。いずれの投与期でも Day 28 には、血小板数は Day 1 と同程度まで低下した。

白人では、平均血小板数のベースラインからの増加は、60 mg 食後、40 mg 空腹時及び 60 mg 空腹時投与では Day 11 に最大となり、それぞれ 105.6、66.7 及び 70.7×10^9/L であった。20 mg 食後及び 40 mg 食後投与では Day 8 に最大となり、それぞれ 59.8 及び 99.2×10^9/L であった。いずれの投与期でも Day 28 には、血小板数は Day 1 と同程度まで低下した。

薬力学パラメータは、食後及び空腹時のいずれでも民族間で同程度であった。全ての投与及び民族を通して、E_{max} の平均値は約 300～340 × 10^9/L、TE_{max} の中央値は 8～11 日であった。日本人では E_{max} が 500×10^9/L を超えた被験者はいなかったが、白人では 40 及び 60 mg の食後投与時に各 1 名が 500×10^9/L を超えた。

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ はアバトロンボパグの全身曝露量と相関すると考えられた。

2.7.6.11.3.4 ファーマコゲノミクス

白人では、アバトロンボパグの薬物動態パラメータは、*2/WT 変異を有する intermediate metabolizer（5～7 名）と*3/WT 変異を有する intermediate metabolizer（2 名）で同程度であった。Extensive metabolizer（WT/WT）では曝露量が低い傾向で、60 mg の食後投与で最も大きな差を示した。*3/WT 変異を有する 2 名で $AUEC_{(0\text{-}28d)}$ のばらつきが大きかったものの、extensive metabolizer と intermediate metabolizer で同程度であった。本試験の被験者にはホモ接合型（*2/*2 又は*3/*3 遺伝子型）（poor metabolizer）は含まれなかったため、アバトロンボパグの薬物動態に及ぼす CYP2C9 遺伝子多型の影響を評価することはできなかった。

日本人では、intermediate metabolizer（*3/WT）である 1 名で、いずれの用量でも extensive metabolizer であるその他の被験者と C_{max} は同程度であったが、40 及び 60 mg 投与時の AUC は 1.2～1.4 倍であった。本被験者の $AUEC_{(0\text{-}28d)}$ はその他の被験者と大きく異なっていたものの E_{max} は同程度であった。

2.7.6.11.3.5 安全性

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.11-3 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	日本人					
	食後投与			空腹時投与		全体 (N=24) n (%)
	20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=23) n (%)	60 mg (N=23) n (%)	40 mg (N=18) n (%)	60 mg (N=18) n (%)	
有害事象発現被験者数	2 (11.1)	2 (8.7)	4 (17.4)	1 (5.6)	2 (11.1)	10 (41.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)	2 (8.3)
適用部位内出血	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)	2 (8.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (5.6)	0	0	0	1 (5.6)	2 (8.3)
擦過傷	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (4.2)
交通事故	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (4.2)
臨床検査	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (8.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (4.3)	1 (4.3)	0	0	2 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (4.2)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (5.6)	1 (4.2)
神経系障害	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (5.6)	0	3 (12.5)
頭痛	0	1 (4.3)	1 (4.3)	1 (5.6)	0	3 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (8.7)	0	0	2 (8.3)
咳嗽	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (4.3)	0	0	1 (4.2)

表 2.7.6.11-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	白人					
	食後投与			空腹時投与		全体 (N=24) n (%)
	20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=24) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	60 mg (N=20) n (%)	
有害事象発現被験者数	1 (5.6)	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (9.5)	1 (5.0)	5 (20.8)
胃腸障害	1 (5.6)	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.3)
腹痛	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)
悪心	1 (5.6)	0	0	0	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (8.3)
胸部不快感	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
インフルエンザ様疾患	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
上気道感染	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (4.2)
神経系障害	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.8)	0	3 (12.5)
頭痛	0	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.8)	0	3 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
鼻出血	0	1 (4.2)	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)

MedDRA ver.16.1
Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.11-4　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	日本人					
	食後投与			空腹時投与		全体 (N=24) n (%)
	20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=23) n (%)	60 mg (N=23) n (%)	40 mg (N=18) n (%)	60 mg (N=18) n (%)	
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (4.2)
神経系障害	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (4.2)
頭痛	0	0	0	1 (5.6)	0	1 (4.2)

MedDRA 器官別大分類／基本語	白人					
	食後投与			空腹時投与		全体 (N=24) n (%)
	20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=24) n (%)	60 mg (N=24) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	60 mg (N=20) n (%)	
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	0	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (9.5)	1 (5.0)	4 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
胸部不快感	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
臨床検査	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (4.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (4.2)
神経系障害	0	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.8)	0	2 (8.3)
頭痛	0	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.8)	0	2 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)
鼻出血	0	1 (4.2)	0	1 (4.8)	0	1 (4.2)

因果関係の判断基準：「関連あり」と判断された場合に副作用として集計した。
MedDRA ver.16.1
Source: Module 5.3.3.3-2, Study 018 CSR, Table 14.3.1.2.4

日本人では 10 名（41.7%）に有害事象が認められ、このうち 1 件は治験担当医師により治験薬と関連ありと判断された。いずれの有害事象も軽度で、重篤な有害事象、試験の中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

白人では 5 名（20.8%）に有害事象が認められ、このうち 4 名（16.7%）の有害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。1 件（インフルエンザ様疾患で治験薬と関連なし）が中等度であった以外はいずれも軽度で、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。1 名が中等度の有害事象（インフルエンザ様疾患）のため試験を中止した。

最も多くみられた有害事象は日本人及び白人のいずれでも頭痛であった。

全体で 3 名（日本人 2 名、白人 1 名）に軽度の血中クレアチンホスホキナーゼ増加が発現し、激しい運動によるものであることが確認された。その他の有害事象は、いずれも試験終了までに回復した。

治験薬と関連ありと判断された有害事象の発現割合及び発現被験者数に日本人と白人で明らかな違いは認められず、全体として発現割合は日本人及び白人ともに低かった（日本人 1 名、白人 4 名）。

バイタルサイン及び 12 誘導心電図に関しては、治験薬と関連ありと判断された有害事象は発現しなかった。

2.7.6.11.4 結論

- アバトロンボパグ 40 及び 60 mg を食後投与したときの薬物動態は、日本人と白人で同様であった。アバトロンボパグは食後投与が推奨されることから、日本人に対する用量調整は必要ない。
- アバトロンボパグ 40 及び 60 mg を空腹時投与したとき、体重補正した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は、日本人の方が白人よりそれぞれ 68%及び 54%高かった。
- 日本人では、アバトロンボパグ 40 及び 60 mg を投与したとき、食事（高脂肪食）はアバトロンボパグの吸収速度及び曝露量に影響を与えなかった。
- 白人では、食事（高脂肪食）はアバトロンボパグの吸収速度及び吸収量を増大させたが、全ての投与群で比較した結果、空腹時投与の薬物動態パラメータが異常に低かったことに起因すると考えられた。したがって、白人に食後投与するときに用量調整は必要ないと考えられた。
- 日本人にアバトロンボパグ 20～60 mg を食後投与したとき、アバトロンボパグの血漿中 C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$は用量に比例して増大した。
- アバトロンボパグ 40 及び 60 mg を空腹時又は食後投与したとき、日本人と白人で薬力学パラメータに臨床的に意味のある差は認められなかった。
- 本試験では被験者が少なく poor metabolizer が含まれなかったため、アバトロンボパグの薬物動態に及ぼす CYP2C9 遺伝子型の影響を評価することができなかった。

- 健康な日本人及び白人にアバトロンボパグ 20、40 又は 60 mg を単回経口投与したときの安全性に概ね問題はなく、忍容性も良好であった。本試験での有害事象プロファイルは日本人と白人で類似しており、有害事象の発現割合は低かった。
- 日本人及び白人にアバトロンボパグを単回投与したとき、血液生化学検査、血液学的検査、心電図及びバイタルサインに対する影響は、血小板数を除き 60 mg まで認められなかった。

2.7.6.12　日本人での単回投与試験（015 試験）

添付資料 5.3.3.1-4

2.7.6.12.1　試験の標題

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

2.7.6.12.2　試験方法

2.7.6.12.2.1　目的

主要目的

- 日本人健康成人男性にアバトロンボパグ（E5501）5、20、40 及び 60 mg を食後単回経口投与したときの薬物動態を評価する。

副次目的

- 食後投与したときの薬物動態の個体内及び個体間変動を評価する。
- 食後投与したときの薬物動態パラメータ［最高血漿中濃度（C_{max}）、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-t)}$）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0-inf)}$）］の用量比例性を評価する。
- アバトロンボパグ 5、20、40 及び 60 mg を単回投与したときの薬力学的作用（血小板数の推移）を評価する。
- アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学パラメータを食後投与と空腹時投与で比較することにより、食事の影響を評価する。
- QT 延長のリスクを評価する。

2.7.6.12.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.12.2.3　試験方法

本試験は、単施設、ランダム化、非盲検、クロスオーバー試験である。試験は、ランダム化前期間及びランダム化期間からなる。ランダム化前期間は、スクリーニング期（Visit 1）及びベースライン 1（Visit 2 の投与時）で構成された。ランダム化期間は 5 つの投与期で構成され、投与期 1（Visit 2～8）、投与期 2（Visit 9～15）、投与期 3（Visit 16～22）、投与期 4（Visit 23～29）及び投与期 5（Visit 30～36）が含まれた。投与期 1～3 では 15 名の被験者を、用量 5 mg（5 mg 錠 1 錠）、20 mg（5 mg 錠 4 錠）、及び 40 mg（5 mg 錠 8 錠）を異なる順で食後投与する 3 種の投与順にランダムに割付けた。投与期 4 では空腹時で 5 mg（5 mg 錠 1 錠）を、投与期 5 では食後に 60 mg（20 mg 錠 3 錠）を、それぞれ全ての被験者に投与した。投与期 1 及び 2、投与期 2 及び 3、投与期 3 及び 4、並びに投与期 4 及び 5 の治験薬投与の間には、それぞれ 27 日以上の休薬期間を設定した。

2.7.6.12.2.4 対象

以下の全ての基準に合致した被験者を試験に組み入れた。

診断及び主な選択基準

- 同意文書への署名時の年齢が 20 歳以上 45 歳未満の日本人の健康成人男性で、非喫煙者又は治験薬投与開始の 4 週間以上前から禁煙できる者
- スクリーニング時の BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25 kg/m^2 未満の者
- スクリーニング時及び各ベースライン評価時の血小板数が 120,000/μL 以上 300,000/μL 未満の者
- 被験者に生殖能力がある場合、試験期間中、被験者及びパートナーが医学的に適切な避妊法を使用することに同意可能な者
- 本試験への参加にあたり、自発的な文書による同意を得ることが可能な者
- 遵守項目について十分な説明を受け、治験実施計画書の全てに従う意思があり、かつ従うことが可能な者

2.7.6.12.2.5 治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグ 5 又は 20 mg（遊離体として）を含有する 2 つの規格のフィルムコーティング錠

投与量：5、20、40 及び 60 mg

投与方法：食後（投与期 1、2、3 及び 5）又は空腹時（投与期 4）に、各投与期の Day 1 の朝に水 200 mL とともに 5 又は 20 mg 錠を単回経口投与

投与期間：各投与期で単回投与

2.7.6.12.2.6 評価方法

(1) 薬物動態

C_{max}、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）、0 時間から 72 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}72h)}$）、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）を評価項目とし、アバトロンボパグの血漿中濃度をノンコンパートメント法により解析して、薬物動態パラメータを算出した。

(2) 薬力学

血小板数、血小板数のベースラインからの変化量及び変化率、最大血小板数（E_{max}）、最大血小板数到達時間（TE_{max}）、血小板数に対する効果曲線下面積（$AUEC_{(0\text{-}28d)}$）、並びに血小板数のベースラインからの最大変化量（ΔE_{max}）及び最大変化率（$\%\Delta E_{max}$）を評価項目とし、血小板数からこれらの薬力学パラメータを算出した。

(3) 安全性

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数及び体温）、体重及び 12 誘導心電図を安全性の評価項目とした。

2.7.6.12.2.7 目標被験者数

合計で 15～25 名の被験者を組み入れる計画とした。

2.7.6.12.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

3 つの解析対象集団を用いた。

安全性解析対象集団：1 回以上治験薬が投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団：1 回以上治験薬が投与され、薬物動態パラメータを 1 つ以上算出することができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

薬力学解析対象集団：1 回以上治験薬が投与され、薬力学パラメータを 1 つ以上算出することができる十分な薬力学データが得られた被験者集団

(2) 薬物動態

薬物動態の解析には薬物動態解析対象集団を用いた。空腹時及び食後の用量別、測定時点ごとにアバトロンボパグの血漿中濃度の要約統計量を算出した。アバトロンボパグの血漿中濃度推移は作図により評価した。アバトロンボパグの血漿中濃度を用いて、単回投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max}、t_{max}、$AUC_{(0\text{-}72h)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $t_{1/2}$）をノンコンパートメント法により算出した。食後投与時の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}72h)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の対数変換値の個体内及び個体間変動を、線形混合効果モデルを用いて推定した。用量比例性は、食後投与時の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}72h)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$ の各対数変換値に対する線形混合効果モデル式の傾きを評価することにより検討した。食事の影響は、5 mg 投与での食後投与及び空腹時投与の C_{max}、$AUC_{(0\text{-}72h)}$、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の各対数変換値に基づき、線形混合効果モデルを用いて検討した。

(3) 薬力学

薬力学的解析には薬力学解析対象集団を用いた。空腹時及び食後の用量別、測定時点ごとに血小板数の要約統計量を算出した。同様に、空腹時及び食後の用量別、測定時点ごとに血小板数のベースラインからの変化量及び変化率の要約統計量を算出した。血小板数推移は作図により評価した。E_{max}、TE_{max} 及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は血小板数を用いて、ノンコンパートメント法により算出した。用量間の比較は、5 mg 投与を対照として、食後投与時の ΔE_{max} 及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$の差と 95%信頼区間（CI）について線形混合効果モデルを用いて検討した。食事の影響は、5 mg 投与での、食後投与と空腹時投与の E_{max}、ΔE_{max} 及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$に基づき、線形混合効果モデルを用いて検討した。

(4) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

PK/PD 解析には薬物動態解析対象集団を用いた。薬物動態パラメータ（C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$）と薬力学パラメータ（ΔE_{max} 及び$\%\Delta E_{max}$）の関係を検討した。

(5) 血漿中濃度と心電図の関係の解析

血漿中濃度と心電図の関係の解析には薬物動態解析対象集団を用いた。アバトロンボパグの血漿中濃度と心電図パラメータ［Fridericia 式により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）］の関係を検討した。

(6) 安全性

安全性の解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性データは空腹時及び食後の用量別に示し、実際の投与別に記述統計量［連続変数では被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値、カテゴリカル変数では被験者数（%）］を用いて要約した。

安全性の変数は、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び体重、並びに 12 誘導心電図検査の結果とした。安全性解析では、Day 1 を治験薬の初回投与日として定義した。

2.7.6.12.2.9 試験実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月～2013 年 7 月

2.7.6.12.2.10 試験実施国

日本

2.7.6.12.3 結果

2.7.6.12.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

選択基準を満たした 25 名のうち 15 名をランダム割付けし、その全ての被験者に投与を行い、被験者は 5 つの全ての投与期を完了した。本試験では、安全性解析対象集団、薬物動態解析対象集団及び薬力学解析対象集団は同じであった（被験者数：15 名）。

2.7.6.12.3.2 薬物動態、薬力学及び PK/PD

- アバトロンボパグを食後単回投与したとき、緩やかに吸収され、最高血漿中濃度には投与後 4～8 時間、中央値として 6 時間で到達した。全被験者での $t_{1/2}$ は約 17 時間であり、検討した用量範囲で用量に依存せず同程度であった。
- 用量を標準化した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$により曝露量の用量依存性を評価したところ、5 mg と 20 mg では用量に比例した増大が認められた。しかし、用量 40 及び 60 mg では用量比例性を超える曝露量の増大を示した。その結果、CL/F は用量の増加に伴って低下した。
- アバトロンボパグ 5 mg を投与したときの血漿中濃度は、空腹時と食後で同程度であったが、C_{max} 及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の個体間変動は、空腹時投与の方（変動係数：41～44%）が食後投与（変動係数：20～29%）に比べて顕著に大きかった。C_{max} 及び AUC のばらつきは、食事により顕著に低減される可能性がある。

- 血小板数は、40 及び 60 mg を食後投与したとき、Day 11 でベースラインからの最大平均変化量（それぞれ 78.3 × 10^9/L、108 × 10^9/L）を示すまで増加し、その後、投与期の終了（Day 28）までにベースライン付近まで減少する傾向が認められた。
- 血小板数の E_{max} 及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は用量の増加とともに増加した。全投与を通して、血小板数の TE_{max} の中央値は 7～20 日であり、E_{max} は基準範囲（140～340 × 10^9/L）内であった。
- 血小板数のパラメータである $AUEC_{(0\text{-}28d)}$、E_{max} 及び ΔE_{max} について、5 mg の空腹時投与と食後投与で比較した。全てのパラメータで最小二乗平均値の差の 90% CI は 0 を含み、5 mg では空腹時投与と食後投与との間で差がないことが示された。

2.7.6.12.3.3　安全性

- 有害事象の発現割合は、5 mg 食後投与で 0.0%（0 名）、20 mg 食後投与で 13.3%（2 名）、40 mg 食後投与で 40.0%（6 名）、60 mg 食後投与で 53.3%（8 名）及び 5 mg 空腹時投与で 6.7%（1 名）であり、用量に依存していた。
- 血小板数増加の発現割合は、5 mg 食後投与で 0.0%（0/15 名）、20 mg 食後投与で 13.3%（2/15 名）、40 mg 食後投与で 40.0%（6/15 名）、60 mg 食後投与で 53.3%（8/15 名）及び 5 mg 空腹時投与で 0.0%（0/15 名）であり、被験者全体では 66.7%（10/15 名）であった。また、全体の 6.7%［5 mg 空腹時投与の 6.7%（1/15 名）］で耳下腺炎が発現した。
- 試験期間中、死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象により試験を中止した被験者もいなかった。全ての有害事象の重症度は Grade 1 であり、Grade 2 以上の有害事象は認められなかった。
- 心電図パラメータ（QTcF）、臨床検査値、身体所見及びバイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）に、臨床的に注目すべき変化は認められなかった。

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.12-1 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.12-2 に示す。

表 2.7.6.12-1　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ					
	5 mg 食後投与 (N=15) n (%)	20 mg 食後投与 (N=15) n (%)	40 mg 食後投与 (N=15) n (%)	60 mg 食後投与 (N=15) n (%)	5 mg 空腹時投与 (N=15) n (%)	全体 (N=15) n (%)
有害事象発現被験者数	0	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	1 (6.7)	10 (66.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
耳下腺炎	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
臨床検査	0	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	0	10 (66.7)
血小板数増加	0	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	0	10 (66.7)

MedDRA ver.16.0
Source: Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.12-2　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ					
	5 mg 食後投与 (N=15) n (%)	20 mg 食後投与 (N=15) n (%)	40 mg 食後投与 (N=15) n (%)	60 mg 食後投与 (N=15) n (%)	5 mg 空腹時投与 (N=15) n (%)	全体 (N=15) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	0	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	1 (6.7)	10 (66.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
耳下腺炎	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (6.7)
臨床検査	0	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	0	10 (66.7)
血小板数増加	0	2 (13.3)	6 (40.0)	8 (53.3)	0	10 (66.7)

Treatment-related TEAEs were those TEAEs considered by the investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with missing causality.
MedDRA ver.16.0
Source: Module 5.3.3.1-4, Study 015 CSR, Table 14.3.1.2.3

2.7.6.12.4　結論

- アバトロンボパグを食後単回投与したとき、アバトロンボパグは緩やかに吸収され、C_{max} は投与の 4～8 時間（中央値：6 時間）後に認められた。消失半減期は約 17 時間であり、検討した用量範囲で用量に依存せず同程度であった。
- 用量を標準化した C_{max} 及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$により曝露量の用量依存性を評価したところ、5 mg と 20 mg では用量に比例した増大が認められた。しかし、用量 40 mg 及び 60 mg では用量比例性を超える曝露量の増大を示した。その結果、CL/F は用量の増加に伴って低下した。
- アバトロンボパグ 5 mg を投与したときの血漿中濃度は、空腹時と食後とで同程度であったが、C_{max} 及び AUC の個体間変動は、空腹時投与の方（変動係数：41～44%）が食後投与（変動係数：20～29%）に比べて顕著に大きかった。C_{max} 及び AUC のばらつきは、食事により顕著に低減される可能性がある。
- 血小板数の E_{max} 及び $AUEC_{(0\text{-}28d)}$は用量の増加とともに増加した。血小板数は、40 及び 60 mg を食後投与したとき Day 11 でベースラインからの最大平均変化量（それぞれ 78.3×10^9/L、108×10^9/L）を示すまで増加し、その後、投与期の終了（Day 28）までにベースライン付近に減少する傾向が認められた。
- 日本人健康成人男性へのアバトロンボパグ 5、20、40 及び 60 mg の投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.13　薬物相互作用試験（フルコナゾール、イトラコナゾール及びリファンピシン）（019 試験）

添付資料 5.3.3.4-2

2.7.6.13.1　試験の標題

アバトロンボパグをフルコナゾール（CYP2C9 及び CYP3A の中程度の阻害薬）、イトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）、又はリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬、CYP2C9 の中程度の誘導薬）と併用したときの薬物動態への薬物相互作用を評価する、3 パート・非盲検試験

2.7.6.13.2　試験方法

2.7.6.13.2.1　目的

主要目的

パート A

- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼすフルコナゾール［チトクローム P450（CYP）2C9 及び CYP3A の中程度の阻害薬］併用の影響を明らかにする。

パート B

- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼすイトラコナゾール（CYP3A の強い阻害薬）併用の影響を明らかにする。

パート C

- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態に及ぼすリファンピシン（CYP3A の強い誘導薬で CYP2C9 の中程度の誘導薬）併用の影響を明らかにする。

副次目的

パート A、B 及び C

- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回経口投与したときの薬力学に及ぼすフルコナゾール、イトラコナゾール又はリファンピシン併用の影響をアバトロンボパグの単独投与と比較して評価する。
- 健康被験者にアバトロンボパグ 20 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を、フルコナゾール、イトラコナゾール又はリファンピシンを併用下及び非併用下で評価する。

探索的目的

- アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態及び薬力学に及ぼす CYP2C9 及び CYP3A5 の遺伝子型の影響を、フルコナゾール、イトラコナゾール又はリファンピシンの併用下及び非併用下で検討する。

2.7.6.13.2.2 フェーズ

第 1 相

2.7.6.13.2.3 試験方法

本試験は、健康被験者を対象とする単施設、非盲検の薬物相互作用試験である。本試験は、パート A、B 及び C の 3 つのパートから成る。パート A では CYP2C9 及び CYP3A の中程度の阻害薬（フルコナゾール）、パート B では CYP3A の強い阻害薬（イトラコナゾール）及びパート C では CYP3A の強い誘導薬で CYP2C9 の中程度の誘導薬（リファンピシン）をそれぞれ併用薬として用い、その定常状態下で、アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態に及ぼす併用薬の影響を評価した。各パートには 16 名の被験者を登録し、3 つのパートを並行して進めた。アバトロンボパグは食後（食事は約 800～1000 カロリーで、総カロリーの約 50%の脂肪を含む）に投与した。被験者には投与の 30 分前に食事の摂取を始め、30 分以内で摂取を終えるよう指示した。しかし、食事の摂取の程度にかかわらず、食事の開始から 30 分後に治験薬を投与した。未摂取の食事は記録し、投与後 4 時間以内の摂食を禁止した。

各パートは、投与前期及び投与期の 2 つの期から成る。投与前期はスクリーニング期とベースライン期 1 で構成した。また、投与期は投与期 1（食後にアバトロンボパグ 20 mg を単独で単回経口投与）と投与期 2［阻害薬又は誘導薬（パート A：フルコナゾール、パート B：イトラコナゾール、パート C：リファンピシン）を単独で経口投与、次いでこれら阻害薬又は誘導薬との併用でアバトロンボパグ 20 mg を食後に単回経口投与］の 2 つの投与期で構成した。スクリーニング期は最長 20 日間とした（Day −21～−2）。

スクリーニングで適格性の要件を満たした被験者は、ベースラインの評価のため Day −1 に実施医療機関に入院し、投与期 1 で 6 日間（Day −1～5）入院後、Day 5 に退院した。その後、投与期 1 の Day 7、10、12、14 及び 21 に実施医療機関に来院し、投与期 1 の Day 28（投与期 2 の Day −1）に薬力学検体の採取及び投与期 2 のベースラインの評価のため再入院した。被験者は投与期 2 で 17 日間（Day −1～16）実施医療機関に入院後、Day 16 に退院した。さらに、被験者は投与期 2 の Day 18、20、27 及び 34 に実施医療機関に来院した。各投与期の間には 28 日間以上の休薬期間を置いた。被験者は投与期 2 の前に投与期 2 のベースライン期 2 を完了し、ベースラインの評価を実施した。投与期 1 では投与前の血小板数を測定し、ベースラインからの変化量の算出に全ての投与期で使用した。最終 Visit は投与期 2 のアバトロンボパグ投与の 28 日後（Day 34 ± 1）であった。

(1) パート A

投与期 1 の Day 1 にアバトロンボパグ 20 mg を単回経口投与した。投与期 2 では、Day 1～16 にフルコナゾール 400 mg を 1 日 1 回反復投与し、Day 7 にアバトロンボパグ 20 mg を単回投与した。アバトロンボパグは食後投与した（食事の開始から 30 分後）。

(2)　パートB

投与期1のDay 1にアバトロンボパグ20 mgを単回経口投与した。投与期2では、Day 1にイトラコナゾール200 mgを1日2回、Day 2～16にイトラコナゾール200 mgを1日1回反復投与し、Day 7にアバトロンボパグ20 mgを単回投与した。アバトロンボパグは食後投与した（食事の開始から30分後）。

(3)　パートC

投与期1のDay 1にアバトロンボパグ20 mgを単回経口投与した。投与期2では、Day 1～16にリファンピシン600 mgを1日1回反復投与した。リファンピシンの吸収に及ぼす食事の影響を避けるため、各投与は食事の1時間前に行った。投与期2のDay 7に、リファンピシン600 mgを食事開始の1時間前に投与し、アバトロンボパグ20 mgを食事の開始から30分後に投与した。

予め規定した時点で、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学の検討のため、血液検体を被験者から経時的に採取した。他の安全性の評価（有害事象、バイタルサインなど）も行った。

試験期間中、血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止することとした。また、血小板数が 400×10^9/L を超えた被験者には、治験担当医師の判断で低用量アスピリンを投与することとした。試験を中止した被験者は補充可能とした。

2.7.6.13.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が18歳以上55歳以下の健康で非喫煙者の成人男女で、同意が得られた時点のBMIが18 kg/m^{2}以上32 kg/m^{2}以下の者
- スクリーニング期及び各ベースライン期の血小板数が基準値下限～300×10^9/L の範囲にある者
- 女性の被験者では、スクリーニング期に授乳及び妊娠していない者

2.7.6.13.2.5　治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ20 mg錠（2G製剤）（パートA、B及びC）

併用薬：

1）フルコナゾール200 mg錠（パートA）
2）イトラコナゾール100 mgカプセル（パートB）
3）リファンピシン300 mgカプセル（パートC）

投与量・投与方法

1）アバトロンボパグ：食後に20 mg（20 mg錠1錠）を単回経口投与した（パートA、B及びC）。

2） フルコナゾール：400 mg（200 mg 錠 2 錠）を 1 日 1 回反復経口投与した（パート A）。
3） イトラコナゾール：200 mg（100 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 2 回、又は 1 日 1 回反復経口投与した（パート B）。
4） リファンピシン：600 mg（300 mg カプセル 2 カプセル）を 1 日 1 回反復経口投与した（パート C）。

試験期間：最長 71 日間（スクリーニングから試験終了まで）

2.7.6.13.2.6　評価方法

(1)　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度を測定するため、以下の時点で各被験者から経時的に血液検体（各時点で 3 mL）を採取した。

パート A、B 及び C の投与期 1：Day 1 の投与前（−60 分以内）、並びにアバトロンボパグの投与の 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72、96、144 及び 216 時間後

パート A、B 及び C の投与期 2：Day 7 の投与前（−60 分以内）、並びにアバトロンボパグの投与の 1、2、3、4、5、6、7、8、12、24、48、72、96、144 及び 216 時間後

アバトロンボパグの薬物動態を評価するための検体に加えて、フルコナゾール、イトラコナゾール又はリファンピシンの血中濃度を測定するため、以下の時点で血液検体を採取した。

フルコナゾール：Day 7 のフルコナゾール投与の 2 時間後

イトラコナゾール：Day 7 のイトラコナゾール投与の 4 時間後

リファンピシン：Day 7 のリファンピシン投与の 2.5 時間後（アバトロンボパグ投与の 1 時間後）

これらの検体は、併用投与した薬剤が該当する投与群の検体中に存在するか否かを確認するためのみに採取した。

(2)　薬力学

血小板数を測定し薬力学的解析を行うため、以下の時点で各被験者から血液検体を採取した。

パート A、B 及び C の投与期 1：Day 1 の投与前（−3 時間以内）、並びに Day 3、4、5、7、10、12、14、21 及び 28

パート A、B 及び C の投与期 2：Day 7 の投与前（−3 時間以内）並びに Day 9、10、11、13、16、18、20、27 及び 34

(3) ファーマコゲノミクス

CYP2C9 及び CYP3A 酵素の阻害薬又は誘導薬の存在下又は非存在下で、CYP2C9 及び CYP3A5 の遺伝子多型がアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学に及ぼす影響を検討するため DNA 検体を用いた。

(4) 安全性

全ての有害事象のモニタリングと記録、血小板数の定期的なモニタリング、臨床検査［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血清検査（B 型及び C 型肝炎）、血清及び尿妊娠検査、並びに尿中薬物検査］、バイタルサイン及び心電図の定期的な測定、並びに身体所見により安全性を評価した。

2.7.6.13.2.7 目標被験者数

48 名（各パートで 16 名）

2.7.6.13.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団 : アバトロンボパグが 1 回以上投与され、アバトロンボパグの薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

薬力学解析対象集団：薬力学パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬力学データが得られた被験者集団

(2) 薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度からノンコンパートメント法により、以下の薬物動態パラメータを求めた。

- C_{max}：最高血漿中濃度
- t_{max}：最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0-t)}$：0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0-72h)}$：0 時間から投与 72 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $AUC_{(0-inf)}$： 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- CL/F：見かけのクリアランス
- V_z/F：見かけの終末相分布容積

個々の血漿中濃度の一覧を作成するため、安全性解析対象集団を用いた。血漿中濃度の要約、並びに薬物動態パラメータの解析、要約及び一覧作成には、薬物動態解析対象集団を用いた。

本試験の 3 つのパート（パート A、B 及び C）は個別に解析した。

パート A、B 及び C の各投与群内での薬物相互作用の可能性を評価するため、主要な薬物動態パラメータである $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の 2 つの投与期の対数変換値を従属変数とし、投与期を固定効果、被験者を変量効果として検討した。

投与群を、パート A ではアバトロンボパグ単独（対照投与） vs. アバトロンボパグ+フルコナゾール（試験投与）、パート B ではアバトロンボパグ単独（対照投与） vs. アバトロンボパグ+イトラコナゾール（試験投与）及びパート C ではアバトロンボパグ単独（対照投与） vs. アバトロンボパグ+リファンピシン（試験投与）と定義した。上記で定義した投与群の $AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} について幾何平均値の比（試験投与／対照投与）及びその両側 90%信頼区間（CI）を推定した。

$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-inf)}$及び C_{max} の幾何平均値の比に基づき、その比の 90% CI を考慮して、相互作用の程度を結論した。

(3) 薬力学

各パート及び各投与期で得られた血小板数から、以下の薬力学パラメータを求めた。

- E_{max}：各投与期のアバトロンボパグ投与後の最大血小板数
- TE_{max}：各投与期のアバトロンボパグ投与後の最大血小板数到達時間
- $AUEC_{(0-28d)}$：アバトロンボパグの投与から 28 日後までの血小板数に対する効果曲線下面積
- ΔE_{max}：血小板数のベースラインからの最大変化量（$\Delta E_{max} = E_{max}$ − 投与期 1 の Day 1 のベースラインの血小板数）
- $\%\Delta E_{max}$：血小板数のベースラインからの最大変化率（$\%\Delta E_{max} = \Delta E_{max}$ / 投与期 1 の Day 1 のベースラインの血小板数 × 100）

血小板数の要約、並びに薬力学パラメータの解析、要約及び一覧作成には、薬力学解析対象集団を用いた。

$AUEC_{(0-28d)}$及び ΔE_{max} について、投与を固定効果、被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて解析を実施した。投与群を、パート A ではアバトロンボパグ単独（対照投与） vs. アバトロンボパグ+フルコナゾール（試験投与）、パート B ではアバトロンボパグ単独（対照投与） vs. アバトロンボパグ+イトラコナゾール（試験投与）及びパート C ではアバトロンボパグ単独（対照投与） vs. アバトロンボパグ+リファンピシン（試験投与）と定義した。

対数変換値を用いて全ての解析を行い、幾何平均値の比と CI を逆変換した。

薬力学の解析では、各パートの投与期 1 の投与前に測定した血小板数を、全ての投与期のベースライン値として用いた。

(4) ファーマコゲノミクス

アバトロンボパグを単独投与、並びに CYP2C9 及び CYP3A の相互作用薬と併用投与したときのアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学データの要約を、CYP2C9 の遺伝子型、CYP3A5 の遺伝子型、又は予測される表現型（すなわち、poor、intermediate 又は extensive metabolizer）

別に示した。実際の遺伝子型の頻度又は表現型に基づき、CYP2C9 の遺伝子型、CYP3A5 の遺伝子型又は表現型を、薬物動態解析の項で述べた線形混合効果モデルに取り込み、パート A、B 及び C の追加解析を実施することも可能とした。

(5)　安全性

安全性の評価には安全性解析対象集団を用いた。安全性データとして、有害事象、臨床検査、バイタルサイン及び心電図の結果を評価した。有害事象の発現をパート別及び投与群別に要約した。臨床検査、バイタルサイン及び心電図パラメータの記述要約統計量を示し、臨床検査、バイタルサイン、心電図及び血小板数についてベースラインからの変化量を示した。

2.7.6.13.2.9　試験実施期間

2016 年 4 月～2016 年 8 月

2.7.6.13.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.13.3　結果

2.7.6.13.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

(1)　パート A

本試験のパート A に合計 16 名をランダムに割り付け、全 16 名（100%）が全ての投与期を完了した。

(2)　パート B

本試験のパート B に合計 16 名をランダムに割り付け、このうち 14 名（87.5%）が投与期 1 を、12 名（75%）が投与期 2 を完了した。中止した 4 名の中止理由の内訳は、投与期 2 の Day −1（入院時）の血小板数増加、同意の撤回、追跡不能及び実施医療機関の規則違反が各 1 名（6.3%）であった。しかし、全 16 名が、薬物動態及び安全性解析対象集団に含める要件に合致した。

(3)　パート C

本試験のパート C に合計 16 名をランダムに割り付け、このうち 15 名（93.8%）が投与期 1 を、14 名（87.5%）が投与期 2 を完了した。中止した 2 名の中止理由の内訳は、投与期 2 の Day −1（入院時）の血小板数増加、及び実施医療機関の規則違反が各 1 名（6.3%）であった。しかし、全 16 名が、薬物動態及び安全性解析対象集団に含める要件に合致した。

2.7.6.13.3.2　薬物動態

(1)　パート A

投与期 1（アバトロンボパグ単独）の投与 96 時間後まで、及び投与期 2（アバトロンボパグ+フルコナゾール）の投与 216 時間後まで、アバトロンボパグの血漿中濃度は定量可能であった。アバトロンボパグの薬物動態パラメータについて、アバトロンボパグを単独投与したときとフルコナゾールを併用投与したときの比較結果を表 2.7.6.13-1 に示す。

アバトロンボパグを単独投与したときの薬物動態から、本薬は緩やかに吸収され、投与の約 6.5 時間後に C_{max} に達した後、約 19.7 時間の $t_{1/2}$ で単相性での消失を示した。アバトロンボパグの血漿中濃度は、アバトロンボパグをフルコナゾールと併用投与したときの方がアバトロンボパグを単独投与したときに比べて高かった。フルコナゾールを併用したとき、単独投与したときに比べて平均 C_{max} はわずかに高く（1.17 倍）、平均 AUC は約 1.7～2.2 倍に増大し、平均 $t_{1/2}$ は約 20 時間延長した（アバトロンボパグ単独で 19.7 時間 vs. アバトロンボパグ+フルコナゾールで 39.9 時間）。しかし、t_{max} に有意差は認められなかった。これらの結果から、アバトロンボパグをフルコナゾールと併用することにより、アバトロンボパグの薬物動態は中程度の相互作用を受けることが示された。

表 2.7.6.13-1　アバトロンボパグの薬物動態パラメータ：アバトロンボパグの単独投与とフルコナゾールとの併用投与の比較

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		LS Mean		LS Mean Ratio (%) (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatronbopag +Fluconazole: Avatronbopag	C_{max} (ng/mL)	16	16	110	93.9	117 (96.4, 142)
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng· h/mL)	16	16	4520	2680	169 (137, 208)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	16	16	6330	2870	220 (176, 276)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	15	16	6380	2950	216 (171, 272)
	$t_{1/2}$ (h)	15	16	39.9 a)	19.7 a)	20.2 (18.4, 22.1) c)
	t_{max} (h)	16	16	7.03 b)	6.50 b)	2.00 (0.50, 3.50) d) p=0.1385 e)

$AUC_{(0\text{-}72h)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 72 hours postdose; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects; $t_{1/2}$=terminal elimination phase half-life; t_{max}=time at which the highest drug concentration occurs.

a) LS Mean
b) Median
c) LS Mean Difference (90% CI)
d) Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI)
e) Wilcoxon Signed Rank test P-value
Source: Module 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 8

(2)　パート B

投与期 1（アバトロンボパグ単独）の投与 96 時間後まで、及び投与期 2（アバトロンボパグ+イトラコナゾール）の投与 144 時間後まで、アバトロンボパグの血漿中濃度は定量可能であった。アバトロンボパグの薬物動態パラメータについて、アバトロンボパグを単独投与したときとイトラコナゾールを併用投与したときの比較結果を表 2.7.6.13-2 に示す。

イトラコナゾールを併用したとき、単独投与したときと比べてアバトロンボパグの平均 C_{max} に有意な増大は認められず（1.07 倍）、平均 AUC はわずかに（約 1.3～1.4 倍）増大し、平均 $t_{1/2}$ は約 8.5 時間延長した（アバトロンボパグ単独で 19.6 時間 vs. アバトロンボパグ+イトラ

コナゾールで 28.0 時間)。これらの結果から、アバトロンボパグをイトラコナゾールと併用することにより、アバトロンボパグの薬物動態は軽度の相互作用を受けることが示された。

表 2.7.6.13-2　アバトロンボパグの薬物動態パラメータ：アバトロンボパグの単独投与とイトラコナゾールとの併用投与の比較

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		LS Mean		LS Mean Ratio (%) (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatronbopag +Itraconazole: Avatronbopag	C_{max} (ng/mL)	13	16	110	102	107 (85.5, 135)
	$AUC_{(0\text{-}72h)}$ (ng· h/mL)	13	16	3470	2760	126 (101, 157)
	$AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng· h/mL)	13	16	4010	2970	135 (107, 170)
	$AUC_{(0\text{-}inf)}$ (ng· h/mL)	13	16	4180	3070	137 (110, 172)
	$t_{1/2}$ (h)	13	16	28.0 [a)]	19.6 [a)]	8.47 (5.25, 11.7) [c)]
	t_{max} (h)	13	16	6.00 [b)]	6.00 [b)]	0.02 (-0.50, 1.50) [d)] p=0.6641 [e)]

$AUC_{(0\text{-}72h)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 72 hours postdose; $AUC_{(0\text{-}inf)}$=area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time; $AUC_{(0\text{-}t)}$=area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects; $t_{1/2}$=terminal elimination phase half-life; t_{max}=time at which the highest drug concentration occurs.

a) LS Mean
b) Median
c) LS Mean Difference (90% CI)
d) Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI)
e) Wilcoxon Signed Rank test P-value
Source: Module 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 10

(3)　パート C

投与期 1（アバトロンボパグ単独）の投与 96 時間後まで、及び投与期 2（アバトロンボパグ+リファンピシン）の投与 48 時間後まで、アバトロンボパグの血漿中濃度は定量可能であった。アバトロンボパグの薬物動態パラメータについて、アバトロンボパグを単独投与したときとリファンピシンを併用投与したときの比較結果を表 2.7.6.13-3 に示す。

リファンピシンとの併用投与により、アバトロンボパグの平均 C_{max} 及び t_{max} に有意な影響はなかったが、平均 AUC は約 0.5 倍に低下し、平均 $t_{1/2}$ は約 10 時間短縮した。これらの結果から、アバトロンボパグをリファンピシンと併用することにより、アバトロンボパグのクリアランスが軽度～中程度高くなることが示された。

表 2.7.6.13-3 アバトロンボパグの薬物動態パラメータ：アバトロンボパグの単独投与とリファンピシンとの併用投与の比較

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		LS Mean		LS Mean Ratio (%) (90% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatronbopag +Rifampin: Avatronbopag	C_{max} (ng/mL)	14	16	99.9	96.1	104 (88.2, 123)
	$AUC_{(0-72h)}$ (ng· h/mL)	14	16	1560	2700	57.8 (50.2, 66.5)
	$AUC_{(0-t)}$ (ng· h/mL)	14	16	1540	2920	52.6 (45.6, 60.6)
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng· h/mL)	13	16	1610	2990	56.8 (46.5, 62.3)
	$t_{1/2}$ (h)	13	16	9.84 [a)]	20.3 [a)]	−10.5 (−12.7, −8.21) [c)]
	t_{max} (h)	14	16	5.00 [b)]	5.53 [b)]	−0.050 (−1.20, 0.50) [d)] p=0.6272 [e)]

$AUC_{(0-72h)}$=area under the concentration-time curve from zero time to 72 hours postdose; $AUC_{(0-inf)}$=area under the concentration-time curve from zero time extrapolated to infinite time; $AUC_{(0-t)}$=area under the concentration-time curve from zero time to time of last quantifiable concentration; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed concentration; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects; $t_{1/2}$=terminal elimination phase half-life; t_{max}=time at which the highest drug concentration occurs.

a) LS Mean
b) Median
c) LS Mean Difference (90% CI)
d) Hodges-Lehmann estimate of median difference (90% CI)
e) Wilcoxon Signed Rank test P-value
Source: Module 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 12

2.7.6.13.3.3 薬力学

(1) パートA

平均 E_{max} はアバトロンボパグを単独投与したとき 285×10^9/L、フルコナゾールを併用投与したとき 307×10^9/L で、いずれの投与でも TE_{max} の中央値は 216 時間であった。平均 ΔE_{max} はアバトロンボパグを単独投与したとき 70.6×10^9/L、フルコナゾールを併用投与したとき 91.8×10^9/L、平均 $AUEC_{(0-28d)}$はアバトロンボパグを単独投与したとき 15800 h· 10^9/L、フルコナゾールを併用投与したとき 23300 h· 10^9/L であった。

フルコナゾールの併用投与による薬力学的相互作用の程度は、薬物動態学的相互作用と比較して小さかった。相互作用による E_{max} 及び ΔE_{max} の差の平均値はそれぞれ 21.19×10^9/L 及び 21.19×10^9/L であった。アバトロンボパグをフルコナゾールと併用投与したとき、$AUEC_{(0-28d)}$ が 1.47 倍増加した（アバトロンボパグ単独投与とアバトロンボパグとフルコナゾール併用投与の最小二乗幾何平均値の比から算出）。

(2) パートB

平均 E_{max} はアバトロンボパグを単独投与したとき 317×10^9/L、イトラコナゾールを併用投与したとき 307×10^9/L で、いずれの投与でも TE_{max} の中央値は 216 時間であった。平均 ΔE_{max} はアバトロンボパグを単独投与したとき 82.4×10^9/L、イトラコナゾールを併用投与したとき 80.3×10^9/L、平均 $AUEC_{(0-28d)}$はアバトロンボパグを単独投与したとき 18100 h· 10^9/L、イトラコナゾールを併用投与したとき 25100 h· 10^9/L であった。イトラコナゾールを併用投与したと

き、$AUEC_{(0\text{-}28d)}$にわずかな増加が認められたものの、E_{max} 及び ΔE_{max} の差の平均値はアバトロンボパグを単独投与したときとイトラコナゾールを併用投与したときで統計学的に有意ではなかった。

(3) パートC

平均 E_{max} はアバトロンボパグを単独投与したとき 314×10^9/L、リファンピシンを併用投与したとき 307×10^9/L で、TE_{max} の中央値はそれぞれ 180 及び 144 時間であった。平均 ΔE_{max} はアバトロンボパグを単独投与したとき 64.8×10^9/L、リファンピシンを併用投与したとき 55.7×10^9/L で、平均 $AUEC_{(0\text{-}28d)}$はアバトロンボパグを単独投与したとき 15300 h· 10^9/L、リファンピシンを併用投与したとき 3460 h· 10^9/L であった。

アバトロンボパグを単独投与したときとリファンピシンを併用投与したときで E_{max} 及び ΔE_{max} に有意な変化はなかったものの、血小板数がより速やかに回復したため $AUEC_{(0\text{-}28d)}$が低下した。

2.7.6.13.3.4 ファーマコゲノミクス

フルコナゾール、イトラコナゾール又はリファンピシンの併用下及び非併用下で、アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態及び薬力学に及ぼす CYP2C9 及び CYP3A5 の遺伝子型の影響を評価した。アバトロンボパグを単独で投与したときのアバトロンボパグの薬物動態に対して CYP2C9 及び CYP3A5 の遺伝子型は影響しないと考えられた。CYP3A5 については、遺伝子型と相互作用の程度に関連がないと考えられた。CYP2C9 については、本試験の対象集団で poor metabolizer が限られていたため、遺伝子型によるアバトロンボパグの薬物動態及び相互作用の程度への影響を評価することはできなかった。

2.7.6.13.3.5 安全性

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.13-4 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.13-5 に示す。

(1) パートA

本試験のパート A で有害事象が 3 名（18.8%）に発現した。アバトロンボパグ単独投与後に軽度の有害事象が 1 名（6.3%）に、アバトロンボパグとフルコナゾールの併用投与後に軽度の有害事象が 2 名（12.5%）にそれぞれ発現した。また、フルコナゾールの単独投与後に中等度の有害事象が 1 名（6.3%）に発現した。重度の有害事象は発現せず、いずれの有害事象も投与との関連なしと判断された。重篤と判断された有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。投与期 1 のアバトロンボパグの単独投与後に、筋骨格系胸痛が 1 名（6.3%）に発現し、治験担当医師はこれを臨床的に意味があると判断した。当該有害事象の重症度は軽度で、治験薬と関連なしと判断された。

(2) パートB

本試験のパート B で有害事象が 6 名（37.5%）に発現した。アバトロンボパグの単独投与後に軽度の有害事象が 3 名（18.8%）に、中等度の有害事象が 1 名（6.3%）にそれぞれ発現した。

また、アバトロンボパグとイトラコナゾールの併用投与後に軽度の有害事象が 3 名（23.1%）に発現した。重度の有害事象は発現しなかった。因果関係に関しては、治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した有害事象が 2 名(12.5%)に、治験薬と関連なしの有害事象が 5 名(31.3%)に発現した。重篤と判断された有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。

(3)　パート C

本試験のパート C で有害事象が 9 名（56.3%）に発現した。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。因果関係に関しては、治験薬と関連ありと治験担当医師が判断した有害事象が 2 名（12.5%）に、治験薬と関連なしの有害事象が 9 名（56.3%）に発現した。重篤と判断された有害事象及び試験の中止に至った有害事象は認められなかった。試験終了時の臨床評価で、1 名にクレアチンキナーゼ上昇及び好中球減少症が認められた。基準値範囲外の臨床検査値を治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した。

表 2.7.6.13-4 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

パート A：

MedDRA 器官別大分類／基本語	投与期 1 アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=16) n (%)	投与期 2 Day 1～6 フルコナゾール 400 mg 単独投与 (N=16) n (%)	投与期 2 Day 7～34 フルコナゾール 400 mg + アバトロンボパグ 20 mg (N=16) n (%)	全体 (N=16) n (%)
有害事象発現被験者数	1 (6.3)	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (18.8)
胃腸障害	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
口唇乾燥	0	0	2 (12.5)	2 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (6.3)	1 (6.3)	0	2 (12.5)
背部痛	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
筋骨格系胸痛	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)

パート B：

MedDRA 器官別大分類／基本語	投与期 1 アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=16) n (%)	投与期 2 Day 1～6 イトラコナゾール 200 mg 単独投与 (N=13) n (%)	投与期 2 Day 7～34 イトラコナゾール 200 mg + アバトロンボパグ 20 mg (N=13) n (%)	全体 (N=16) n (%)
有害事象発現被験者数	4 (25.0)	0	3 (23.1)	6 (37.5)
胃腸障害	0	0	2 (15.4)	2 (12.5)
消化不良	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
口唇乾燥	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
悪心	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0	1 (7.7)	1 (6.3)
疲労	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
口渇	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
ウイルス感染	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
節足動物咬傷	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
皮膚擦過傷	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
神経系障害	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
傾眠	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)

表 2.7.6.13-4 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

パートＣ：

MedDRA 器官別大分類／基本語	投与期 1 アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=16) n (%)	投与期 2 Day 1～6 リファンピシン 600 mg 単独投与 (N=14) n (%)	投与期 2 Day 7～34 リファンピシン 600 mg + アバトロンボパグ 20 mg (N=14) n (%)	全体 (N=16) n (%)
有害事象発現被験者数	5 (31.3)	2 (14.3)	6 (42.9)	9 (56.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
好中球減少症	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
胃腸障害	0	2 (14.3)	1 (7.1)	2 (12.5)
腹痛	0	1 (7.1)	0	1 (6.3)
下痢	0	1 (7.1)	0	1 (6.3)
悪心	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (7.1)	0	1 (6.3)
ウイルス性上気道感染	0	1 (7.1)	0	1 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	0	2 (14.3)	3 (18.8)
頭部損傷	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
裂傷	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
皮膚擦過傷	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
臨床検査	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
神経系障害	4 (25.0)	0	2 (14.3)	5 (31.3)
浮動性めまい	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
錯感覚	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
失神寸前の状態	1 (6.3)	0	1 (7.1)	1 (6.3)
傾眠	2 (12.5)	0	0	2 (12.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	0	1 (7.1)	2 (12.5)
そう痒症	0	0	1 (7.1)	1 (6.3)
皮膚刺激	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)

MedDRA ver.19.0

Source: Module 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 14.3.1.3.1, Table 14.3.1.3.2, Table 14.3.1.3.3

表 2.7.6.13-5　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

パート A：発現なし

パート B：

MedDRA 器官別大分類／基本語	投与期 1 アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=16) n (%)	投与期 2 Day 1～6 イトラコナゾール 200 mg 単独投与 (N=13) n (%)	投与期 2 Day 7～34 イトラコナゾール 200 mg + アバトロンボパグ 20 mg (N=13) n (%)	全体 (N=16) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	1 (6.3)	0	2 (15.4)	2 (12.5)
胃腸障害	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
悪心	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (6.3)	0	1 (7.7)	1 (6.3)
疲労	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
口渇	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
神経系障害	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)
傾眠	0	0	1 (7.7)	1 (6.3)

パート C：

MedDRA 器官別大分類／基本語	投与期 1 アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=16) n (%)	投与期 2 Day 1～6 リファンピシン 600 mg 単独投与 (N=14) n (%)	投与期 2 Day 7～34 リファンピシン 600 mg + アバトロンボパグ 20 mg (N=14) n (%)	全体 (N=16) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	1 (6.3)	2 (14.3)	0	2 (12.5)
胃腸障害	0	2 (14.3)	0	2 (12.5)
腹痛	0	1 (7.1)	0	1 (6.3)
下痢	0	1 (7.1)	0	1 (6.3)
神経系障害	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)
傾眠	1 (6.3)	0	0	1 (6.3)

MedDRA ver.19.0

Source: Module 5.3.3.4-2, Study 019 CSR, Table 14.3.1.5.1, Table 14.3.1.5.2, Table 14.3.1.5.3

2.7.6.13.4 結論

(1) パートA

- CYP3A 及び CYP2C9 の中程度の二重阻害薬であるフルコナゾール定常状態の併用下でアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したとき、アバトロンボパグの $AUC_{(0\text{-}inf)}$が約 2.2 倍増大し、中程度の薬物相互作用が認められた。このとき、C_{max} は 17%の増大にとどまり、影響の程度は小さかった。
- 薬物動態学的相互作用に比べて、血小板の反応に対する相互作用の影響は小さかった。
- フルコナゾールの併用下及び非併用下でのアバトロンボパグの単回投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。

(2) パートB

- CYP3A の強い阻害薬であるイトラコナゾール定常状態の併用下でアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したとき、アバトロンボパグの $AUC_{(0\text{-}inf)}$が約 1.4 倍増大し、軽度の薬物相互作用が認められた。しかし、アバトロンボパグの C_{max} に対する有意な影響は認められなかった。
- 薬物動態の軽度の相互作用と異なり、アバトロンボパグの薬力学に対するイトラコナゾールの影響は認められなかった。したがって、アバトロンボパグを CYP3A の強い阻害薬と併用する場合でも、アバトロンボパグの用量調整は必要ないと考えられた。
- イトラコナゾールの併用下及び非併用下でのアバトロンボパグの単回投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。

(3) パートC

- CYP3A の強い誘導薬で CYP2C9 の中程度の誘導薬であるリファンピシン定常状態の併用下でアバトロンボパグ 20 mg を単回投与したとき、アバトロンボパグの $AUC_{(0\text{-}inf)}$が約 0.5 倍に減少した一方で C_{max} に対する影響はなく、軽度～中程度の薬物相互作用が認められた。
- フルコナゾール（パート A）及びイトラコナゾール（パート B）との相互作用の結果を考え合わせると、リファンピシンで認められた軽度～中程度の相互作用は CYP3A の誘導ではなく主に CYP2C9 の誘導によると考えられた。
- 薬物動態学的相互作用と異なり、アバトロンボパグを単回投与したときの血小板の反応に対する相互作用の影響は小さかった。リファンピシンの併用下では、血小板数の最大増加量に変化を与えることなく、血小板の反応は速やかに回復した。
- リファンピシンとの薬物動態的及び薬力学的相互作用の結果から、CYP3A 誘導薬を併用するとき、アバトロンボパグの用量調整は必要ないことが示された。リファンピシンの併用下及び非併用下でのアバトロンボパグの単回投与は概ね安全であり、忍容性も良好であった。

(4)　ファーマコゲノミクス

- アバトロンボパグを単独で投与したときのアバトロンボパグの薬物動態に対して CYP2C9 及び CYP3A5 の遺伝子型は影響しないことが示唆された。
- CYP3A5 について、遺伝子型と相互作用の程度に関連がないことが示唆された。
- CYP2C9 について、本試験の対象集団で poor metabolizer が限られていたため、遺伝子型によるアバトロンボパグの薬物動態及び相互作用の程度への影響を評価することはできなかった。

2.7.6.14　薬物相互作用試験（ベラパミル及びシクロスポリン）（008 試験）

添付資料 5.3.3.4-1

2.7.6.14.1　試験の標題

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

2.7.6.14.2　試験方法

2.7.6.14.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（E5501）を単回投与したときの薬物動態に及ぼすアバトロンボパグとベラパミルの併用投与の影響を評価する。
- アバトロンボパグを単回投与したときの薬物動態に及ぼすアバトロンボパグとシクロスポリンの併用投与の影響を評価する。

副次目的

- アバトロンボパグを単回投与したときの薬力学的作用に及ぼすアバトロンボパグとベラパミルの併用投与の影響を評価する。
- アバトロンボパグを単回投与したときの薬力学的作用に及ぼすアバトロンボパグとシクロスポリンの併用投与の影響を評価する。
- アバトロンボパグを単独、又はシクロスポリン若しくはベラパミルとの併用で単回投与したときの安全性及び忍容性を評価する。
- P-糖蛋白質（P-gp）の遺伝子多型がアバトロンボパグの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

2.7.6.14.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.14.2.3　試験方法

本試験は、アバトロンボパグを単独、又はベラパミル若しくはシクロスポリンとの併用で経口投与したときのアバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用を評価する、単施設、非盲検、シングルシークエンス、4 投与期試験である。アバトロンボパグの単独投与期は繰り返し実施した。また、アバトロンボパグの各投与には 28 日以上の休薬期間を置いた。

本試験は、投与前期間と投与期間の 2 つの期間から成る。投与前期間は、スクリーニング期とベースライン期 1（アバトロンボパグの初回経口投与のベースライン）で構成した。また、投与期間には、投与期 1（アバトロンボパグの初回経口投与）、投与期 2（ベラパミルと 2 回目アバトロンボパグの併用経口投与）、投与期 3（3 回目アバトロンボパグの経口投与）及び投与

期4(シクロスポリンと4回目アバトロンボパグの併用経口投与)の4つの投与期が含まれた。投与期 3 の後に、アバトロンボパグとベラパミルの安全性及び薬物動態学的相互作用を評価するため中間解析を行った。安全性に懸念がなく、薬物動態学的相互作用が認められた場合は、試験を継続し投与期4を実施した。一方、アバトロンボパグとベラパミルの間に薬物動態学的相互作用が認められなかった場合には、試験は投与期3の後で終了し、被験者は追跡調査 Visit の手順に移行することとした。

各投与期で計画した間隔で、アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用の評価のため、被験者から経時的に採血した。また、ベラパミル濃度（投与期2の Day 7）及びシクロスポリン濃度（投与期4の Day 1）を確認するため、採血した。

血小板数が 400×10^9/L を超えた被験者に対しては、治験担当医師の判断により、低用量アスピリンの投与を可能とした。試験期間中に血小板数が 600×10^9/L を超えた被験者は試験を中止することとした。試験を終了又は早期に中止した被験者では、追跡調査／中止時 Visit で規定した評価を実施した。

2.7.6.14.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が18歳以上55歳以下の健康な成人男女で、スクリーニング期及びベースライン期1の BMI が 18.0 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者
- 各ベースライン期の血小板数が 120×10^9/L～300×10^9/L の範囲にある者
- 健康被験者についてのその他の標準的な基準に合致する者
- 妊娠可能な女性では、試験の投与期間中、エストロゲンをベースにしたホルモン避妊薬以外の、効果的な避妊法を使用することに同意する者

2.7.6.14.2.5　治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩 20 mg 経口錠

併用薬：ベラパミル 240 mg 経口錠及びシクロスポリン 400 mg 経口カプセル

投与量・投与方法：

- 投与期1及び3：Day 1 にアバトロンボパグ 20 mg（20 mg 錠 1 錠）を単独で単回経口投与
- 投与期2：ベラパミル 240 mg（240 mg 錠 1 錠）を 1 日 1 回 11 日間反復経口投与し（Day 1～Day 11）、Day 7 にアバトロンボパグ 20 mg（20 mg 錠 1 錠）をベラパミルとの併用で単回経口投与
- 投与期4：Day 1 にシクロスポリン 400 mg（400 mg カプセル 1 カプセル）及びアバトロンボパグ 20 mg（20 mg 錠 1 錠）を併用で単回経口投与

投与期間：被験者当たりの試験期間は約5ヵ月であった。

2.7.6.14.2.6　評価方法

(1)　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度から、以下の薬物動態パラメータを求めた。

- C_{max}：各投与期の最高血漿中濃度
- t_{max}：各投与期の最高血漿中濃度到達時間
- $AUC_{(0-t)}$：各投与期の 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
- $AUC_{(0-inf)}$：各投与期の 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
- $t_{1/2}$：終末相消失半減期
- CL/F：各投与期の見かけのクリアランス（用量／$AUC_{(0-inf)}$から算出）
- Vz/F：各投与期の見かけの分布容積［用量／($\lambda z \cdot AUC_{(0-inf)}$) から算出、ここで λz は終末相消失速度定数を示す］

ベラパミルの血漿中濃度及びシクロスポリンの全血中濃度は、曝露量を確認するため、特定の時点で測定した。

(2)　薬力学

ベースライン期、投与期 1、3 及び 4 の Day 1 の投与前～Day 28 まで、並びに投与期 2 の Day 7 の投与前～Day 34 までに得られた血小板数から、以下の薬力学パラメータを求めた。

- E_{max}：アバトロンボパグ投与（投与期 1、3 及び 4 では Day 1、投与期 2 では Day 7）後の最大血小板数
- TE_{max}：アバトロンボパグ投与（投与期 1、3 及び 4 では Day 1、投与期 2 では Day 7）後の最大血小板数到達時間
- $AUEC_{(0-28d)}$：アバトロンボパグの投与（投与期 1、3 及び 4 では Day 1、投与期 2 では Day 7）から投与 28 日後までの血小板数に対する効果曲線下面積
- ΔPC：アバトロンボパグ投与（投与期 1、3 及び 4 では Day 1、投与期 2 では Day 7）後の各時点での血小板数のベースライン（投与期 1 の Day 1 の投与前）からの変化量及び変化率

ベースラインからの変化量を求めるため、投与期 1、3 及び 4 ではベースラインでの血小板数及びアバトロンボパグ投与前の血小板数の平均値を、投与期 2 ではアバトロンボパグ投与前の血小板数を用いることとした。また、投与期 3 又は 4 で持ち越し効果が認められた場合、変化量を算出するためのベースラインとして投与期 1 のベースラインを用いることとした。しかし、その後、解析計画を変更して、全ての解析で、投与期 1 のアバトロンボパグ投与前の測定値を各投与期のベースラインとして用いた。

(3)　ファーマコゲノミクス

アバトロンボパグを単独、又はベラパミル若しくはシクロスポリンとの併用で投与したときの薬物動態に及ぼす P-gp の遺伝子多型（ABCB1）の影響について検討した。

(4)　安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象のモニタリングと記録、血小板数の定期的なモニタリング、バイタルサインの定期的な測定、12 誘導心電図、臨床検査値［血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、血清検査（ヒト免疫不全ウイルス並びに B 型及び C 型肝炎）、血清妊娠検査及び尿中薬物検査］により安全性を評価した。スクリーニング期及び追跡調査／中止時 Visit で身体所見を、各ベースライン期で簡易な身体所見をそれぞれ実施した。

2.7.6.14.2.7　目標被験者数

試験からの脱落を考慮して、36 名以上の健康な成人男女に投与する計画とした。

2.7.6.14.2.8　解析方法

(1)　解析対象集団

登録被験者集団：同意が得られた被験者集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団：アバトロンボパグの薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬物動態データが得られた被験者集団

薬力学解析対象集団：アバトロンボパグの薬力学パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な薬力学データが得られた被験者集団

(2)　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度の解析にはノンコンパートメント法を用いた。個々のアバトロンボパグの血漿中濃度の一覧の作成には安全性解析対象集団を、アバトロンボパグの血漿中濃度の要約、並びに薬物動態パラメータの要約及び一覧の作成には薬物動態解析対象集団を用いた。

主要な薬物動態パラメータであるアバトロンボパグの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$について、アバトロンボパグを単独で単回投与したとき（対照投与、投与期 1 及び 3 の両方の Day 1）とベラパミルとの併用でアバトロンボパグを単回投与したとき（試験投与、投与期 2 の Day 7）、又はシクロスポリンとの併用でアバトロンボパグを単回投与したとき（試験投与、投与期 4 の Day 1）を比較した。比較には、投与を固定効果、被験者を変量効果とし、対数変換値に対して線形混合効果モデルを用いた。各薬物動態パラメータの解析には、投与期 1 及び 3 の両方、並びに併用投与期の少なくとも 1 つ以上の投与期（投与期 2 及び／又は 4）で、パラメータを求めることができる十分なデータが得られた被験者のみを含めた。上記のモデルに基づき、推定値を逆変換して、$AUC_{(0\text{-}inf)}$の幾何平均値の比（試験投与／対照投与）の両側 90%信頼区間（CI）を求めた。逆変換した点推定値［最小 2 乗幾何平均値の比（試験投与／対照投与）］が 0.80～1.25 の範囲内にあり、さらに 90% CI が許容範囲内に含まれた場合、アバトロンボパグ単回投

与時の吸収量､吸収速度及び消失にベラパミル又はシクロスポリンの併用は影響を及ぼさないと結論した。

ベラパミル及びシクロスポリンの全身曝露量を確認するため血液検体を 1 回採取し、薬物が検出されなかった被験者を再検討して、場合によっては解析から除外した。

(3) 薬力学

薬力学データの要約には薬力学解析対象集団を用いた｡血小板数のベースラインからの変化量を示す薬力学パラメータである、$AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} について、線形混合効果モデルを用いて、アバトロンボパグを単独で単回投与したとき（対照投与、投与期 1 及び 3 の Day 1）とベラパミルとの併用投与したとき（試験投与、投与期 2 の Day 7）及びシクロスポリンと併用投与したとき（試験投与、投与期 4 の Day 1）を比較した。

(4) ファーマコゲノミクス

アバトロンボパグ単独､又はベラパミル若しくはシクロスポリンとの併用で投与したときのアバトロンボパグの薬物動態に及ぼす P-gp の遺伝子多型（ABCB1）の影響を検討し、吸収、分布、代謝及び排泄、又は有害事象の発現に対する遺伝子変異の役割を調べるため、DNA 検体を用いた。

(5) 安全性

安全性の評価には安全性解析対象集団を用いた。アバトロンボパグの単独投与では、2 回の安全性データを併合した。安全性の解析全体で、投与群を 1) アバトロンボパグ単独、2) アバトロンボパグとベラパミルの併用、3) アバトロンボパグとシクロスポリンの併用として定義した。

有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図について安全性評価をした。全ての安全性データを一覧に示した。アバトロンボパグ単独投与は、単回投与の曝露数、すなわち投与期 1 及び投与期 3 でアバトロンボパグが投与された被験者数の合計を分母とした。

(6) 中間解析

投与期 3 の終了後に、投与期 4 の投与に進むべきか否かを判断するため、薬物動態及び安全性データについて中間解析を行った。主要な薬物動態パラメータであるアバトロンボパグの C_{max}、$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$について、アバトロンボパグを単独で単回投与したとき（対照投与、投与期 1 及び 3 の Day 1）とベラパミルと併用投与したとき（試験投与、投与期 2 の Day 7）を比較した。安全性に懸念がなく、薬物動態学的相互作用が認められたため、試験を継続し投与期 4 を実施した。

2.7.6.14.2.9 試験実施期間

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月

2.7.6.14.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.14.3　結果

2.7.6.14.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

本試験は、米国内の単施設で、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した。36 名が投与期 1 を完了し（すなわち、治験薬が 1 回以上投与された）、このうち 22 名（61.1%）が 4 つの投与期の全てを完了した。中止した被験者の中止理由の多く（14 名中 9 名）は、各ベースライン期で血小板数が高値を示したことによるものであった（投与期 2 で 7 名、投与期 3 で 1 名及び投与期 4 で 1 名）。その他の中止理由は、同意の撤回が 2 名、アルコール又は薬物検査の陽性が 1 名、来院なしが 1 名、及びヘモグロビンの基準値下限未満が 1 名であった。被験者の多くは白人（97.2%）［大多数がヒスパニック又はラテン系民族（83.3%）］であり、男性の割合は 55.6%であった。年齢の中央値は 40 歳（範囲：18～55 歳）であった。

2.7.6.14.3.2　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度は、4 つの投与期全ての最終検体採取時間（投与 96 時間後）まで定量可能であった。全体の血漿中薬物濃度推移の特徴として、比較的緩やかな吸収と単相性の消失を示した。

アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.14-1 に示す。また、アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータについて、アバトロンボパグの単独投与とベラパミル又はシクロスポリンとの併用投与を比較した結果を表 2.7.6.14-2（C_{max}、$AUC_{(0\text{-}inf)}$及び $AUC_{(0\text{-}t)}$）及び表 2.7.6.14-3（$t_{1/2}$）に示す。

ベラパミルを併用投与したとき（投与期 2）、アバトロンボパグはより高い血漿中濃度を示した。一方、シクロスポリンを併用投与したとき（投与期 4）には、アバトロンボパグの C_{max} はわずかに低かった。また、シクロスポリンを併用投与したときの AUC は、アバトロンボパグを単独投与したときに対して生物学的同等性の判定基準を満たした。

アバトロンボパグに対する全身曝露量の個体内変動は大きく、C_{max} が 63%及び AUC（$AUC_{(0\text{-}t)}$及び $AUC_{(0\text{-}inf)}$の両者）が 68%であった。これらの結果は、アバトロンボパグを空腹時投与した別の試験の結果と同程度であった。

解析した全ての被験者で、ベラパミル及びシクロスポリンの血漿中濃度は検出可能であり、平均濃度（標準偏差）はそれぞれ 311（127）及び 1450（363）ng/mL であった［注：ベラパミル検体が採取されなかった被験者 1 名（被験者識別コード[redacted]）は、アバトロンボパグの単独投与とアバトロンボパグとベラパミルの併用投与の比較から除外した］。シクロスポリンの濃度は、P-gp との相互作用の程度を確認するうえで有効であることが知られている範囲内（1000～5000 ng/mL）にあった。また、達成されたレベルは、成人での免疫性血小板減少性紫斑病の二次治療に推奨されるレベル（100～200 ng/mL）より高かった。

表 2.7.6.14-1 アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約

Pharmacokinetic parameter	Avatrombopag 20 mg Alone			Avatrombopag 20 mg in Combination	
	TP 1 (N=36)	TP 3 (N=25)	TPs 1 and 3 Combined [a] (N=61)	Verapamil 240 mg (N=27)	CsA 400 mg (N=22)
$AUC_{(0-t)}$ (ng· h/mL) [b]	2240 (90.9)	2650 (64.8)	2400 (80.4)	3810 (77.9)	2120 (52.8)
$AUC_{(0-inf)}$ (ng· h/mL) [b]	2330 (90.2)	2740 (64.8)	2490 (79.9)	4080 (78.9)	2220 (53.3)
C_{max} (ng mL) [b]	87.4 (86.0)	113 (61.0)	97.0 (77.0)	126 (75.9)	69.8 (46.2)
t_{max} (h) [c]	5.99 (4.00, 8.02)	6.00 (4.00, 7.00)	6.00 (4.00, 8.02)	6.00 (3.07, 12.00)	7.50 (4.98, 24.00)
$t_{1//2}$ (h) [d]	18.4 (3.81)	17.9 (2.51)	18.2 (3.32)	23.3 (3.78)	19.4 (3.06)
CL/F (L/h) [b]	8.57 (90.2)	7.31 (64.9)	8.03 (79.9)	4.90 (78.9)	8.99 (53.3)
Vz/F (L) [b]	223 (81.4)	187 (61.0)	207 (73.4)	163 (71.5)	248 (43.2)

Last sampling time point was 96 hours after administration.

$AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity for each treatment period; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last quantifiable concentration for each treatment period; CL/F=apparent oral clearance for each treatment period; C_{max}=maximum observed plasma concentration for each treatment period; CsA=cyclosporine; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=plasma half-life following dosing; t_{max}=time at which plasma C_{max} occurred for each treatment period; TP=Treatment Period; Vz/F=apparent volume of distribution for each treatment period.

a) Combined was all subjects from Treatment Periods 1 and 3.
b) Geometric mean (%CV)
c) Median (range)
d) Mean (SD)

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 8

表 2.7.6.14-2　アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max}、$AUC_{(0-inf)}$及び $AUC_{(0-t)}$）についての単独投与と併用投与の比較

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		Geometric LS Mean		Geometric LS Mean Ratio (90% CI)	Reference Scaled Acceptance Limits
		Test	Reference	Test	Reference		
Avatrombopag + verapamil: avatrombopag	C_{max} (ng/mL)	24	48	133.10	105.48	1.26 (0.96, 1.66)	0.60, 1.66
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng· h/mL)	24	48	4328.53	2690.24	1.61 (1.21, 2.15)	0.58, 1.73
	$AUC_{(0-t)}$ (ng· h/mL)	24	48	4029.45	2599.05	1.55 (1.16. 2.06)	0.58, 1.73
Avatrombopag + CsA: avatrombopag	C_{max} (ng/mL)	22	48	69.80	105.48	0.66 (0.54, 0.82)	0.60, 1.66
	$AUC_{(0-inf)}$ (ng· h/mL)	22	48	2222.93	2690.24	0.83 (0.65, 1.04)	0.58, 1.73
	$AUC_{(0-t)}$ (ng· h/mL)	22	48	2122.83	2599.05	0.82 (0.65, 1.03)	0.58, 1.73

Log-transformed pharmacokinetic parameters were fitted using a mixed effect model, with treatment as a fixed effect and subject as a repeated random effect.

Treatment means, ratio of treatment means, and 90% CIs were presented on the back-transformed data.

$AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to time extrapolated to infinity for each treatment period; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration versus time curve from time = 0 to the last quantifiable concentration for each treatment period; CI=confidence interval; C_{max}=maximum observed plasma concentration for each treatment period; CsA=cyclosporine; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects.

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 9

表 2.7.6.14-3　アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータ（$t_{1/2}$）についての単独投与と併用投与の比較

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		LS Mean		LS Mean Difference (90% CI)	P-value
		Test	Reference	Test	Reference		
Avatrombopag + verapamil: avatrombopag	$t_{1/2}$ (h)	24	48	24	18	5.44 (3.65, 7.23)	<0.0001
Avatrombopag + CsA: avatrombopag	$t_{1/2}$ (h)	22	48	19	18	1.25 (-0.31, 2.81)	0.1126

Statistical analyses were performed on untransformed data values using a mixed effect model, with treatment as a fixed effect and subject as a repeated random effect.

Treatment means, difference of treatment means, and 90% CIs were presented on the untransformed data.

CI=confidence interval; CsA=cyclosporine; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects; $t_{1/2}$=plasma half-life following dosing.

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 10

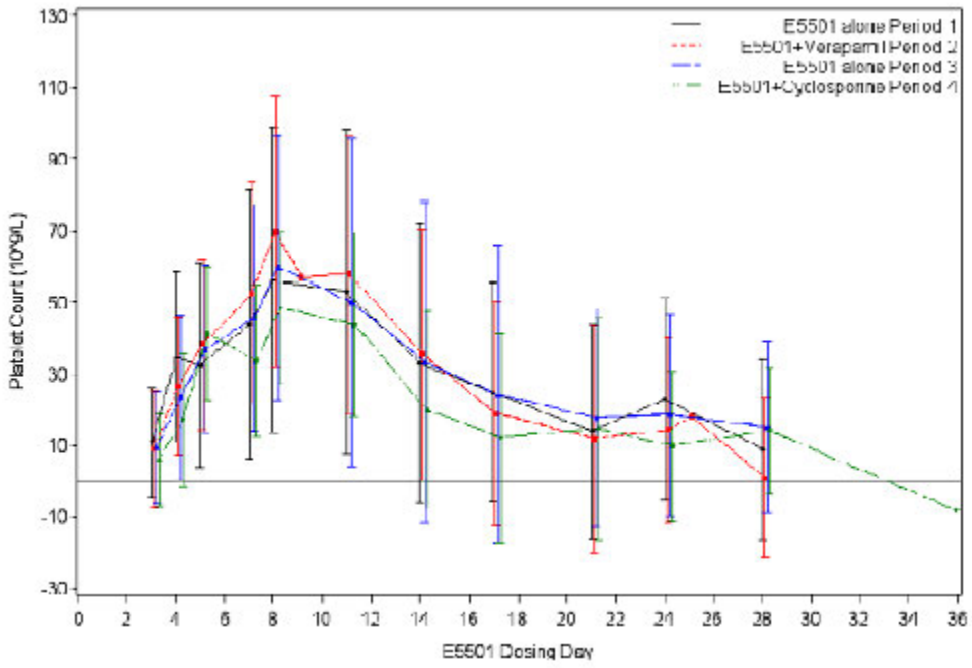
2.7.6.14.3.3　薬力学

血小板数のベースラインからの平均変化量（標準偏差）の推移を投与別に図 2.7.6.14-1 に示す。また、アバトロンボパグの薬力学パラメータの要約を表 2.7.6.14-4 に、アバトロンボパグ

20 mg を単回投与したときの薬力学パラメータについて、単独投与とベラパミル又はシクロスポリンとの併用投与とで比較した結果を表 2.7.6.14-5 に示す。

主要な薬力学パラメータとした $AUEC_{(0\text{-}28d)}$及び E_{max} は薬物動態パラメータの変化と同様の傾向を示したものの、その差は薬物動態パラメータの差ほど大きくなかった。アバトロンボパグとベラパミルとの併用投与では、$AUEC_{(0\text{-}28d)}$に 25%、E_{max} に 6%の増加が認められ、E_{max} の増加量は 17.7×10^9/L であった。アバトロンボパグの単独投与とシクロスポリン併用投与とでは薬力学的作用は同程度であった。すなわち、アバトロンボパグとシクロスポリンの併用投与では、$AUEC_{(0\text{-}28d)}$が 11%減少し、E_{max} の増加は 1%未満であった。TE_{max} の平均値は全ての投与で Day 8（アバトロンボパグ投与の 7 日後）であり、そのときの血小板数は基準値の範囲内であった（162×10^9/L～399×10^9/L）。

図 2.7.6.14-1　投与別の血小板数のベースラインからの平均変化量（標準偏差）推移



Avatrombopag alone Treatment Period 1, N=36; avatrombopag alone Treatment Period 3, N=25; avatrombopag + verapamil, N=27; avatrombopag + CsA, N=22
The pre-avatrombopag platelet counts from Treatment Period 1 were used as Baseline.
CsA=cyclosporine; E5501=avatrombopag; N=number of subjects.

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Figure 6

表 2.7.6.14-4 アバトロンボパグの薬力学パラメータの要約

Parameter		Avatrombopag 20 mg Alone			Avatrombopag 20 mg in Combination	
		TP 1 (N=36)	TP 3 (N=25)	TPs 1 and 3 Combined [a] (N=61)	Verapamil 240 mg (N=27)	CsA 400 mg (N=22)
$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ ($h \cdot \times 10^9/L$)	Mean (SD)	18500 (162)	16000 (149)	17500 (156)	19800 (153)	14500 (105)
	%CV	87.8	92.9	89.4	77.2	72.6
E_{max} ($\times 10^9/L$)	Mean (SD)	318 (62.0)	298 (50.0)	310 (57.8)	316 (50.8)	293 (40.1)
	%CV	19.5	16.8	18.7	16.1	13.7
TE_{max} (h)	Median	168	168	168	168	168
	Range	0, 552	48, 552	0, 552	96, 552	96, 480

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$=area under the effect curve for platelet count following avatrombopag dosing through 28 days after dosing; CsA=cyclosporine; %CV=% coefficient of variation; E_{max}=maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing; N=number of subjects; SD=standard deviation; TE_{max}=observed time of maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing; TP=Treatment Period.

%CV=SD/mean*100

a) Combined was all subjects from Treatment Periods 1 and 3.

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 11

表 2.7.6.14-5 アバトロンボパグ 20 mg を単回投与したときの薬力学パラメータについての単独投与と併用投与の比較

Treatment Contrast (Test:Reference)	Parameter	N		LS Mean		LS Mean Difference (95% CI)
		Test	Reference	Test	Reference	
Avatrombopag + verapamil: avatrombopag	$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ ($h \cdot \times 10^9/L$)	24	48	20348.2	16274.2	4074.0 (-3505.3, 11653.3)
	E_{max} ($\times 10^9/L$)	24	48	309.5	291.8	17.7 (-1.2, 36.6)
Avatrombopag + CsA: avatrombopag	$AUEC_{(0\text{-}28d)}$ ($h \cdot \times 10^9/L$)	22	48	14564.5	16274.2	-1709.6 (-7492.5, 4073.3)
	E_{max} ($\times 10^9/L$)	22	48	292.5	291.8	0.7 (-13.0, 14.3)

Statistical analyses were performed on untransformed data due to the presence of negative values using a mixed effect model, with treatment as a fixed effect and subject as a repeated random effect.

Treatment means, difference of treatment means, and 95% CIs were presented on the untransformed data.

$AUEC_{(0\text{-}28d)}$=area under the effect curve for platelet count following avatrombopag dosing through 28 days after dosing; CI=confidence interval; CsA=cyclosporine, E_{max}=maximum increase in platelet counts following avatrombopag dosing; LS Mean=least squares mean; N=number of subjects.

Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 12

2.7.6.14.3.4 ファーマコゲノミクス

ABCB1 遺伝子の 7 種類の DNA 配列変異体の遺伝子型を判定することにより P-gp の遺伝的変異を評価した。アバトロンボパグの薬物動態パラメータと遺伝子変異に意味のある関連は認められなかった。

2.7.6.14.3.5 安全性

36 名全てにアバトロンボパグを 1 回以上投与し、このうち 28 名にベラパミルとの併用で、22 名にシクロスポリンとの併用でアバトロンボパグを投与した。

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.14-6 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.14-7 に示す。

有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ単独投与で 47.5%、ベラパミルとの併用で 32.1%及びシクロスポリンとの併用で 68.2%であった。全体で、最も多くみられた有害事象は頭痛（アバトロンボパグ単独投与で 16.4%、ベラパミルとの併用で 3.6%及びシクロスポリンとの併用で 4.5%）及び便秘（それぞれ 13.1%、3.6%及び 0%）であった。アバトロンボパグとシクロスポリンの併用投与では、アバトロンボパグの単独投与（1.6%）又はベラパミルとの併用投与（0%）に比べて、フラッシング（基本語：熱感）の発現割合（50.0%）が高かった。フラッシングはシクロスポリンの副作用として知られており、シクロスポリンと関連し、アバトロンボパグには関連しないと判断された。重症度が重度の有害事象は認められず、全ての有害事象は軽度又は中等度であり、その多くは軽度であった。

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、アバトロンボパグ単独投与で 26.2%、ベラパミルとの併用で 14.3%及びシクロスポリンとの併用で 22.7%であった。最もよくみられた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は頭痛で、発現割合はアバトロンボパグ単独投与で 9.8%、ベラパミルとの併用で 3.6%及びシクロスポリンとの併用で 4.5%であった。治験薬との因果関係が否定できない重度の有害事象は認められず、治験薬との因果関係が否定できない中等度の有害事象が 3 名で発現した。その他の治験薬との因果関係が否定できない有害事象の重症度は全て軽度であった。

死亡、重篤な有害事象及び試験の中止又は用量調整に至った有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータに対する臨床的に重要な影響は認められなかった。シクロスポリン 400 mg を単回投与後に腎毒性を示唆する臨床検査値の変化は認められなかった。アバトロンボパグとの併用でベラパミル 240 mg を反復投与したとき、心毒性に関連した有害事象、並びに心毒性を示唆する心電図パラメータ及びバイタルサインの変化は認められなかった。

アバトロンボパグの単独投与で 3 名（4.9%）及びベラパミルとの併用で 1 名（3.6%）に、軽度の有害事象として血小板数増加が発現した。当該事象はアバトロンボパグの薬力学的作用として予想されたものであり、全ての事象はアバトロンボパグと関連ありと判断された。各被験者で、治験実施計画書で許容されたアスピリンによる治療が行われ、その後に当該事象は消失した。

表 2.7.6.14-6 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=61) n (%)	アバトロンボパグ 20 mg + ベラパミル 240 mg (N=28) n (%)	アバトロンボパグ 20 mg + シクロスポリン 400 mg (N=22) n (%)
有害事象発現被験者数	29 (47.5)	9 (32.1)	15 (68.2)
胃腸障害	13 (21.3)	4 (14.3)	3 (13.6)
便秘	8 (13.1)	1 (3.6)	0
悪心	2 (3.3)	1 (3.6)	2 (9.1)
嘔吐	1 (1.6)	1 (3.6)	2 (9.1)
下痢	1 (1.6)	1 (3.6)	0
口内乾燥	2 (3.3)	0	0
消化不良	1 (1.6)	1 (3.6)	0
腹痛	0	0	1 (4.5)
下腹部痛	1 (1.6)	0	0
上腹部痛	0	0	1 (4.5)
嚥下障害	1 (1.6)	0	0
歯肉炎	0	1 (3.6)	0
歯痛	0	1 (3.6)	0
神経系障害	12 (19.7)	2 (7.1)	3 (13.6)
頭痛	10 (16.4)	1 (3.6)	1 (4.5)
浮動性めまい	0	2 (7.1)	0
感覚鈍麻	2 (3.3)	0	0
錯感覚	1 (1.6)	0	1 (4.5)
傾眠	0	0	2 (9.1)
灼熱感	0	0	1 (4.5)
体位性めまい	1 (1.6)	0	0
味覚異常	1 (1.6)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (4.9)	0	11 (50.0)
熱感	1 (1.6)	0	11 (50.0)
疲労	1 (1.6)	0	0
非心臓性胸痛	1 (1.6)	0	0
血管穿刺部位出血	1 (1.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	7 (11.5)	2 (7.1)	3 (13.6)
四肢痛	4 (6.6)	2 (7.1)	0
関節痛	1 (1.6)	0	1 (4.5)
背部痛	0	0	2 (9.1)
筋骨格痛	2 (3.3)	0	0
筋肉痛	2 (3.3)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (8.2)	2 (7.1)	3 (13.6)
咳嗽	1 (1.6)	1 (3.6)	2 (9.1)
口腔咽頭痛	2 (3.3)	2 (7.1)	0
鼻出血	1 (1.6)	0	1 (4.5)
鼻閉	1 (1.6)	0	1 (4.5)
咽頭浮腫	1 (1.6)	0	0
鼻漏	0	1 (3.6)	0
くしゃみ	0	1 (3.6)	0

表 2.7.6.14-6 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=61) n (%)	アバトロンボパグ 20 mg + ベラパミル 240 mg (N=28) n (%)	アバトロンボパグ 20 mg + シクロスポリン 400 mg (N=22) n (%)
臨床検査	5 (8.2)	1 (3.6)	1 (4.5)
血小板数増加	3 (4.9)	1 (3.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	0
血中トリグリセリド増加	1 (1.6)	0	0
体重増加	0	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	2 (3.3)	1 (3.6)	2 (9.1)
斑状出血	1 (1.6)	1 (3.6)	1 (4.5)
そう痒症	1 (1.6)	0	0
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (4.5)
丘疹性皮疹	1 (1.6)	0	0
眼障害	2 (3.3)	0	1 (4.5)
眼刺激	0	0	1 (4.5)
眼充血	1 (1.6)	0	0
霧視	1 (1.6)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.3)	1 (3.6)	0
節足動物咬傷	0	1 (3.6)	0
転倒	1 (1.6)	0	0
裂傷	1 (1.6)	0	0
感染症および寄生虫症	1 (1.6)	0	0
上気道感染	1 (1.6)	0	0
精神障害	1 (1.6)	0	0
不眠症	1 (1.6)	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (4.5)
着色尿	0	0	1 (4.5)
生殖系および乳房障害	0	1 (3.6)	0
月経困難症	0	1 (3.6)	0
血管障害	0	0	1 (4.5)
蒼白	0	0	1 (4.5)

MedDRA ver.15.0
Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.14-7 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ 20 mg 単独投与 (N=61) n (%)	アバトロンボパグ 20 mg + ベラパミル 240 mg (N=28) n (%)	アバトロンボパグ 20 mg + シクロスポリン 400 mg (N=22) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	16 (26.2)	4 (14.3)	5 (22.7)
胃腸障害	6 (9.8)	2 (7.1)	3 (13.6)
便秘	3 (4.9)	1 (3.6)	0
悪心	1 (1.6)	1 (3.6)	2 (9.1)
嘔吐	0	0	2 (9.1)
消化不良	1 (1.6)	0	0
腹痛	0	0	1 (4.5)
上腹部痛	0	0	1 (4.5)
嚥下障害	1 (1.6)	0	0
神経系障害	8 (13.1)	2 (7.1)	2 (9.1)
頭痛	6 (9.8)	1 (3.6)	1 (4.5)
浮動性めまい	0	2 (7.1)	0
感覚鈍麻	1 (1.6)	0	0
傾眠	0	0	2 (9.1)
体位性めまい	1 (1.6)	0	0
味覚異常	1 (1.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	0	1 (4.5)
四肢痛	1 (1.6)	0	0
背部痛	0	0	1 (4.5)
筋肉痛	1 (1.6)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (3.3)	0	1 (4.5)
咳嗽	0	0	1 (4.5)
鼻出血	1 (1.6)	0	0
咽頭浮腫	1 (1.6)	0	0
臨床検査	4 (6.6)	1 (3.6)	0
血小板数増加	3 (4.9)	1 (3.6)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.5)
アレルギー性そう痒症	0	0	1 (4.5)
眼障害	1 (1.6)	0	1 (4.5)
眼刺激	0	0	1 (4.5)
霧視	1 (1.6)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (3.6)	0
月経困難症	0	1 (3.6)	0

Related included the causality categories: Possibly Related, Probably Related & Missing
MedDRA ver.15.0
Source: Module 5.3.3.4-1, Study 008 CSR, Table 14.3.2.3

2.7.6.14.4 結論

- ベラパミルを併用投与したとき、アバトロンボパグの全身曝露量は61%増大した。ベラパミルによるアバトロンボパグの薬物動態へ影響は、C_{max}（26%増大）に比べてAUCの方が大きく、$t_{1/2}$も有意に約5.5時間延長した（P<0.0001）。このことから、相互作用は、吸収に対してではなく、主にクリアランスに対し影響することが示唆された。
- アバトロンボパグ20 mgと既知のP-gp阻害薬であるシクロスポリンを併用投与すると、アバトロンボパグのC_{max}は低下した。AUCはアバトロンボパグを単独投与したときに対して生物学的同等性の判定基準を満たし、$t_{1/2}$に有意な影響は認められなかった。
- ベラパミル又はシクロスポリンとアバトロンボパグを併用したときの薬力学パラメータは、薬物動態パラメータと同様の傾向を示したものの、薬力学パラメータの差の程度は薬物動態パラメータの差ほど大きくなかった。
- これらの結果から、アバトロンボパグはP-gpの基質であるものの、ベラパミルやシクロスポリンのような強い阻害薬によるアバトロンボパグの全身曝露量への影響は比較的小さいことが示唆された。特に、シクロスポリンをアバトロンボパグと併用投与したとき、シクロスポリンによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。
- アバトロンボパグとベラパミル又はシクロスポリンとの併用は安全で、良好な忍容性を示した。
- アバトロンボパグとの併用でベラパミル240 mgを反復投与したとき、心毒性に関連した有害事象、並びに心毒性を示唆する心電図パラメータ及びバイタルサインの変化は認められなかった。
- アバトロンボパグとの併用でシクロスポリンを高用量（400 mg）単回投与したとき、腎毒性に関連した有害事象、及び腎毒性を示唆する臨床検査値の変化は認められなかった。

2.7.6.15　Thorough QT 試験（001 試験）

添付資料 5.3.4.1-1

2.7.6.15.1　試験の標題

健康被験者を対象に、E5501 100 mg 単回経口投与の QTc 間隔への影響をモキシフロキサシン塩酸塩 400 mg 及びプラセボと比較する、単施設・ランダム化・二重盲検・3 投与クロスオーバー試験

2.7.6.15.2　試験方法

2.7.6.15.2.1　目的

主要目的

- アバトロンボパグ（E5501）　100 mg を単回経口投与したとき、心拍数で補正した QT（QTc）間隔に及ぼす影響を検討する。

副次目的

- 健康被験者におけるアバトロンボパグの安全性を評価する。
- アバトロンボパグの血漿中濃度と QTc 間隔の関係を評価する。

2.7.6.15.2.2　フェーズ

第 1 相

2.7.6.15.2.3　試験方法

本試験は、健康被験者を対象として、アバトロンボパグ 100 mg を単回経口投与したときの QTc 間隔に及ぼす影響をモキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボの経口投与と比較する、単施設、ランダム化、二重盲検、3 投与のクロスオーバー試験である。本試験は、ランダム化前期間及びランダム化期間の 2 つの期間から成る。ランダム化前期間はスクリーニング期及び 1 つのベースライン期が、ランダム化期間は 3 つの投与期及び 2 つのベースライン期で構成した。ランダム化前期間では、被験者を 6 つの投与順の 1 つにランダムに割り当てた。

心電図は 12 誘導心電図連続デジタル記録計を用いて電子的に記録した。心電図の評価を担当した中央解析機関のスタッフに対しては、全ての投与の盲検性を維持した。

被験者は投与の約 24 時間後に治験実施医療機関を退院し、薬物動態の追加の採血のため投与 96 時間後まで来院した。各投与の間には 7 日間の休薬期間を設定した。

2.7.6.15.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 標準的な管理基準に合致する健康な成人男女

2.7.6.15.2.5　治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ（20 mg 錠）

対照薬：モキシフロキサシン（400 mg 錠）及びアバトロンボパグのマッチング・プラセボ

投与量：

1） アバトロンボパグ：100 mg（20 mg 錠 5 錠）

2） モキシフロキサシン：400 mg（400 mg 錠 1 錠）

投与方法：単回経口投与

投与期間：1 日間

2.7.6.15.2.6 評価方法

(1) QTcB 及び QTcF の測定

治験実施計画書で規定した時点において、平均 QTc 値を用いて投与の影響を評価した。Bazzett 式により心拍数で補正した QT（QTcB）間隔及び Fridericia 式により心拍数で補正した QT（QTcF）間隔を、ホルター心電計を介して得た QT 間隔から算出した。

(2) 薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度を解析し、0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}t)}$）、0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{(0\text{-}inf)}$）、最高血漿中濃度（C_{max}）、最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び終末相消失半減期（$t_{1/2}$）を求めた。

(3) 薬力学

本試験の主要評価項目として、QTcF 間隔（ホルター心電計による評価）に及ぼすアバトロンボパグを 100 mg 単回経口投与したときの影響を評価した。

(4) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

各測定時点での個々の ΔΔQTcF（ベースラインからの変化量のアバトロンボパグ投与とプラセボ投与の差）を同時点のアバトロンボパグの血漿中濃度に対して散布図に示した。しかし、主要解析で QTcF 延長が認められなかったため、それ以上の PK/PD 解析は実施しなかった。

(5) 安全性

全ての有害事象のモニタリングと記録、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査値の定期的なモニタリング、12 誘導心電図及びバイタルサインの定期的な測定、並びに身体所見により安全性を評価した。

2.7.6.15.2.7 目標被験者数

47 名（登録時）

2.7.6.15.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

登録被験者集団：同意が得られた被験者集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が投与され、投与後に安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団

薬物動態解析対象集団 : 1 つ以上の投与期で、薬物動態パラメータを 1 つ以上求めることができる十分な血漿中濃度データが得られた被験者集団

薬力学解析対象集団：以下の条件を満たす被験者集団とした。

- 全ての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触していなかったこと（例外であることが文書化され、かつ治験責任医師により承認された場合を除く）
- 治験薬がスケジュールに従い投与されたこと
- プラセボ期及び 1 つ以上の実薬投与期で解析可能な心電図データ（ホルター心電計）が得られたこと

(2)　人口統計及び他のベースラインの特性

人口統計的連続変数（例 : 年齢、体重、身長）は、結果を要約し、被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数（例 : 性別、民族）は、被験者数及び割合を示した。また、実際の投与回数を要約した。

(3)　QT 間隔の評価

主要評価項目として、ベースラインからの平均変化量のアバトロンボパグ投与とプラセボ投与との差を評価した。アバトロンボパグは心拍数に影響しないことから、当該主要比較には QTcF 間隔を用いた。アバトロンボパグを投与したときの QTcF 間隔がプラセボを投与したときと比較して 10 msec 以上長いことを帰無仮説とし、対立仮説は 10 msec 未満であることとした。全ての時点で、主要評価項目の片側 95%信頼区間の上限値が 10 msec 未満の場合、当該帰無仮説は棄却されることとした。

QTcF の絶対値が 450 msec、480 msec 又は 500 msec を超えた被験者、QTcF の延長（各投与期でのベースラインからの変化量）が 30 msec 又は 60 msec を超えた被験者を分類し、カテゴリカル解析を実施した。

分析感度は、QTcF のベースラインからの平均変化量について、同じ時点でのモキシフロキサシン投与期とプラセボ投与期の平均値の差の片側 95%信頼区間の下限値を比較することにより評価した。投与後 2、4、5 及び 6 時間のうちの 1 時点以上で信頼区間の下限値が 5 msec を超えた場合、分析感度が確認されたこととした。

(4)　安全性

有害事象の発現割合を表に示した。死亡、重篤な有害事象及び重要な有害事象が発現した場合は、一覧に示すこととした。また、バイタルサインの変化量及び身体所見を示し、臨床検査値のベースラインからの変化量を要約した。臨床的に意味のある異常値を 1 つ以上示した被験者数及び割合を示すとともに、正常値から異常値及び異常値から正常値へのシフト表を作成した。

(5)　薬物動態

時点別にアバトロンボパグの血漿中濃度を記述統計量（被験者数、算術平均値、標準偏差、変動係数、幾何平均値、中央値、最小値及び最大値）により要約した。アバトロンボパグの血漿中濃度を用いて薬物動態パラメータ（$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-inf)}$、C_{max}、t_{max} 及び $t_{1/2}$）を算出し、これらの要約統計量を表に示した。$AUC_{(0-t)}$、$AUC_{(0-inf)}$、C_{max} については算術平均値、標準偏差、幾何平均値、変動係数、中央値、最小値及び最大値を、$t_{1/2}$ については算術平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を、t_{max} については中央値、最小値及び最大値を示すこととした。

2.7.6.15.2.9　試験実施期間

20[redacted] 年 [redacted] 月～20[redacted] 年 [redacted] 月

2.7.6.15.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.15.3　結果

2.7.6.15.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

登録された被験者 47 名がランダム割付けされ、このうち 45 名が試験を完了した。

2.7.6.15.3.2　薬物動態

アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約を表 2.7.6.15-1 に示す。

アバトロンボパグが緩やかに吸収され、投与の約 6 時間後に C_{max} を示し、$t_{1/2}$ は平均 20 時間で比較的に緩やかに消失することが示された。

表 2.7.6.15-1　アバトロンボパグの薬物動態パラメータの要約

Statistic	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{(0-t)}$ (ng·h/mL)	$AUC_{(0-inf)}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
N	46	46	46	45	46
Mean (SD)	125 (73.0)	−	3602 (2112)	3796 (2209)	20.0 (6.36)
%CV	58.4	−	58.6	58.2	−
Geometric mean	104.5	−	3040	3208	−
Median	104.5	6.12	2731	2936	18.6
Minimum, Maximum	19.7, 326	4.10, 8.13	707, 9220	748, 10123	11.7, 48.9

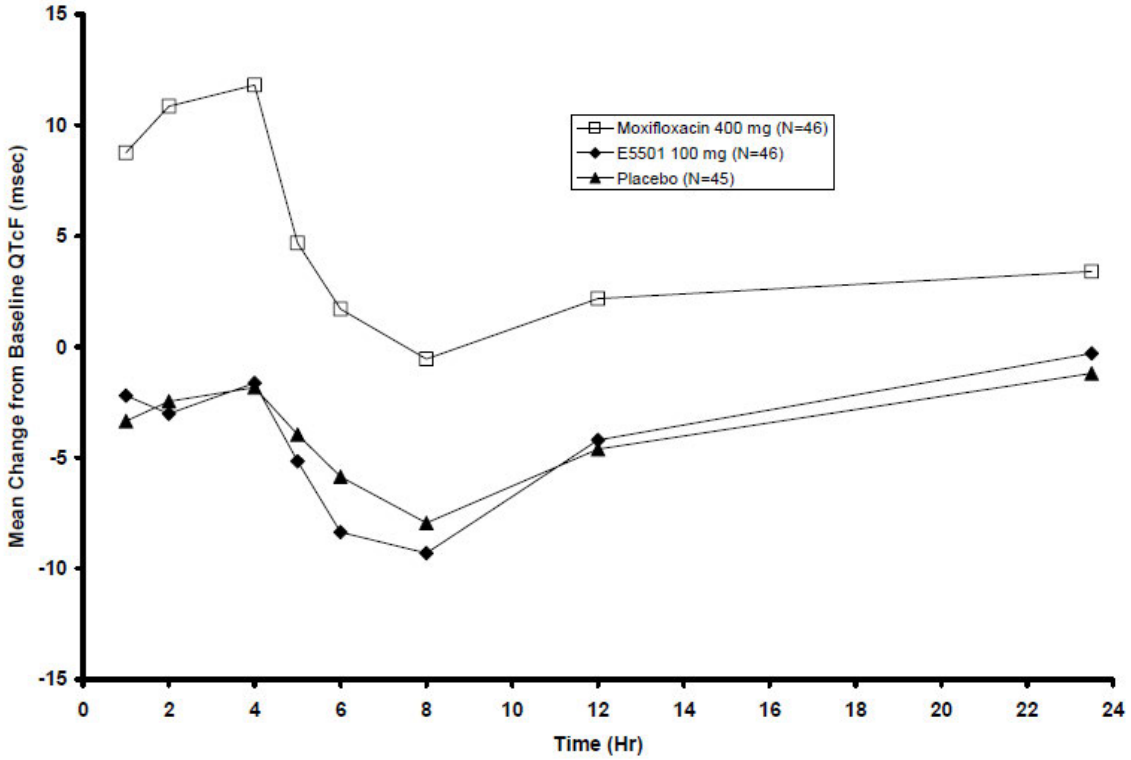
$AUC_{(0-inf)}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity; $AUC_{(0-t)}$=area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration; C_{max}=maximum plasma concentration; CV=coefficient of variation; N=number of subjects; SD=standard deviation; $t_{1/2}$=half life; t_{max}=time to maximum plasma concentration.
Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Table 6

2.7.6.15.3.3　薬力学

本試験の主要評価項目として、ベースラインからの平均変化量のアバトロンボパグ投与とプラセボ投与との差を評価した。アバトロンボパグ 100 mg、モキシフロキサシン 400 mg 及びプ

ラセボを単回経口投与したときの QTcF のベースラインからの平均変化量を図 2.7.6.15-1 に示す。アバトロンボパグ 100 mg 投与では QTcF 延長は認められなかった。

図 2.7.6.15-1　アバトロンボパグ 100 mg、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボを単回経口投与したときの QTcF のベースラインからの平均変化量



Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Figure 3

モキシフロキサシン 400 mg を投与したときの QTcF のベースラインからの変化量と、同時点でのプラセボとの差を解析することにより分析感度を確認した。

被験者個人ごとの QTcF データを評価した結果、本試験期間中、アバトロンボパグ 100 mg 又はプラセボを単回投与したとき、450 msec を超える QTcF を示した被験者はいなかった。モキシフロキサシン 400 mg を投与した 1 名（2.2%）で QTcF が 450 msec を超えた。試験期間中、いずれの投与でも QTcF が 500 msec 又は 480 msec を超えた被験者はいなかった。また、試験期間中、いずれの投与後のいずれの測定時点でも、延長が 60 msec 又は 30 mse を超えた被験者はいなかった。

QTcB の解析でも、QTcF と同様の結果であった。

また、薬力学の副次評価項目として、QT、RR、PR、QRS 及び心拍数についても評価した。これらのパラメータのベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグ投与とプラセボ投与で同程度であった。モキシフロキサシンでは、投与後の全ての時点で、QT 間隔のベースラインからの平均変化量にプラセボと比べて臨床的に意味のある増加が認められた。また、投与 4 時間後までの RR 及び PR 間隔に臨床的に意味のある減少、並びに投与 4 時間後までの心拍

数に臨床的に意味のある増加が認められた。QRS 間隔に明らかな差は認められなかった。アバトロンボパグを投与した 2 名及びモキシフロキサシンを投与した 1 名で 200 msec を超える PR 値が認められた。試験期間中、いずれの投与でも 120 msec を超える QRS 値を示した被験者はいなかった。

2.7.6.15.3.4　薬物動態／薬力学（PK/PD）

各測定時点での個々の ΔΔQTcF をアバトロンボパグの血漿中濃度に対してプロットした結果、QTcF 延長を示唆する明らかな傾向は観察されなかった。アバトロンボパグの血漿中濃度には大きなばらつきが認められたものの、血漿中濃度全体で ΔΔQTcF との正の相関は示唆されなかった。QTcF 延長が認められなかったため、PK/PD 関係に関する統計解析は実施せず、母集団薬物 PK/PD 解析も実施しなかった。

2.7.6.15.3.5　安全性

試験期間中、死亡及び重篤な有害事象の発現は認められず、試験の中止に至った有害事象も発現しなかった。本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.15-2 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.15-3 に示す。

有害事象全体の発現割合は、投与によらず同程度であった［アバトロンボパグ 100 mg : 8 名（17.4%）、モキシフロキサシン 400 mg : 9 名（19.1%）、プラセボ : 9 名（19.6%）］。また、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、投与によらず同程度であった［アバトロンボパグ 100 mg : 4 名（8.7%）、モキシフロキサシン 400 mg : 6 名（12.8%）、プラセボ : 5 名（10.9%）］。アバトロンボパグ及びモキシフロキサシン投与後に発現した有害事象の重症度はいずれも軽度であった。プラセボを投与後に発現した有害事象の重症度は、7 件が軽度で、2 件が中等度であった。試験期間中、いずれの投与のいずれの被験者にも、重度の有害事象は発現しなかった。

いずれかの投与で 5%を超える被験者で発現した有害事象の内訳は、頭痛［プラセボ投与 : 6 名（13.0%）、アバトロンボパグ投与 : 4 名（8.7%）］及び下痢［モキシフロキサシン投与 : 3 名（6.4%）］であった。アバトロンボパグ投与後に 1 名（2.2%）にのみ発現した有害事象の内訳は、不安、呼吸困難、眼痛、リンパ節症、鼻閉、口腔ヘルペス、光線過敏性反応及び歯痛であった。アバトロンボパグに関連するかもしれないと判断された有害事象の内訳は、頭痛［3 名（6.5%）］、不安［1 名（2.2%）］、呼吸困難［1 名（2.2%）］及び光線過敏性反応［1 名（2.2%）］であった。

表 2.7.6.15-2 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ (N=46) n (%)	E5501 100 mg (N=46) n (%)	モキシフロキサシン 400 mg (N=47) n (%)
有害事象発現被験者数	9 (19.6)	8 (17.4)	9 (19.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.2)	0
リンパ節症	0	1 (2.2)	0
眼障害	0	1 (2.2)	0
眼痛	0	1 (2.2)	0
胃腸障害	0	1 (2.2)	4 (8.5)
腹痛	0	0	2 (4.3)
下痢	0	0	3 (6.4)
悪心	0	0	1 (2.1)
歯痛	0	1 (2.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.3)	0	2 (4.3)
胸部不快感	0	0	1 (2.1)
疲労	0	0	1 (2.1)
熱感	1 (2.2)	0	0
末梢性浮腫	1 (2.2)	0	0
感染症および寄生虫症	0	1 (2.2)	0
口腔ヘルペス	0	1 (2.2)	0
臨床検査	1 (2.2)	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.1)
背部痛	0	0	1 (2.1)
神経系障害	6 (13.0)	4 (8.7)	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.2)	0	0
頭痛	6 (13.0)	4 (8.7)	0
錯感覚	0	0	1 (2.1)
精神障害	0	1 (2.2)	0
不安	0	1 (2.2)	0
生殖系および乳房障害	1 (2.2)	0	2 (4.3)
月経困難症	0	0	1 (2.1)
月経過多	1 (2.2)	0	0
不規則月経	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (4.3)	0
呼吸困難	0	1 (2.2)	0
鼻閉	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (2.2)	1 (2.2)	2 (4.3)
ざ瘡	0	0	1 (2.1)
光線過敏性反応	0	1 (2.2)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (2.2)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	1 (2.1)

Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Table 14.3.1.3

表 2.7.6.15-3 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ (N=46) n (%)	E5501 200 mg (N=46) n (%)	モキシフロキサシン 400 mg (N=47) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	5 (10.9)	4 (8.7)	6 (12.8)
胃腸障害	0	0	4 (8.5)
腹痛	0	0	2 (4.3)
下痢	0	0	3 (6.4)
悪心	0	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.2)	0	1 (2.1)
疲労	0	0	1 (2.1)
熱感	1 (2.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.1)
背部痛	0	0	1 (2.1)
神経系障害	5 (10.9)	3 (6.5)	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.2)	0	0
頭痛	5 (10.9)	3 (6.5)	0
錯感覚	0	0	1 (2.1)
精神障害	0	1 (2.2)	0
不安	0	1 (2.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.2)	0
呼吸困難	0	1 (2.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (2.2)	0
光線過敏性反応	0	1 (2.2)	0

Source: Module 5.3.4.1-1, Study 001 CSR, Table 14.3.1.4

臨床検査値のベースラインから試験終了時までの平均変化量には、注目すべきものはなかった。平均血小板数（標準偏差）は、ベースラインで $232.9 \pm 36.22 \times 10^9$/L、試験終了時では $263.2 \pm 43.71 \times 10^9$/L（ベースラインからの平均変化量は $30.3 \pm 39.12 \times 10^9$/L）であった。試験終了時の最大血小板数は 381.0×10^9/L、ベースラインからの最大変化量は 118.0×10^9/L であった。

試験期間中及び試験終了時のバイタルサインの要約パラメータには、臨床的に注目すべき変化は認められなかった。

2.7.6.15.4 結論

ランダム化、3 投与のクロスオーバー法で、47 名の健康被験者にアバトロンボパグ 100 mg、モキシフロキサシン 400 mg 及びプラセボを単回経口投与し、以下の通り結論した。

- アバトロンボパグは心臓の再分極に影響を与えなかった。
- QTc 間隔に対する薬剤の影響を検出する分析感度を、モキシフロキサシンの投与により確認した。
- 試験期間中、アバトロンボパグは概ね安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.6.16　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 2 相試験（202 試験）

添付資料 5.3.5.1-1

2.7.6.16.1　試験の標題

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

2.7.6.16.2　試験方法

2.7.6.16.2.1　目的

主要目的

- 血小板反応性を測定することにより、待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグ（E5501）の有効性を評価する。

探索的目的

- 当該患者でのアバトロンボパグの 1 日 1 回の短期間投与の安全性を評価する。
- 当該患者でのアバトロンボパグの薬物動態を評価する。
- 当該患者でのアバトロンボパグの薬物動態／薬力学（PK/PD）関係を評価する。

2.7.6.16.2.2　フェーズ

第 2 相

2.7.6.16.2.3　試験方法

本試験は、待機的な外科処置又は診断的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者にアバトロンボパグ錠を 1 日 1 回最長 7 日間経口投与したときの有効性、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、並行群間比較試験である。全ての選択基準に合致し、除外基準のいずれにも抵触しない患者を登録し、慢性肝疾患の病因［ウイルス性慢性肝炎、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）又はアルコール性肝疾患］により層別化した。当初は病因ごとの被験者数を同数としていたが、NASH 及びアルコール性肝疾患患者の組み入れが進まなかったため、治験実施計画書を修正して本規定を削除した（Amendment 01、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。被験者は、アバトロンボパグ群［第 1 世代（1G）製剤 100 mg（初回投与量）を投与後に 20、40又は 80 mg を 6 回反復投与］又はマッチング・プラセボ（最長 7 日間投与）に、自動音声応答システムを用いて 1:1:1:1 の比でランダムに割り付けた。

本試験を開始して被験者を登録している間にアバトロンボパグの第 2 世代（2G）製剤が新たに開発された。2G 製剤の製造工程（乾式造粒、粉砕、潤滑工程を含む）は 1G 製剤とは大きく異なり、添加剤の組成も大きく異なる。両製剤のバイオアベイラビリティの違いを評価する

ため本試験実施中に中間解析を実施した結果、2G 製剤のバイオアベイラビリティが 1G 製剤（ロット番号：[redacted]）より 67%高く、経口投与での全身吸収が改善されることが示された。

本試験では、アバトロンボパグの両製剤の血小板反応性に及ぼす効果を十分に評価するため、治験実施計画書を修正して（Amendment 02、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）、別のコホートを追加した。既にランダム割付けされてアバトロンボパグの 1G 製剤を投与された被験者はコホート A とし、以降の被験者は Amendment 02 に基づいてランダム割付けしてアバトロンボパグの 2G 製剤を投与し、コホート B とした。コホート B の被験者には、マッチング・プラセボ又は 2 用量のアバトロンボパグ（初回投与量 80 mg を投与後 Day 2～7 に 10 mg を投与、又は 80 mg を初回投与後 Day 2～4 に 20 mg、Day 5～7 にマッチング・プラセボを投与）に 1:1:1 の比で割り付けた。第 3 相試験の用量設定のためにモデリング及びシミュレーションを行った結果、コホート B で使用した 2G 製剤の設定用量を投与後の推定曝露量と、コホート A で使用した 1G 製剤投与後の曝露量のブリッジングが可能となった。

Amendment 02 では、コホート B で部分閉塞又は完全閉塞の門脈血栓症患者を除外するため、スクリーニングにドップラー超音波検査を導入した。

本試験は、ランダム化前期間、二重盲検期間及びフォローアップ期間から成る。

ランダム化前期間には、Day −7～−1 にスクリーニング及びベースラインでの規定の評価を行った。ランダム化前の 2 回の検査（うち 1 回は Day −1 のランダム割付け前 24 時間以内）で血小板数が 10×10^9/L 以上 50×10^9/L 以下の患者を本試験に組み入れた。治験実施計画書の最初の改訂（Amendment 01、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）で、血小板数検査でのばらつきを考慮して、血小板数の基準値上限を 57.5×10^9/L（すなわち+15%のマージン）とした。

二重盲検期間は投与期及び投与終了時から成り、投与期では同意を取得した被験者に対して Day 1 に初回投与量を投与し Day 2 から最大 6 日間、1 日 1 回投与した。Day 4（Day 4 の評価を正しく実施できなかった場合は+1 日）又は Day 6（Day 6 の評価を正しく実施できなかった場合は+1 日）までに血小板数が 200×10^9/L 以上となった被験者は、当該 Day の投与前評価で投与が完了したと判断し、同日中に投与終了時の評価を行った。また、7 日間治験薬を投与された被験者は、最終投与の翌日（Day 8）に投与終了時の評価を行った。

フォローアップ期には最終投与の 3、7、10、14、21 及び 30 日後の 6 回の来院が含まれ、投与終了時評価の実施日に関わらず、最終投与後で投与終了時の評価完了後 4 日以内に予定されていた待機的な侵襲的処置を実施した。7 回投与する前に投与を完了した被験者では、待機的処置のスケジュールを最終投与後から 4 日以内となるように再設定した。

コホート B で約 60 名が組み入れられて全ての評価を完了した時点で、最終解析を実施した。

2.7.6.16.2.4 対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 18 歳以上の男女で、血小板減少症［血小板数が 10×10^9/L 以上 50×10^9/L（+15%、すなわち、57.5×10^9/L）以下と定義］を伴う患者
- 末期肝硬変患者の肝移植時の予後予測（MELD）スコアが 24 以下の患者
- 慢性肝疾患（ウイルス性慢性肝炎、NASH 又はアルコール性肝疾患）の患者
- 治験薬の最終投与の 1～4 日後に待機的な侵襲的処置を予定する患者
- Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニンクリアランスが 50 mL/min 以上であり、十分な腎機能を有していることが確認されている、余命が 3 カ月以上の患者
- Amendment 02 に基づき、部分閉塞又は完全閉塞の門脈血栓症患者を除外するため、スクリーニングでドップラー超音波検査を実施した患者（コホート B）

2.7.6.16.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬

アバトロンボパグ経口錠 10、20、40、80 及び 100 mg

- コホート A（1G 製剤）：アバトロンボパグ 20 mg 錠
- コホート B（2G 製剤）：アバトロンボパグ 10 mg 錠、アバトロンボパグ 20 mg 錠

対照薬

アバトロンボパグのマッチング・プラセボ

- コホート A：ロット番号：[redacted]
- コホート B：アバトロンボパグ 10 mg プラセボ、アバトロンボパグ 20 mg プラセボ

投与方法

治験薬は以下のとおり経口投与した。

（1） コホート A

- Day 1 にアバトロンボパグ 100 mg、Day 2～7 に 20、40又は 80 mg を 1 日 1 回投与
- マッチング・プラセボを Day 1 に投与後、Day 2～7 に 1 日 1 回投与

（2） コホート B

- 投与群 1：Day 1 にアバトロンボパグ 80 mg、Day 2～7 に 10 mg を 1 日 1 回投与
- 投与群 2：Day 1 にアバトロンボパグ 80 mg、Day 2～4 に 20 mg を 1 日 1 回投与、Day 5～7 にマッチング・プラセボを 1 日 1 回投与
- 投与群 3：マッチング・プラセボを Day 1 に投与後、Day 2～7 に 1 日 1 回投与

投与期間

最長 7 日間

2.7.6.16.2.6　評価項目

(1)　有効性

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目をレスポンダー割合とした。レスポンダーは、血小板数がベースラインから 20×10^9/L 以上増加し、かつ Day 4～8 で 1 回以上血小板数が 50×10^9/L 超となった被験者と定義した。

有効性の探索的評価項目

- Day 8 の血小板数のベースラインからの変化量
- 血小板数増加についてのアバトロンボパグの用量反応性
- Day 4（+1 日）の血小板数が 75×10^9/L 超となった被験者の割合
- Day 4（+1 日）の血小板数が 100×10^9/L 超となった被験者の割合
- Day 8 の血小板数が 100×10^9/L 超となった被験者の割合
- 血小板数が 75×10^9/L 超となるまでの時間
- 血小板数が 100×10^9/L 超となるまでの時間
- 待機侵襲的処置の前に血小板輸血を受けた被験者の割合
- トロンボポエチンと血小板数との関係

(2)　薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度推移を説明し、個人ごとのアバトロンボパグの曝露量を求めるため、母集団薬物動態解析を行った。薬物動態パラメータに対する共変量の影響も評価した。

(3)　薬力学

治験薬に対する血小板の反応性は、治験実施医療機関の検査施設で測定された血小板数を用いて評価した。

(4)　薬物動態／薬力学（PK/PD）

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係を説明するため、母集団 PK/PD 解析を行った。薬力学パラメータに対する共変量の影響も評価した。

(5)　安全性

全ての有害事象及び重篤な有害事象、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査、バイタルサイン及び心電図の検査、並びに身体所見により安全性を評価した。被験者の安全性を確保するため、独立データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。

投与終了後にも血小板数を測定して、血小板減少症再発の可能性を詳細に観察した。

全ての被験者について、(1) 待機侵襲的処置の開始から処置の 7 日後まで、(2) 処置の 8 日後から追跡調査期の終了まで、の 2 つの期間での血小板輸血の有無を観察した。

Amendment 02 で、コホート B では、スクリーニング時、投与終了時（Visit 5）及び追跡調査評価時（Visit 11）にドップラー超音波法により門脈血栓症発症の有無を検査した。ドップラー

超音波検査で門脈血栓症が疑われたときには、磁気共鳴画像法（MRI）又はコンピュータ断層撮影により更に検査を行い、血栓症の疑いを詳細に確認することとした。

2.7.6.16.2.7 目標被験者数

待機的な手術又は診断のための手技を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患（ウイルス性慢性肝炎、NASH 又はアルコール性肝疾患）患者約 136 名（コホート A：76 名、コホート B：60 名）を登録する計画とした。

設定根拠

コホート A では、慢性肝疾患の病因により層別化して 4 つの投与群（3 つの実薬群及びプラセボ群）に 1:1:1:1 の比で割り付けた。コホート B では、慢性肝疾患の病因により層別化して 3 つの投与群（2 つの実薬群及びプラセボ群）に 1:1:1 の比で割り付けた。コホート B で有効性評価が可能な被験者を 54 名確保するまで、試験への登録を継続した。コホート B で有効性評価が可能な被験者 54 名を確保するには、60 名の登録が必要と推定された。

コホート A は 4 つの投与群から成り、試験評価が終了するまでに 19 名が各投与群に割り付けられ、そのうち 17 名で有効性評価が可能になると予測した（登録被験者の 10%が評価不能と仮定）。

コホート B は 3 つの投与群から成り、各投与群に 20 名登録することとした。登録被験者の 10%が評価不能となると仮定し、各投与群の 18 名で有効性評価が可能になると予測した。

コホート A では、レスポンダー割合をアバトロンボパグ群 70%、プラセボ群 20%、第 1 種過誤確率を両側 0.05 としたとき、上記の被験者数での検出力は 79%となった。コホート B では、同様の仮定で検出力は 83%となった。コホート A とコホート B を併合し、併合したアバトロンボパグ群とプラセボ群の血小板数のレスポンター割合を同様の仮定で第 1 種過誤確率を両側 0.05 としてカイ二乗検定で比較するとき、検出力は 95%を超える。

2.7.6.16.2.8 解析方法

安全性解析対象集団：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が実施された全ての被験者を安全性解析対象集団とし、投与された群で解析した。

Intent-to-treat（ITT）集団：ランダム割付けされ、治験薬が投与され、投与後の評価が実施された全ての被験者を ITT 集団とし、割り付けられた群で解析した。

有効性評価が可能な集団：以下の条件を満たす、ランダム割付けされた全ての被験者を有効性評価が可能な集団とし、割り付けられた群で解析した。

- 治験実施計画書からの重大な逸脱がない
- 治験実施計画書で規定された治験薬が投与されている
- 初回投与量と総投与量のいずれの遵守率も 80%以上である
- Day 4～8 に血小板数を 1 回以上測定されている

(1) 有効性

ITT 集団を有効性の主要な解析対象集団とした。また、特定の評価項目については、有効性評価が可能な集団を対象として解析を実施した。

主要解析では、血小板数がベースラインから 20×10^9/L 以上増加し、かつ Day 4～8 で 1 回以上血小板数が 50×10^9/L 超となった被験者をレスポンダーと定義し、Day 8 を投与終了日とした。

最初に、コホート A 及び B の全てのアバトロンボパグ群を併合した単一の実薬群と、コホート A 及び B のプラセボ群を併合した単一のプラセボ群の比較を、有意水準を両側 0.05 として Fisher の正確検定により実施した。当該検定で統計学的に有意となった場合は、コホート B の実薬群とプラセボ群を比較する解析を行った。当該比較での帰無仮説は各群のレスポンダー割合が同じであることとし、対立仮説は 1 つ以上の群でレスポンダー割合が異なることとした。これらの帰無仮説について、第 1 種の過誤確率を 0.05 として固定順序手順で以下のとおり検定した。

（1） ステップ 1
コホート B のプラセボ群と 2 つの実薬群の包括帰無仮説を検定するため、包括的な Pearson カイ二乗検定を実施した。P 値が≤0.05 であったときのみステップ 2 に移行した。

（2） ステップ 2
コホート B の高用量の実薬群（投与群 2）とプラセボ群を Fisher の正確検定を用いて比較した。検定の P 値が≤0.05 であったときのみステップ 3 に移行した。

（3） ステップ 3
コホート B の低用量の実薬群（投与群 1）とプラセボ群を Fisher の正確検定を用いて比較した。

実薬群でのレスポンダー割合がプラセボ群より優れていて、有意水準を両側 0.05 として帰無仮説が棄却された場合に、ステップ 2 及び 3 の検定を実施してコホート B のプラセボに対する優越性を判定した。

探索的な目的のためコホート A でも同様の検定手順を実施した。最初にコホート A のプラセボ群及び 3 つの実薬群について包括的な Pearson カイ二乗検定を実施し、各実薬群とプラセボ群との比較は高用量から低用量の順に実施した。

レスポンダー数とその割合を、コホート A 及び B の投与群ごと並びに実薬群全体で要約し、正確な 95%信頼区間を各投与群について示した。

コホート A 及び B の主要評価項目に対する補助的な解析として、探索的な目的のため、全体での比較及び対比較の両方について疾患の病因を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を実施した。

コホート A 及び B 別々に、Cochran-Armitage 傾向検定を用いて用量−反応を検定した。

有効性の探索的解析

各 Visit での血小板数のベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて各コホートの投与群別に要約した。有効性の探索的評価項目について、全ての time-to-event の評価項目は product-limit（Kaplan-Meier）法、連続変数は分散分析、カテゴリカル変数はカイ二乗検定又は Fisher の正確検定により解析した。

(2) 薬物動態

アバトロンボパグの血漿中濃度データを用いて、母集団薬物動態解析を行い、共変量の影響を検討した。最終母集団薬物動態モデルは visual predictive check（VPC）により評価し、ブートストラップ法により検証した。

(3) 薬力学

血小板の反応性は、治験実施医療機関の検査施設で測定された血小板数を用いて評価した。

(4) 薬物動態／薬力学

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係を明らかにするために、母集団 PK/PD 解析を実施し、人口統計学的データ等の共変量の薬力学パラメータに対する影響も評価した。最終母集団 PK/PD モデルは VPC により評価し、ブートストラップ法により検証した。

(5) 安全性

安全性解析対象集団の観察データについて安全性の解析を行い、欠測値の補完は行わなかった。いずれの安全性評価項目についても推計統計は実施せず、実際に投与された群で安全性データを要約した。安全性の指標には、treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）、臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図の結果を用いた。

(6) 中間解析

事業開発を判断する経営上の目的でアバトロンボパグの有効性及び安全性の情報が必要となったため、20[redacted] 年 [redacted] 月中旬に、非盲検データの個別リストが得られた最大 12 名について中間解析を実施し、治験依頼者の上級管理者が検討した。

また、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に登録被験者数が 48 名（Amendment 01 での推定登録被験者総数の 50%に相当）となった時点を目途に、DSMB のレビューを目的とする非盲検下での追加の中間解析を実施し、DSMB は試験の継続を推奨した。

全ての解析は独立開発業務受託機関で実施した。投与情報は、1 回目の中間解析では治験依頼者の上級管理者内で、また 2 回目の中間解析では DSMB 内で厳重に管理し、データベースの最終固定まで、試験関係者に対する盲検性を維持した。また、エーザイ社のモデリング及びシミュレーション部門は、コホート A（1G 製剤）の薬物動態及び薬力学データを入手し、コホート B（2G 製剤）で用いる推奨至適用量を検討した。いずれの中間解析も、プラセボに対するアバトロンボパグの効果の優越性や無益性に基づいて試験中止を判断することを意図したものではなく、このため第 1 種過誤は調整しなかった。

2.7.6.16.2.9 試験実施期間

2009 年▌月～2011 年 12 月

2.7.6.16.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.16.3 結果

2.7.6.16.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

197 名がスクリーニングされ、このうち 130 名がランダム割付けされて、67 名がコホート A（1G 製剤）で 51 名にアバトロンボパグ、16 名にプラセボが投与された。アバトロンボパグが投与された 51 名のうち 47 名（92.2%）が試験を完了し、4 名（7.8%）が中止した。中止理由は、1 名（2.0%）が自己都合、3 名（5.9%）が管理上又は他の理由であった。プラセボ群では 2 名（12.5%）が試験を中止し、中止理由は 1 名（6.3%）が追跡調査不能、1 名（6.3%）が自己都合であった。

コホート B（2G 製剤）は 63 名で、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。アバトロンボパグが投与された 42 名のうち 40 名（95.2%）が試験を完了し、2 名（4.8%）が中止した。中止理由は 1 名が有害事象（Grade 1 の悪心及び嘔吐）、1 名が管理上又は他の理由であった。プラセボ群で試験を中止した被験者はいなかった。

コホート A 及び B のいずれでも、Day 4（+1 日）又は Day 6（+1 日）の投与前の血小板数が 200×10^9/L 以上による試験の早期中止（治験実施計画書で規定）に至った被験者はいなかった。

有効性評価が可能な集団から以下の 4 名を除外した。コホート A（1G 製剤）のアバトロンボパグ 20 mg 群の 1 名はベースラインの血小板数が 57.5×10^9/L 超であり、本来であれば不適格と判断すべきであったことから、Day 5 で試験を中止した。他の 3 名は、試験実施中に割付けコードが盲検解除された。

2.7.6.16.3.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

人口統計学的及びその他の基準値［年齢、性別、人種、身長、体重、body mass index（BMI）及びベースラインの血小板数］の平均値は、コホート A 及び B の投与群、並びに併合プラセボ群と併合アバトロンボパグ群で同程度であった。ベースラインの MELD スコア、Child-Turcotte-Pugh（CTP）スコア及び CTP グレードは、併合プラセボ群と併合アバトロンボパグ群で同程度であった。併合アバトロンボパグ群［19 名（20.4%）］では、併合プラセボ群［3 名（8.1%）］に比べて肝細胞癌の既往歴の割合が高かった。併合プラセボ群及び併合アバトロンボパグ群のいずれでも、大多数は本試験の対象疾患の病因として慢性ウイルス性肝炎を有していた。

2.7.6.16.3.3　有効性

2.7.6.16.3.3.1　主要評価項目

コホート A 及び B 併合での Day 4～8 に血小板数がベースラインより 20×10^9/L 以上増加して 50×10^9/L 超となった被験者（レスポンダー）の割合を表 2.7.6.16-1 に示す。併合アバトロンボパグ群のレスポンダー割合［45 名（48.4%）］は、併合プラセボ群［3 名（8.1%）］より有意に高かった（P<0.0001、Fisher の正確検定）。肝疾患の病因で調整した CMH 検定でも同様の統計学的有意差（P<0.0001）が認められた。

表 2.7.6.16-1　コホート A 及び B 併合での Day 8 までのレスポンダー割合（治験実施医療機関の検査データ、ITT）

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

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

コホート B での Day 8 までのレスポンダー割合を表 2.7.6.16-2 に示す。コホート B（2G 製剤）では、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に高かった（P=0.0093、Pearson カイ二乗検定）。コホート B の 20 mg 群では 11 名（52.4%）（P=0.0063、Fisher の正確検定）、10 mg 群では 9 名（42.9%）がレスポンダー（P=0.0325、Fisher の正確検定）であった。20 mg 群とプラセボ群、10 mg 群とプラセボ群の比較でも、逐次検定で統計学的な有意差が認められた。

コホート B の探索的解析として実施した 10 mg 群と 20 mg 群のレスポンダー割合の比較では、Fisher の正確検定又は CMH 検定のいずれでも統計学的な有意差は認められず、肝疾患の病因で調整した CMH 検定でも同様であった。

表 2.7.6.16-2　コホート B での Day 8 までのレスポンダー割合（ITT）

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

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
a) In Cohort B, Avatrombopag was dosed as follows: 80-mg loading dose on Day 1 followed by either 10 mg on Days 2 through 7, or 20 mg on Days 2 through 4 and then matching placebo on Days 5 through 7, or matching placebo for a maximum of 7 days at a ratio of 1:1:1.
b) Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
c) 2-sided exact 95% CI
d) P values are based on CMH test stratified by etiology strata for overall treatment comparison.
e) P values are based on CMH test stratified by etiology strata for each treatment pair.
Source: Module 5.3.5.1-1 Study 202, Table 12

コホート A での Day 8 までのレスポンダー割合を表 2.7.6.16-3 に示す。アバトロンボパグ群ではプラセボ群より有意に高く（*P*=0.0005、Pearson カイ二乗検定）、その後の逐次検定では 80 mg 群でプラセボ群より有意に高かった（*P*<0.0001、Fisher の正確検定）。40 mg 群では有意差はみられなかったものの、20 mg 群では有意であった（*P*=0.0425、Fisher の正確検定）。

コホート A の探索的解析として実施した 80 mg 群と 20 mg 及び 40 mg 群の比較では有意差が認められ（P=0.0409）、肝疾患の病因で調整した CMH 検定でも同様であった。

表 2.7.6.16-3　コホート A での Day 8 までのレスポンダー割合（ITT）

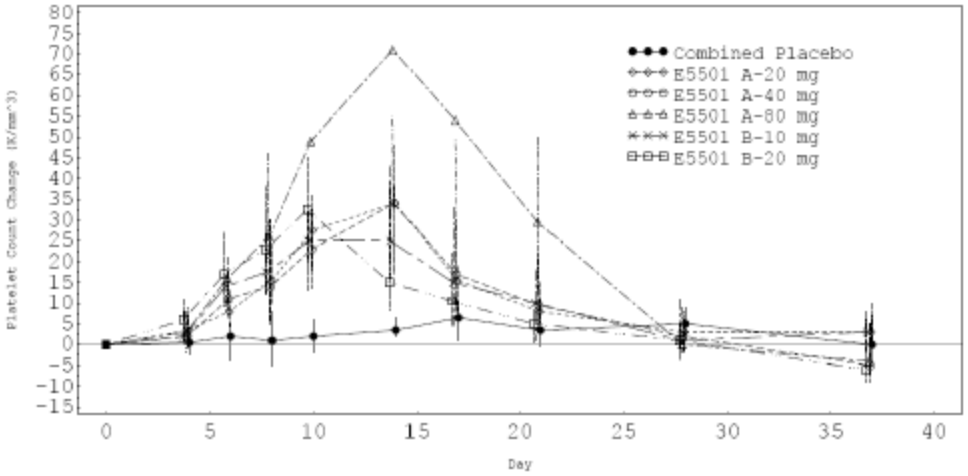
Category	Cohort A				
	Placebo (N = 16)	Avatrombopag 20 mg (N = 18)	Avatrombopag 40 mg (N = 16)	Avatrombopag 80 mg (N = 17)	Avatrombopag Total (N = 51)
Responder, n (%) [a]					
Yes	1 (6.3)	7 (38.9)	5 (31.3)	13 (76.5)	25 (49.0)
No	15 (93.8)	11 (61.1)	11 (68.8)	4 (23.5)	26 (51.0)
95%CI [b]	(0.16, 30.23)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

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
CI = confidence interval, CMH = Cochran-Mantel-Haenszel.
a) Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
b) 2-sided exact 95% CI
c) P values are based on CMH test stratified by etiology strata for overall treatment comparison.
d) P values are based on CMH test stratified by etiology strata for each treatment pair.
Souce: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 13

2.7.6.16.3.3.2　副次的評価項目

血小板数のベースラインからの変化量を図 2.7.6.16-1 に示す。ITT 集団では、全体としてコホート A（1G 製剤）及びコホート B（2G 製剤）のいずれの投与群でも、血小板数の中央値のベースラインからの変化量は Day 10～14 の間にピークを示し、Day 25～30 までにベースライン値に低下した。有効性評価が可能な集団でも同様の反応性が認められた。

図 2.7.6.16-1 血小板数のベースラインからの変化量［中央値（Q1 及び Q3）］の推移（治験実施医療機関の検査データ、ITT）



Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
Treatment arm Cohort B-20 mg comprised of a loading dose (Day 1, 80 mg) followed by 20 mg for 3 days. All other treatment arms had a loading dose (Day 1; Cohort A-100 mg, Cohort B-80mg or placebo) followed by 6 days of dosing.
Note: Units for platelet count change is presented as K/mm^3.
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Figure 3

2.7.6.16.3.3.3 探索的解析

2.7.6.16.3.3.3.1 Day 8（Visit 5 又は投与終了時）及び各 Visit での血小板数のベースラインからの変化量

コホート A（1G 製剤）では、20 mg 群の血小板数のベースラインからの平均変化量は、全ての時点（投与終了時又は Day 8、最終投与の 3、7、10、14、21 及び 30 日後）で 40 mg 群と同程度であった。80 mg 群のレスポンダー割合は各 Visit で 20 mg 群と 40 mg 群の一方より数値的には高く、Visit 6（Day 10、最終投与の 3 日後）及び Visit 7（Day 14、最終投与の 7 日後）で最も大きな違いが認められた。コホート B（2G 製剤）では、ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 未満の被験者でのレスポンダー割合は、Visit 5（投与終了時）では高用量（20 mg）群の方が 10 mg 群より高かったものの Visit 6（Day 10）では同程度で、Visit 7（Day 14）では 10 mg 群の方が 20 mg 群より高かった。ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 以上の被験者では、レスポンダー割合は、全ての時点で 20 mg 群の方が 10 mg 群より高く、Visit 5（投与終了時）及び Visit 6（最終投与の 10 日後）で最も高かった。

コホート A（1G 製剤）の 80 mg 群では、Visit 6（Day 10）及び Visit 7（Day 14）でのベースラインの血小板数が 40×10^9/L 以上の被験者の方が 40×10^9/L 未満に比べて数値的に大きかった。他のアバトロンボパグ群（コホート A の 20 mg 群及び 40 mg 群、コホート B の 10 mg 群及び 20 mg 群）ではこのような 2 つの被験者グループでの血小板数の平均変化量の違いは認められなかった。

2.7.6.16.3.3.3.2　血小板数の増加に関するアバトロンボパグの用量反応関係

アバトロンボパグの 1G 及び 2G 製剤のいずれでも Day 8 までの血小板数に有意な用量−反応関係が認められ（コホート A：P<0.0001、コホート B：P=0.0028、傾向検定）、ベースラインからの変化量はコホート A の 80 mg 群で最も大きかった。

2.7.6.16.3.3.3.3　待機的な侵襲的処置前に血小板輸血を受けた被験者の割合

コホート A（1G 製剤）のプラセボ群では、治験実施計画書で規定した待機的な侵襲的処置を受けた被験者で血小板輸血を受けた者はいなかったが、コホート A の 3 つのアバトロンボパグ群では、待機的な侵襲的処置前に血小板輸血を受けた被験者の割合は 40 mg 群（21.4%）で最も高かった（20 mg 群：11.8%、80 mg 群：12.5%）。

コホート B（2G 製剤）で待機的な侵襲的処置前に血小板輸血を受けた被験者の割合を表 2.7.6.16-4 に示す。2 つのアバトロンボパグ群ではプラセボ群より統計学的に有意に低かった［プラセボ群：7 名（35.0%）、10 mg 群：1 名（5.3%、*P*=0.0436）、20 mg 群：1 名（5.3%、*P*=0.0436）、Fisher の正確検定］。

2 つのコホートのプラセボ群及びアバトロンボパグ群で待機的な侵襲的処置の種類は同様であり、また、コホート A 及び B の全てのアバトロンボパグ群でも種類及び頻度に顕著な相違は認められなかった。

表 2.7.6.16-4　コホート B での待機的な侵襲的処置前に血小板輸血を受けた被験者の割合（ITT）

Category	Cohort B [a]			
	Placebo (N = 21)	Avatrombopag 10 mg (N = 21)	Avatrombopag 20 mg (N = 21)	Avatrombopag Total (N = 42)
Received platelet transfusion, n (%) [b]				
n	20	19	19	38
Yes	7 (35.0)	1 (5.3)	1 (5.3)	2 (5.3)
No	13 (65.0)	18 (94.7)	18 (94.7)	36 (94.7)
95%CI [c]	(15.39, 59.22)	(0.13, 26.03)	(0.13, 26.03)	(0.64, 17.75)
Fisher's exact test *P* value				
vs. placebo		0.0436	0.0436	
vs. Avatrombopag 10 mg			1.0000	

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
CI = confidence interval.
a) In Cohort B, Avatrombopag was dosed as follows: 80-mg loading dose on Day 1 followed by either 10 mg on Days 2 through 7 or 20 mg on Days 2 through 4, and then matching placebo on Days 5 through 7 or matching placebo for a maximum of 7 days at a ratio of 1:1:1.
b) Percentages are based on the total number of subjects who are included in the transfusion analysis in the relevant treatment group.
c) 2-sided exact 95% CI
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 21

2.7.6.16.3.4　薬物動態及び薬物動態／薬力学

薬物動態解析及び PK/PD 解析を別々に実施した。母集団 PK 解析の結果から、コホート B で使用された 2G 製剤のバイオアベイラビリティがコホート A で使用された 1G 製剤より 67%高いことが示された。これに加えて、シミュレーションにより、ベースライン時点での血小板数が目標血小板数への到達及び高レスポンダー率に影響することが示された。また、血小板の反応に対する効果に対して、ローディングドーズを含むレジメンに利点はないことが、シミュレーションにより示された。

2.7.6.16.3.5　安全性

2.7.6.16.3.5.1　曝露状況

アバトロンボパグの平均投与期間は、2 つのコホートで同程度であった（約 7 日）。

2.7.6.16.3.5.2　有害事象の概要

コホート A 及び B 併合での有害事象の概要を表 2.7.6.16-5 に示す。併合プラセボ群の 28 名（75.7%）及び併合アバトロンボパグ群の 78 名（83.9%）に 1 件以上の有害事象が発現した。治験担当医師が治験薬と関連ありと判断した有害事象は、併合プラセボ群で 11 名（29.7%）、併合アバトロンボパグ群で 27 名（29.0%）に認められ、発現割合は両群で同程度であった。Common Toxicity Criteria for Adverse Events（CTCAE）の Grade 3（重度の有害事象）又は Grade 4（生命を脅かす有害事象）と治験担当医師が判断した有害事象は、併合プラセボ群で 5 名（13.5%）、併合アバトロンボパグ群で 15 名（16.1%）に認められた。試験の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群 1 名（5.9%）に認められた。重篤な有害事象（1 件以上）は併合プラセボ群で 4 名（10.8%）、併合アバトロンボパグ群で 16 名（17.2%）［コホート A のアバトロンボパグ群で 8 名（15.7%）、コホート B のアバトロンボパグ群で 8 名（19.0%）］に認められた。

表 2.7.6.16-5　コホート A 及び B 併合での有害事象の概要（安全性解析対象集団）

Category	Combined Cohorts A and B	
	Placebo (N = 37) n (%)	Avatrombopag (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)
TEAEs leading to study drug withdrawal	0	1 (1.1)

Bioavailability from the 2G formulation (Cohort B) was 67% higher than the 1G formulation (Cohort A).
A TEAE is defined as (1) the adverse event 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 adverse event 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.
Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
CTCAE = Common Toxicity Criteria for Adverse Events, 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

2.7.6.16.3.5.3　よくみられた有害事象

有害事象の発現割合は、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%）よりもわずかに高かった。最もよくみられた有害事象は、併合プラセボ群では悪心［5 名（13.5%）］、疲労［5 名（13.5%）］、頭痛［5 名（13.5%）］、発熱［5 名（13.5%）］、腹痛［4 名（10.8%）］、併合アバトロンボパグ群では悪心［12 名（12.9%）］、疲労［9 名（9.7%）］、頭痛［9 名（9.7%）］、門脈圧亢進性胃障害［9 名（9.7%）］であった。

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 2.7.6.16-6（コホート A）、表 2.7.6.16-7（コホート B）及び表 2.7.6.16-8（コホート A と B の併合）に示す。

表 2.7.6.16-6　有害事象（器官大分類別、基本語別）－コホート A

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)
有害事象	12 (75.0)	17 (94.4)	13 (81.3)	13 (76.5)	43 (84.3)	4 (25.0)	8 (44.4)	4 (25.0)	5 (29.4)	17 (33.3)
血液およびリンパ系障害	0	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (5.9)	3 (5.9)	0	0	0	0	0
貧血	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
凝血異常	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
心臓障害	1 (6.3)	0	0	3 (17.6)	3 (5.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
徐脈	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
心拡大	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
耳および迷路障害	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
耳痛	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
眼障害	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
視力障害	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
胃腸障害	8 (50.0)	14 (77.8)	10 (62.5)	8 (47.1)	32 (62.7)	2 (12.5)	4 (22.2)	3 (18.8)	3 (17.6)	10 (19.6)
腹部不快感	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	1 (6.3)	0	0	0	0
腹部膨満	0	1 (5.6)	1 (6.3)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
腹痛	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
上腹部痛	0	4 (22.2)	1 (6.3)	1 (5.9)	6 (11.8)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
腹水	0	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (5.9)	3 (5.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
結腸ポリープ	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
便秘	0	2 (11.1)	1 (6.3)	0	3 (5.9)	0	2 (11.1)	1 (6.3)	0	3 (5.9)
下痢	0	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (5.9)	4 (7.8)	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)
腸憩室	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口内乾燥	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
消化不良	0	1 (5.6)	1 (6.3)	1 (5.9)	3 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (6.3)	0	2 (3.9)
びらん性十二指腸炎	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
排便回数増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
胃出血	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
胃ポリープ	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
胃静脈瘤	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
胃炎	0	0	0	2 (11.8)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
痔核	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	0	0	2 (12.5)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
腸閉塞	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
腸管ポリープ	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
悪心	2 (12.5)	1 (5.6)	2 (12.5)	2 (11.8)	5 (9.8)	0	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (11.8)	4 (7.8)
嚥下痛	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
食道腫瘤	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
食道炎	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
口腔内痛	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
膵炎	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
結腸直腸ポリープ	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
門脈圧亢進性胃障害	0	4 (22.2)	2 (12.5)	0	6 (11.8)	0	0	0	0	0
上部消化管出血	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
食道静脈瘤	1 (6.3)	2 (11.1)	2 (12.5)	0	4 (7.8)	0	0	0	0	0
嘔吐	0	1 (5.6)	2 (12.5)	3 (17.6)	6 (11.8)	0	0	0	2 (11.8)	2 (3.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (18.8)	5 (27.8)	2 (12.5)	4 (23.5)	11 (21.6)	1 (6.3)	2 (11.1)	1 (6.3)	1 (5.9)	4 (7.8)
悪寒	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
疲労	1 (6.3)	4 (22.2)	1 (6.3)	0	5 (9.8)	0	2 (11.1)	1 (6.3)	0	3 (5.9)
高熱	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)
易刺激性	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
倦怠感	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
非心臓性胸痛	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (6.3)	2 (11.8)	3 (5.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
発熱	2 (12.5)	0	0	2 (11.8)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	0	0	0	2 (11.8)	2 (3.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
肝障害	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
門脈血栓症	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	5 (31.3)	4 (22.2)	0	4 (23.5)	8 (15.7)	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
蜂巣炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
限局性感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	2 (11.8)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
肺炎	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
上気道感染	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
尿路感染	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.3)	3 (16.7)	3 (18.8)	3 (17.6)	9 (17.6)	0	0	0	0	0
節足動物咬傷	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
挫傷	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
企図的過量投与	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
虹彩損傷	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)
関節捻挫	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
裂傷	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
処置後出血	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
処置による疼痛	0	1 (5.6)	2 (12.5)	2 (11.8)	5 (9.8)	0	0	0	0	0
引っかき傷	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
漿液腫	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
熱傷	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
臨床検査	0	5 (27.8)	3 (18.8)	0	8 (15.7)	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)
血中クレアチニン増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
尿中血陽性	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
心電図 T 波	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
心拍数増加	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
尿量減少	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
体重増加	0	0	2 (12.5)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	3 (16.7)	2 (12.5)	0	5 (9.8)	0	0	0	0	0
脱水	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
高血糖	0	0	2 (12.5)	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
高カリウム血症	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
低カリウム血症	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
低ナトリウム血症	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
低リン酸血症	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	4 (22.2)	1 (6.3)	3 (17.6)	8 (15.7)	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)
筋痙縮	0	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (11.8)	4 (7.8)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
筋力低下	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
筋肉痛	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)
四肢痛	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
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 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
脂肪腫	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
神経系障害	3 (18.8)	7 (38.9)	2 (12.5)	3 (17.6)	12 (23.5)	3 (18.8)	4 (22.2)	0	2 (11.8)	6 (11.8)
浮動性めまい	1 (6.3)	2 (11.1)	0	1 (5.9)	3 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)
味覚異常	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
頭痛	2 (12.5)	2 (11.1)	2 (12.5)	1 (5.9)	5 (9.8)	2 (12.5)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)
肝性脳症	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
錯感覚	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
傾眠	1 (6.3)	0	0	0	0	1 (6.3)	0	0	0	0
刺激無反応	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
精神障害	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	2 (11.8)	4 (7.8)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
抑うつ気分	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
うつ病	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
不眠症	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
気力低下	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
精神状態変化	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (6.3)	0	2 (3.9)		0	0	0	0
急性腎前性腎不全	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
頻尿	1 (6.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
多尿	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
急性腎不全	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	2 (11.1)	1 (6.3)	0	3 (5.9)	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)
勃起不全	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)
骨盤痛	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)		20 mg (N=18) n (%)	40 mg (N=16) n (%)	80 mg (N=17) n (%)	合計 (N=51) n (%)
陰嚢腫脹	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.3)	5 (27.8)	1 (6.3)	0	6 (11.8)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
呼吸困難	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
低酸素症	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
鼻閉	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
呼吸時疼痛	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
胸水	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)
鼻漏	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
頻呼吸	0	0	1 (6.3)	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
喘鳴	0	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.3)	4 (22.2)	1 (6.3)	3 (17.6)	8 (15.7)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
斑状出血	0	0	1 (6.3)	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
寝汗	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
点状出血	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0
そう痒症	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	0	0
発疹	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.9)	0	0	0	0	0
血管障害	1 (6.3)	1 (5.6)	0	1 (5.9)	2 (3.9)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
高血圧	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)	0	0	0	1 (5.9)	1 (2.0)
低血圧	1 (6.3)	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	0	0	0	0	0

MedDRA ver.14.0

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).

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.3.2.2a and Table 14.3.2.5a

表 2.7.6.16-7　有害事象（器官大分類別、基本語別）－コホート B

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
有害事象	16 (76.2)	17 (81.0)	18 (85.7)	35 (83.3)	7 (33.3)	5 (23.8)	5 (23.8)	10 (23.8)
血液およびリンパ系障害	2 (9.5)	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
凝血異常	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
リンパ節症	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
脾腫	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
心臓障害	2 (9.5)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
狭心症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
大動脈弁硬化症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
心肺停止	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
心拡大	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
左房拡張	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
肺動脈弁閉鎖不全症	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
右房拡張	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
三尖弁閉鎖不全症	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
動静脈奇形	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
胃腸管動静脈奇形	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
眼障害	0	0	2 (9.5)	2 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
結膜充血	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
黄疸眼	0	0	2 (9.5)	2 (4.8)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
胃腸障害	11 (52.4)	13 (61.9)	13 (61.9)	26 (61.9)	3 (14.3)	2 (9.5)	0	2 (4.8)
腹部不快感	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
腹部膨満	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
腹痛	3 (14.3)	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	0	0	0
肛門皮膚垂	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
腹水	3 (14.3)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
結腸ポリープ	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
便秘	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
下痢	2 (9.5)	0	3 (14.3)	3 (7.1)	0	0	0	0
十二指腸潰瘍	0	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	0	0	0
十二指腸炎	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
消化不良	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
嚥下障害	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
びらん性十二指腸炎	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
変色便	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
胃障害	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
胃ポリープ	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
胃静脈瘤	1 (4.8)	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	0	0	0
胃炎	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
びらん性胃炎	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (9.5)	2 (4.8)	0	0	0	0
歯肉出血	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
痔出血	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
痔核	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
裂孔ヘルニア	1 (4.8)	0	2 (9.5)	2 (4.8)	0	0	0	0
悪心	3 (14.3)	5 (23.8)	2 (9.5)	7 (16.7)	3 (14.3)	2 (9.5)	0	2 (4.8)
嚥下痛	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
食道出血	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
食道痛	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
食道狭窄	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
食道炎	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
門脈圧亢進性胃障害	2 (9.5)	3 (14.3)	0	3 (7.1)	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
直腸出血	0	3 (14.3)	0	3 (7.1)	0	0	0	0
直腸ポリープ	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
胃腫瘤	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
歯痛	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
臍ヘルニア	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
食道静脈瘤	0	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (7.1)	0	0	0	0
嘔吐	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (38.1)	3 (14.3)	3 (14.3)	6 (14.3)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)
悪寒	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
疲労	4 (19.0)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (9.5)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)
ヘルニア痛	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
限局性浮腫	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
疼痛	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
発熱	3 (14.3)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
不活発	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
胆石症	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
肝性口臭	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
肝障害	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
感染症および寄生虫症	3 (14.3)	6 (28.6)	3 (14.3)	9 (21.4)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)
気管支炎	0	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
蜂巣炎	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
憩室炎	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
細菌性腹膜炎	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	1 (4.8)	0	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
足部白癬	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
上気道感染	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
創部膿瘍	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (14.3)	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (7.1)	0	0	0	0
鎖骨骨折	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
挫傷	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
転倒	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
処置による疼痛	2 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
手首関節骨折	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
臨床検査	5 (23.8)	5 (23.8)	1 (4.8)	6 (14.3)	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
血中クロール増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
血中クレアチニン増加	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
心雑音	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
心電図 QT 延長	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
ヘモグロビン減少	2 (9.5)	0	0	0	0	0	0	0
心拍数減少	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
レンサ球菌検査陽性	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
肺活量減少	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
体重減少	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
白血球数減少	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (9.5)	3 (14.3)	0	3 (7.1)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
食欲減退	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
高血糖	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
高カリウム血症	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
高ナトリウム血症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
低血糖症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
低カリウム血症	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (9.5)	3 (14.3)	2 (9.5)	5 (11.9)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (2.4)
関節痛	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
筋障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
筋痙縮	1 (4.8)	2 (9.5)	1 (4.8)	3 (7.1)	1 (4.8)	0	0	0
筋力低下	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
頚部痛	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
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 (9.5)	1 (4.8)	3 (7.1)	0	0	0	0
肝新生物	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
甲状腺新生物	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
神経系障害	6 (28.6)	5 (23.8)	6 (28.6)	11 (26.2)	3 (14.3)	1 (4.8)	3 (14.3)	4 (9.5)
浮動性めまい	1 (4.8)	3 (14.3)	1 (4.8)	4 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)
頭痛	3 (14.3)	1 (4.8)	3 (14.3)	4 (9.5)	2 (9.5)	0	3 (14.3)	3 (7.1)
肝性脳症	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	2 (9.5)	2 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
末梢性ニューロパチー	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
傾眠	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
振戦	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
精神障害	1 (4.8)	1 (4.8)	3 (14.3)	4 (9.5)	0	0	2 (9.5)	2 (4.8)
錯乱状態	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
不眠症	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
気力低下	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
自殺念慮	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
腎および尿路障害	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
急性腎不全	0	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
生殖系および乳房障害	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
女性化乳房	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
陰嚢浮腫	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (19.0)	5 (23.8)	2 (9.5)	7 (16.7)	0	3 (14.3)	0	3 (7.1)
急性呼吸不全	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
咳嗽	2 (9.5)	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
発声障害	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
呼吸困難	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
肺気腫	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼻出血	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
喀血	0	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	2 (9.5)	0	2 (4.8)
低酸素症	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
鼻閉	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
鼻潰瘍	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
アレルギー性鼻炎	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	0	0
副鼻腔障害	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
変色痰	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)
頻呼吸	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	5 (23.8)	3 (14.3)	1 (4.8)	4 (9.5)	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)
ざ瘡	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
水疱	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
斑	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
点状出血	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
そう痒症	1 (4.8)	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
発疹	1 (4.8)	1 (4.8)	1 (4.8)	2 (4.8)	0	0	0	0
皮膚変色	1 (4.8)	0	0	0	0	0	0	0
毛細血管拡張症	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象				因果関係が否定できない有害事象			
	プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群			プラセボ群 (N=21) n (%)	アバトロンボパグ群		
		10 mg (N=21) n (%)	20 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)		20 mg (N=21) n (%)	40 mg (N=21) n (%)	合計 (N=42) n (%)
血管障害	1 (4.8)	5 (23.8)	1 (4.8)	6 (14.3)	1 (4.8)	0	1 (4.8)	1 (2.4)
大動脈硬化症	0	2 (9.5)	0	2 (4.8)	0	0	0	0
潮紅	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)	0	0	1 (4.8)	1 (2.4)
ほてり	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
高血圧	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0
低血圧	1 (4.8)	0	0	0	1 (4.8)	0	0	0
静脈瘤	0	1 (4.8)	0	1 (2.4)	0	0	0	0

MedDRA ver.14.0

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).

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.3.2.2b and Table 14.3.2.5b

表 2.7.6.16-8　有害事象（器官大分類別、基本語別）－コホート A と B の併合

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
有害事象	28 (75.7)	78 (83.9)	11 (29.7)	27 (29.0)
血液およびリンパ系障害	2 (5.4)	5 (5.4)	0	1 (1.1)
貧血	0	2 (2.2)	0	0
凝血異常	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
リンパ節症	2 (5.4)	0	0	0
脾腫	0	1 (1.1)	0	0
心臓障害	3 (8.1)	4 (4.3)	0	2 (2.2)
狭心症	1 (2.7)	0	0	0
大動脈弁閉鎖不全症	1 (2.7)	0	0	0
大動脈弁硬化症	1 (2.7)	0	0	0
徐脈	0	1 (1.1)	0	0
心肺停止	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
心拡大	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
左房拡張	1 (2.7)	0	0	0
僧帽弁閉鎖不全症	2 (5.4)	0	0	0
肺動脈弁閉鎖不全症	2 (5.4)	0	0	0
右房拡張	1 (2.7)	0	0	0
頻脈	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
三尖弁閉鎖不全症	2 (5.4)	0	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	0	2 (2.2)	0	0
動静脈奇形	0	1 (1.1)	0	0
胃腸管動静脈奇形	0	1 (1.1)	0	0
耳および迷路障害	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
耳痛	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
眼障害	0	3 (3.2)	0	2 (2.2)
結膜充血	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
黄疸眼	0	2 (2.2)	0	0
視力障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
胃腸障害	19 (51.4)	58 (62.4)	5 (13.5)	12 (12.9)
腹部不快感	1 (2.7)	2 (2.2)	1 (2.7)	0
腹部膨満	0	3 (3.2)	0	0
腹痛	4 (10.8)	4 (4.3)	0	0
上腹部痛	0	6 (6.5)	0	1 (1.1)
肛門皮膚垂	0	1 (1.1)	0	0
腹水	3 (8.1)	4 (4.3)	0	1 (1.1)
結腸ポリープ	0	3 (3.2)	0	0
便秘	1 (2.7)	3 (3.2)	0	3 (3.2)
下痢	2 (5.4)	7 (7.5)	0	1 (1.1)
腸憩室	1 (2.7)	0	0	0
口内乾燥	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
十二指腸潰瘍	0	2 (2.2)	0	0
十二指腸炎	0	1 (1.1)	0	0
消化不良	1 (2.7)	3 (3.2)	0	2 (2.2)
嚥下障害	0	1 (1.1)	0	0
びらん性十二指腸炎	1 (2.7)	2 (2.2)	0	0
変色便	2 (5.4)	0	0	0
鼓腸	0	1 (1.1)	0	0
排便回数増加	0	1 (1.1)	0	0
胃障害	0	1 (1.1)	0	0
胃出血	0	1 (1.1)	0	0
胃ポリープ	0	4 (4.3)	0	0
胃静脈瘤	1 (2.7)	4 (4.3)	0	0
胃炎	1 (2.7)	3 (3.2)	0	0
びらん性胃炎	0	1 (1.1)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	2 (2.2)	0	0
歯肉出血	2 (5.4)	0	0	0
痔出血	0	1 (1.1)	0	0
痔核	1 (2.7)	2 (2.2)	0	0
裂孔ヘルニア	1 (2.7)	4 (4.3)	0	0
腸閉塞	0	1 (1.1)	0	0
腸管ポリープ	0	1 (1.1)	0	0
悪心	5 (13.5)	12 (12.9)	3 (8.1)	6 (6.5)
嚥下痛	0	2 (2.2)	0	0
食道出血	0	1 (1.1)	0	0
食道腫瘤	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
食道痛	0	1 (1.1)	0	0
食道狭窄	0	1 (1.1)	0	0
食道炎	0	2 (2.2)	0	0
口腔内痛	0	1 (1.1)	0	0
膵炎	0	1 (1.1)	0	0
結腸直腸ポリープ	1 (2.7)	0	0	0
門脈圧亢進性胃障害	2 (5.4)	9 (9.7)	0	0
肛門周囲痛	0	1 (1.1)	0	0
直腸出血	0	3 (3.2)	0	0
直腸ポリープ	0	1 (1.1)	0	0
胃腫瘤	0	1 (1.1)	0	0
歯痛	0	2 (2.2)	0	0
臍ヘルニア	1 (2.7)	0	0	0
上部消化管出血	0	1 (1.1)	0	0
食道静脈瘤	1 (2.7)	7 (7.5)	0	0
嘔吐	1 (2.7)	7 (7.5)	0	2 (2.2)

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (29.7)	17 (18.3)	1 (2.7)	6 (6.5)
悪寒	1 (2.7)	2 (2.2)	0	0
疲労	5 (13.5)	9 (9.7)	0	5 (5.4)
ヘルニア痛	1 (2.7)	0	0	0
高熱	0	1 (1.1)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (2.7)	0	0	0
易刺激性	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
限局性浮腫	1 (2.7)	0	0	0
倦怠感	0	1 (1.1)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.1)	0	0
末梢性浮腫	0	5 (5.4)	0	2 (2.2)
疼痛	0	1 (1.1)	0	0
発熱	5 (13.5)	3 (3.2)	0	0
不活発	1 (2.7)	0	0	0
肝胆道系障害	1 (2.7)	4 (4.3)	0	1 (1.1)
胆石症	0	1 (1.1)	0	0
肝性口臭	1 (2.7)	0	0	0
肝障害	0	2 (2.2)	0	0
門脈血栓症	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
感染症および寄生虫症	8 (21.6)	17 (18.3)	1 (2.7)	1 (1.1)
気管支炎	0	3 (3.2)	0	1 (1.1)
蜂巣炎	2 (5.4)	1 (1.1)	0	0
憩室炎	0	1 (1.1)	0	0
皮膚真菌感染	0	1 (1.1)	0	0
ウイルス性胃腸炎	1 (2.7)	0	0	0
ヘリコバクター感染	0	1 (1.1)	0	0
限局性感染	1 (2.7)	0	0	0
鼻咽頭炎	0	2 (2.2)	0	0
口腔ヘルペス	0	1 (1.1)	0	0
細菌性腹膜炎	1 (2.7)	1 (1.1)	1 (2.7)	0
肺炎	0	1 (1.1)	0	0
副鼻腔炎	1 (2.7)	0	0	0
ブドウ球菌性膿瘍	0	1 (1.1)	0	0
ブドウ球菌皮膚感染	0	1 (1.1)	0	0
足部白癬	0	1 (1.1)	0	0
上気道感染	1 (2.7)	3 (3.2)	0	0
尿路感染	1 (2.7)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (1.1)	0	0
創部膿瘍	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	4 (10.8)	12 (12.9)	0	0
節足動物咬傷	0	1 (1.1)	0	0
鎖骨骨折	0	2 (2.2)	0	0
挫傷	2 (5.4)	1 (1.1)	0	0
転倒	0	1 (1.1)	0	0
企図的過量投与	0	1 (1.1)	0	0
虹彩損傷	0	1 (1.1)	0	0
関節捻挫	0	1 (1.1)	0	0
裂傷	0	2 (2.2)	0	0
処置後出血	0	1 (1.1)	0	0
処置による疼痛	2 (5.4)	7 (7.5)	0	0
引っかき傷	0	1 (1.1)	0	0
漿液腫	0	1 (1.1)	0	0
熱傷	0	1 (1.1)	0	0
手首関節骨折	0	1 (1.1)	0	0
臨床検査	5 (13.5)	14 (15.1)	0	4 (4.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (2.7)	0	0	0
血中クロール増加	1 (2.7)	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
血中クレアチニン増加	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
尿中血陽性	0	1 (1.1)	0	0
心雑音	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
心電図 QT 延長	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
心電図 T 波	0	1 (1.1)	0	0
尿中ブドウ糖陽性	0	1 (1.1)	0	0
ヘモグロビン減少	2 (5.4)	0	0	0
心拍数減少	0	1 (1.1)	0	0
心拍数増加	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
ヘリコバクター検査陽性	0	1 (1.1)	0	0
レンサ球菌検査陽性	1 (2.7)	0	0	0
尿量減少	0	1 (1.1)	0	0
肺活量減少	1 (2.7)	0	0	0
体重減少	1 (2.7)	0	0	0
体重増加	0	2 (2.2)	0	0
白血球数減少	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
代謝および栄養障害	2 (5.4)	8 (8.6)	0	1 (1.1)
食欲減退	1 (2.7)	1 (1.1)	0	1 (1.1)
脱水	0	1 (1.1)	0	0
高血糖	0	3 (3.2)	0	0
高カリウム血症	0	3 (3.2)	0	0
高ナトリウム血症	1 (2.7)	0	0	0
低血糖症	1 (2.7)	0	0	0
低カリウム血症	1 (2.7)	2 (2.2)	0	0
低マグネシウム血症	0	1 (1.1)	0	0
低ナトリウム血症	0	2 (2.2)	0	0
低リン酸血症	0	1 (1.1)	0	0
代謝性アシドーシス	0	1 (1.1)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (5.4)	13 (14.0)	1 (2.7)	3 (3.2)
関節痛	0	1 (1.1)	0	0
筋障害	1 (2.7)	0	0	0
筋痙縮	1 (2.7)	7 (7.5)	1 (2.7)	1 (1.1)
筋力低下	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
筋骨格痛	0	1 (1.1)	0	0
筋肉痛	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
頚部痛	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
四肢痛	0	2 (2.2)	0	0
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)	0	0
肝新生物	0	1 (1.1)	0	0
脂肪腫	0	2 (2.2)	0	0
甲状腺新生物	0	1 (1.1)	0	0
舌の悪性新生物、病期不明	0	1 (1.1)	0	0
神経系障害	9 (24.3)	23 (24.7)	6 (16.2)	10 (10.8)
浮動性めまい	2 (5.4)	7 (7.5)	2 (5.4)	3 (3.2)
味覚異常	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
頭痛	5 (13.5)	9 (9.7)	4 (10.8)	5 (5.4)
肝性脳症	1 (2.7)	3 (3.2)	0	0
感覚鈍麻	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
末梢性ニューロパチー	1 (2.7)	0	0	0
錯感覚	0	1 (1.1)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
傾眠	1 (2.7)	1 (1.1)	1 (2.7)	0
振戦	0	2 (2.2)	0	0
刺激無反応	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
精神障害	2 (5.4)	8 (8.6)	0	3 (3.2)
錯乱状態	1 (2.7)	0	0	0
抑うつ気分	0	1 (1.1)	0	0
うつ病	0	1 (1.1)	0	0
不眠症	1 (2.7)	4 (4.3)	0	2 (2.2)
気力低下	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
精神状態変化	1 (2.7)	0	0	0
落ち着きのなさ	0	1 (1.1)	0	0
自殺念慮	0	1 (1.1)	0	0
腎および尿路障害	1 (2.7)	4 (4.3)	0	0
急性腎前性腎不全	0	1 (1.1)	0	0
頻尿	1 (2.7)	0	0	0
多尿	0	1 (1.1)	0	0
急性腎不全	0	3 (3.2)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (2.7)	5 (5.4)	0	1 (1.1)
勃起不全	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
女性化乳房	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
骨盤痛	0	1 (1.1)	0	0
陰嚢浮腫	0	1 (1.1)	0	0
陰嚢腫脹	0	1 (1.1)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (13.5)	13 (14.0)	0	4 (4.3)
急性呼吸不全	0	1 (1.1)	0	0
咳嗽	2 (5.4)	2 (2.2)	0	1 (1.1)
発声障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
呼吸困難	1 (2.7)	2 (2.2)	0	0
肺気腫	1 (2.7)	0	0	0
鼻出血	2 (5.4)	2 (2.2)	0	0
喀血	0	2 (2.2)	0	2 (2.2)
低酸素症	1 (2.7)	1 (1.1)	0	0
鼻閉	0	2 (2.2)	0	0
鼻潰瘍	1 (2.7)	0	0	0
口腔咽頭痛	1 (2.7)	2 (2.2)	0	0
呼吸時疼痛	0	1 (1.1)	0	0
胸水	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.1)	0	0
鼻漏	0	1 (1.1)	0	0
副鼻腔障害	1 (2.7)	0	0	0
変色痰	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
頻呼吸	0	2 (2.2)	0	0
喘鳴	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象		因果関係が否定できない有害事象	
	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)	併合プラセボ群 (N=37) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=93) n (%)
皮膚および皮下組織障害	6 (16.2)	12 (12.9)	1 (2.7)	2 (2.2)
ざ瘡	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0
水疱	0	1 (1.1)	0	0
斑状出血	0	2 (2.2)	0	0
斑	0	1 (1.1)	0	0
寝汗	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
点状出血	2 (5.4)	1 (1.1)	0	0
そう痒症	1 (2.7)	3 (3.2)	0	0
発疹	1 (2.7)	4 (4.3)	0	0
皮膚変色	1 (2.7)	0	0	0
毛細血管拡張症	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
血管障害	2 (5.4)	8 (8.6)	1 (2.7)	2 (2.2)
大動脈硬化症	0	2 (2.2)	0	0
潮紅	0	1 (1.1)	0	1 (1.1)
ほてり	0	1 (1.1)	0	0
高血圧	0	2 (2.2)	0	1 (1.1)
低血圧	2 (5.4)	1 (1.1)	1 (2.7)	0
静脈瘤	0	1 (1.1)	0	0

MedDRA ver.14.0

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).

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.

Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Table 14.3.2.2c and Table 14.3.2.5c

2.7.6.16.3.5.4 死亡及びその他の重篤な有害事象

1 名が死亡した。当該被験者（被験者番号 [redacted]）は、コホート B のアバトロンボパグ（2G 製剤）10 mg 群で、レスポンダーではなかった（血小板数はアバトロンボパグの投与に反応しなかった）。治験薬の最終投与の 5 日後に実施した生検を伴う喉頭鏡検査（舌の扁平上皮癌が確認された）の翌日に、自宅で CTCAE Grade 3 の重篤な有害事象（目撃者のいない状態の心肺停止）が発現した。集中治療室に入院し、そこで急性呼吸不全、代謝性アシドーシス及び急性腎不全が発現し、間もなく死亡した。治験責任医師は、重篤な有害事象である心肺停止は治験薬と関連するかもしれない、また舌の扁平上皮癌、急性腎不全、代謝性アシドーシス及び急性呼吸不全は関連なしと判断した。

被験者番号 [redacted]：舌の悪性新生物（病期不明）、心肺停止、急性呼吸不全、代謝性アシドーシス、急性腎不全（コホート B、10 mg 群）

人種：白人	性別：女性	年齢：5[redacted] 歳
投与開始日：20[redacted]	投与終了日：20[redacted]	

重篤な有害事象：舌の悪性新生物（病期不明）、心肺停止、急性呼吸不全、代謝性アシドーシス、急性腎不全

MedDRA/J 基本語（医師記載名）	発現日	転帰日	転帰	因果関係	重症度	治験製品投与に関する処置
舌の悪性新生物、病期不明（咽頭蓋谷／舌の扁平上皮癌）	Day 8	−	未回復	関連なし	Grade 3	投与完了
心肺停止（心肺停止）	Day 12	−	死亡	関連するかもしれない	Grade 3	投与完了
急性呼吸不全（高炭酸ガス性急性呼吸不全）	Day 12	−	死亡	関連なし	Grade 3	投与完了
代謝性アシドーシス（代謝性アシドーシス）	Day 12	−	死亡	関連なし	Grade 2	投与完了
急性腎不全（急性腎不全）	Day 12	−	死亡	関連なし	Grade 2	投与完了

その他の有害事象： 凝血異常、十二指腸潰瘍、食道炎、門脈圧亢進性胃障害、心雑音、喀血、発疹、毛細血管拡張症

既往歴：薬物乱用、タバコ乱用、卵管結紮術、アルコール症、胃前庭部びらん、低血糖症、左卵巣嚢胞、膣出血、子宮内膜生検を伴う試験開腹術、腹腔内出血、左卵管卵巣摘出術、左漏斗骨骨盤靭帯及び腹直筋の修復

合併症：両側耳痛、頭痛、嚥下痛、凝血異常、冠動脈疾患、高コレステロール血症、貧血、両側白内障、両側下肢浮腫、両側顎下リンパ節腫脹、脈絡網膜瘢痕右眼、胆石症、食道炎 Grade B、疲労、胃食道逆流症、ジルベール症候群、痔核、裂孔ヘルニア、高ビリルビン血症、過形成性ポリープ大腸、間欠性肝性脳症、肝硬変、両足筋肉のけいれん、骨減少症、手掌紅斑、末梢血管疾患、胃障害に伴う門脈圧亢進症、閉経後、足首の掻痒、シャッキイ輪、クモ状血管腫、脾腫、喉の痛み、体重減少

併用薬剤： ビタミン A、ナドロール、チアミン塩酸塩、亜鉛サプリメント、カルシウム+D 及びマルチビタミンサプリメント、スピロノラクトン、フロセミド、ランソプラゾール、トラマドール、アモキシシリン、pantoprazole、ミダゾラム、ヒドロモルフォン、ナロキソン、オンダンセトロン、フェンタニル、ビタミン K
＜重篤な有害事象（心肺停止）の治療用薬剤＞
アドレナリン、炭酸水素ナトリウム、フェンタニル、ミダゾラム、ノルアドレナリン

日付	経過
Day 1	アバトロンボパグ 80 mg が負荷投与された。
Day 2	アバトロンボパグ 10 mg が 1 日 1 回反復投与された（～Day 7 まで）。
Day 8	待機上部消化管内視鏡検査により舌の付け根に腫瘤が確認され、舌の悪性新生物（病期不明）の重篤な有害事象（Grade 3）と判断された。 被験者は入院し、生検の準備中に凝固障害を治療するため、血小板輸血を受けた。
Day 9	血小板及び新鮮凍結血漿を輸血した。
Day 10	腫瘤の生検を伴う直接咽頭鏡検査を実施し、舌の悪性新生物の診断が確定した。
Day 11	退院した（舌の悪性新生物は未回復）。
Day 12	自宅にて心肺停止（Grade 3）を発現し（目撃者なし）、救急搬送後、集中治療室に入院した。入院中、心肺停止に対して、アドレナリン、炭酸水素ナトリウム、フェンタニル、ミダゾラム及びノルアドレナリンの投与による治療が行われた。 その後さらに急性呼吸不全（Grade 3）、急性腎不全（Grade 2）及び代謝性アシドーシス（Grade 2）を発現して死亡した。重篤な有害事象のため、試験を中止した。
［因果関係に関する治験責任医師の見解］ 治験責任医師は、舌の悪性新生物は治験薬との関連なし、心肺停止は治験薬と関連するかもしれない、急性呼吸不全、代謝性アシドーシス及び急性腎不全は治験薬との関連なしと判断した。	

重篤な有害事象の発現割合は、併合プラセボ群 4 名（10.8%）、併合アバトロンボパグ群 16 名（17.2%）であり、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群よりも高かった。最も発現割合が高かった重篤な有害事象の器官別大分類（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、これら 2 つの SOC で報告された重篤な有害事象（腹痛、腹水、胃腸出血、蜂巣炎、細菌性腹膜炎、膿瘍、肺炎）は、原疾患の病態を反映したものであった。コホート A、コホート B、並びにコホート A 及び B 併合で、重篤な有害事象の発現割合及び事象名に関して明らかな傾向は認められなかった。重篤な有害事象を表 2.7.6.16-9 に示す。重篤な有害事象の叙述を Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.6.16-9　重篤な有害事象を発現した被験者

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
A アバトロンボパグ 20 mg	[redacted] 白人／女性／5[redacted]	下痢	Day 5	Day 6	2	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	回復
			Day 10	Day 10	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		胸水	Day 20	Day 34	15	Grade 3	重篤	なし	NA	後遺症あるが回復
			Day 43	Day 44	2	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		肝性脳症	Day 23	Day 30	8	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		低ナトリウム血症	Day 28	Day 31	4	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		低リン酸血症	Day 32	Day 34	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
A アバトロンボパグ 80 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	貧血	Day 10	Day 13	4	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
			Day 37	Day 41	5	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		胃出血	Day 10	Day 13	4	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
			Day 37	Day 41	5	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		膵炎	Day 19	Day 24	6	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
A アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	脱水	Day 21	Day 22	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		高血糖	Day 21	Day 22	2	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		低カリウム血症	Day 21	Day 22	2	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		急性腎前性腎不全	Day 21	Day 22	2	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		多尿	Day 21	Day 22	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
A アバトロンボパグ 20 mg	[redacted] 白人／男性／4[redacted]	腸閉塞	Day 15	Day 85	71	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		疲労	Day -1	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		皮膚真菌感染	Day 22	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	軽快
		肺炎	Day 15	Day 22	8	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		ブドウ球菌皮膚感染	Day 17	Day 22	6	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		企図的過量投与	Day 33	Day 39	7	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		裂傷	Day 33	Day 39	7	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		高カリウム血症	Day 33	Day 36	4	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		低ナトリウム血症	Day 33	Day 36	4	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		四肢痛	Day 17	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
		肝性脳症	Day 16	Day 22	7	Grade 2	非重篤	なし	NA	後遺症あるが回復
			Day 33	Day 39	7	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		急性腎不全	Day 33	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
		低酸素症	Day 9	Day 9	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		喘鳴	Day 9	Day 9	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		低血圧	Day 19	Day 19	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
B アバトロンボパグ 10 mg	[redacted] その他／男性／4[redacted]	腹痛	Day 10	Day 12	3	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		悪心	Day 2	Day 3	2	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		直腸出血	Day 30	Day 32	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		蜂巣炎	Day 10	Day 28	19	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		白血球数減少	Day 18	Day 22	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		筋痙縮	Day 1	Day 3	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
A アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	処置による疼痛	Day 8	Day 23	16	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		漿液腫	Day 17	Day 20	4	Grade 2	重篤	なし	NA	回復

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
B アバトロンボパグ 10 mg	[redacted] 黒人又はアフリカ系アメリカ人／男性／6[redacted]	びらん性十二指腸炎	Day 23	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		胃静脈瘤	Day 10	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		食道出血	Day 22	Day 28	7	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		肝障害	Day 29	Day 37	9	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		高血糖	Day 31	Day 37	7	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		高カリウム血症	Day 23	Day 23	1	Grade 4	非重篤	なし	NA	回復
		低カリウム血症	Day 30	Day 36	7	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		低マグネシウム血症	Day 30	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		肝性脳症	Day 27	Day 29	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		陰嚢浮腫	Day 8	Day 23	16	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
B プラセボ	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	腹痛	Day 10	Day 11	2	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		腹水	Day 1	Day 9	9	Grade 2	非重篤	なし	変更なし	回復
		ヘルニア痛	Day 10	Day 42	33	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		心電図 QT 延長	Day -6	−	−	Grade 3	非重篤	なし	NA	軽快
		肝性脳症	Day 27	Day 30	4	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
B プラセボ	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	腹水	Day 29	Day 31	3	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		疲労	Day 9	Day 20	12	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
			Day 21	Day 29	9	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		発熱	Day 10	Day 16	7	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
			Day 29	Day 30	2	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		ウイルス性胃腸炎	Day 10	Day 16	7	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		食欲減退	Day 7	Day 29	23	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		浮動性めまい	Day 9	Day 34	26	Grade 2	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		点状出血	Day 21	Day 27	7	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
B プラセボ	[redacted] 白人／男性／4[redacted]	リンパ節症	Day 9	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		臍ヘルニア	Day 10	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		細菌性腹膜炎	Day 9	Day 13	5	Grade 2	重篤	あるかもしれない	NA	回復
		血中クレアチニン増加	Day 10	Day 12	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		ヘモグロビン減少	Day 11	Day 13	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	後遺症あるが回復
		レンサ球菌検査陽性	Day 9	Day 19	11	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		そう痒症	Day 10	Day 19	10	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
B アバトロンボパグ 10 mg	[redacted] 白人／女性／5[redacted]	凝血異常	Day 10	－	－	Grade 2	非重篤	あるかもしれない	NA	未回復
		心肺停止	Day 12	Day 12	1	Grade 3	重篤	あるかもしれない	NA	後遺症あるが回復
			Day 12	Day 12	1	Grade 3	重篤	あるかもしれない	NA	死亡
		十二指腸潰瘍	Day 8	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		食道炎	Day 8	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		門脈圧亢進性胃障害	Day 8	－	－	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		心雑音	Day 8	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		代謝性アシドーシス	Day 12	Day 12	1	Grade 2	重篤	なし	NA	死亡
		舌の悪性新生物、病期不明	Day 8	－	－	Grade 3	重篤	なし	NA	未回復
		急性腎不全	Day 12	Day 12	1	Grade 2	重篤	なし	NA	死亡
		急性呼吸不全	Day 12	Day 12	1	Grade 3	重篤	なし	NA	死亡
		喀血	Day 12	－	－	Grade 3	非重篤	あるかもしれない	NA	未回復
		発疹	Day 8	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		毛細血管拡張症	Day 11	－	－	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	未回復

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
A アバトロンボパグ 80 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	食道炎	Day 8	Day 14	7	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		発熱	Day 11	Day 12	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		肝障害	Day 28	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	軽快
		処置による疼痛	Day 29	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	軽快
		高血圧	Day 39	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
B アバトロンボパグ 10 mg	[redacted] 白人／男性／4[redacted]	腹痛	Day 9	Day 10	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		悪心	Day 36	Day 36	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		疲労	Day 17	Day 18	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		発熱	Day 17	Day 18	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		ブドウ球菌性膿瘍	Day 27	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	軽快
		創部膿瘍	Day 36	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
A アバトロンボパグ 20 mg	[redacted] 白人／男性／6[redacted]	貧血	Day 32	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	軽快
		上部消化管出血	Day 32	Day 34	3	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		疲労	Day 32	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	軽快
		血中クレアチニン増加	Day 32	Day 34	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		高カリウム血症	Day 32	Day 34	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		発疹	Day 7	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	軽快
A プラセボ	[redacted] 白人／女性／5[redacted]	腹痛	Day 16	Day 16	1	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		蜂巣炎	Day 19	Day 30	12	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		低血圧	Day 4	Day 28	25	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
B アバトロンボパグ 10 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	鎖骨骨折	Day 10	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	不明
		転倒	Day 10	Day 36	27	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		手首関節骨折	Day 10	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	不明
		心電図 QT 延長	Day 8	Day 36	29	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	回復

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
A プラセボ	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	食道腫瘤	Day 11	－	－	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	未回復
		発熱	Day 13	Day 15	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		頭蓋内出血	Day 89	－	－	Grade 4	重篤	あるかもしれない	NA	軽快
		傾眠	Day 4	Day 7	4	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
B アバトロンボパグ 20 mg	[redacted] 白人／女性／5[redacted]	結膜充血	Day 14	Day 16	3	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		黄疸眼	Day 14	Day 16	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		腹水	Day 36	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		下痢	Day 15	Day 16	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		食道痛	Day 10	Day 14	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		肛門周囲痛	Day 10	Day 14	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		筋力低下	Day 15	Day 17	3	Grade 3	重篤	あるかもしれない	NA	回復
		頚部痛	Day 15	Day 16	2	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		頭痛	Day 14	Day 16	3	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		感覚鈍麻	Day 15	Day 17	3	Grade 2	重篤	あるかもしれない	NA	回復
		振戦	Day 10	Day 14	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		気力低下	Day 15	Day 16	2	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		発疹	Day 32	Day 56	25	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
B アバトロンボパグ 20 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	動静脈奇形	Day 12	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	不明
		結腸ポリープ	Day 12	－	－	Grade 1	非重篤	なし	NA	不明
		痔出血	Day 10	Day 13	4	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		裂孔ヘルニア	Day 8	Day 30	23	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復

コホート 投与群	被験者番号 人種／性別／ 年齢（歳）	有害事象 （基本語）	発現日	消失日	発現 期間 （日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
B アバトロンボパグ 20 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	細菌性腹膜炎	Day 12	Day 28	17	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		自殺念慮	Day 22	Day 36	15	Grade 4	重篤	なし	NA	回復
		急性腎不全	Day 14	Day 26	13	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
A アバトロンボパグ 80 mg	[redacted] 白人／男性／6[redacted]	上腹部痛	Day 32	Day 56	25	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		腹水	Day 35	Day 56	22	Grade 2	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		消化不良	Day 4	Day 18	15	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	回復
		悪心	Day -2	Day 42	44	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		嘔吐	Day 32	Day 32	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		末梢性浮腫	Day 32	Day 56	25	Grade 2	非重篤	あるかもしれない	NA	回復
		肝臓痛	Day -2	Day 42	44	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		門脈血栓症	Day 35	Day 56	22	Grade 4	重篤	あるかもしれない	NA	回復
		筋痙縮	Day -2	Day 39	41	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復

MedDRA ver.14.0
－：帳票に記載のないデータ、NA：Not applicable
Source: Module 5.3.5.1-1, Study 202 CSR, Listing 16.2.7.1

2.7.6.16.3.5.5 治験薬の投与中止及び試験中止に至った有害事象

コホート A（1G 製剤）の 80 mg 群の 1 名（ID：[redacted]）は、有害事象（CTCAE Grade 1 の悪心及び CTCAE Grade 1 の嘔吐）のため試験を中止し、治験薬の投与中止により悪心及び嘔吐は回復した。治験担当医師は、悪心及び嘔吐は治験薬と関連するかもしれないと判断した。

2.7.6.16.3.5.6 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象である門脈血栓症が 1 名に発現した。当該被験者（ID：[redacted]）は、コホート A のアバトロンボパグ（1G 製剤）80 mg 群であった。コホート A であったため、治験実施計画書 Amendment 02 で必要となったスクリーニング時のドップラー超音波検査の適用前であり、スクリーニング前の門脈血栓症の評価（ドップラー超音波検査）は実施されなかった。ベースラインの血小板数は Day −4 で 53×10^9/L、Day 1 で 46×10^9/L であった。また、試験参加の 3 カ月前に肝のドップラー超音波検査が実施されていることがその後の調査で判明し、その中で主門脈の血流低下（5 cm/秒）が認められていた。最終投与の 3 日後から 14 日後まで血小板数は 150×10^9/L 超（最高 199×10^9/L）に有意に増加し、最終投与の 21 日後までに 55×10^9/L に減少した。最終投与の 5 日後に予定していた内視鏡検査を受け、最終投与の 24 日後には下肢に腫脹を発現したが、両下肢の静脈のドップラー超音波検査では深部静脈血栓の所見はなかった。最終投与の 28 日後に腹部超音波検査により門脈の血流低下（重篤な有害事象：門脈血栓症）が明らかとなり、腹部の MRI で門脈血栓症と確定診断された。治験責任医師は、重篤な有害事象である門脈血栓症は治験薬と関連するかもしれないと判断した。

2.7.6.16.3.5.7 臨床検査値及びその他の安全性評価項目

臨床検査値は、数値にもベースラインからの変化にも経時的に顕著な変動は認められず、ベースラインから投与終了時（Day 8）までの変化にプラセボとアバトロンボパグの併合群で明らかな違いは認められなかった。投与終了時にいくつかの検査項目で数値的な違いはみられたものの明らかな傾向はなく、顕著な臨床検査値異常の発現割合は全体として同程度であった。認められた顕著な臨床検査値異常は、概ね原疾患の病態を反映したものであった。

バイタルサインの平均値はいずれの Visit でも基準値内で、いずれのアバトロンボパグ群でも経時的に明らかな変化は認められず、また各コホートや併合コホートでベースラインから投与終了時までの平均変化量（又は変動）に併合プラセボ及びアバトロンボパグで違いはなかった。心電図パラメータに明らかな変化はなく、投与終了時も顕著な異常は認められなかった。試験期間を通して、ベースラインから投与終了時までの心電図パラメータやバイタルサインの平均値に明らかな変動は認められなかった。

2.7.6.16.4 結論

- ITT でのレスポンダーの割合は、併合プラセボ群で 8.1%、併合アバトロンボパグ群で 48.4%（P<0.0001）で、いずれのアバトロンボパグの用量でも各コホートのプラセボ群より有意に高かった。

- 逐次検定の結果、主要評価項目（レスポンダーの割合）について、コホート B のアバトロンボパグ群（10 mg 及び 20 mg）及びコホート A の 80 mg 群で、プラセボ群と統計学的な有意差が認められた。
- ベースラインから投与開始後の各時点までの血小板数の変化量を探索的に解析した結果、特に高用量［コホート A（1G 製剤）の 80 mg］を投与した場合、ベースラインの血小板数が 40×10^9/L 未満の被験者では、40×10^9/L 以上の被験者より低い反応性を示す可能性が示唆された。しかし、被験者数が少ないため解析結果の解釈には注意が必要である。
- 有効性評価が可能な集団でも、レスポンダー割合とその P 値は ITT と同様の結果であった。
- 母集団薬物動態解析の結果、コホート B で使用した 2G 製剤のバイオアベイラビリティはコホート A で使用した 1G 製剤より 67%高かった。さらに、シミュレーションにより、目標血小板数への到達や高レスポンダー率にベースラインの血小板数が影響することが示された。また、レスポンダー率に対する効果に関して、ローディングドーズを含むレジメンに利点はないことが示された。
- 試験を中止した被験者は少なく、中止割合は併合プラセボ群 5.4%、併合アバトロンボパグ群 6.5%であり、投与群間やコホート間で同程度であった。
- 各コホート及び併合コホートの安全性データから、プラセボ及びアバトロンボパグ群でよくみられた有害事象の発現割合や事象名に明らかな傾向は認められず、よくみられた有害事象及び重篤な有害事象は原疾患の病態を反映したものであった。
- 重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群（17.2%）の方が併合プラセボ群（10.8%）より高く、コホート B（2G 製剤）の 10 mg 群の 1 名が重篤な有害事象により死亡した。剖検は行われず死因は特定されなかった。コホート A（1G 製剤）の 80 mg 群の 1 名が注目すべき有害事象（門脈血栓症）を発現し、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。
- 本試験で認められた有害事象の種類及び臨床検査値異常は、慢性肝疾患の病態でよくみられるもので、本試験では被験者が比較的少なかったこともあり、結果の解釈は困難である。本試験では被験者が少なかったことから、今後のアバトロンボパグの試験では、重篤な有害事象、重要な有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合について注意深く観察すべきである。

2.7.6.17　日本人の慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 2 相試験（204 試験）

添付資料 5.3.5.1-2

2.7.6.17.1　試験の標題

血小板減少症を伴う日本人の慢性肝疾患患者を対象としたアバトロンボパグ 1 日 1 回 5 日間投与の有効性、安全性、薬物動態を評価する第 2 相、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験

2.7.6.17.2　試験方法

2.7.6.17.2.1　目的

主要目的

- 血小板減少症を伴う日本人の慢性肝疾患患者を対象として、Visit 4 の血小板数が 50.0×10^9/L 以上で、かつベースラインから 20.0×10^9/L 以上増加した被験者の割合を評価することにより、アバトロンボパグの血小板数に対する効果を検討する。

副次的目的

- 各 Visit で血小板数が 50.0×10^9/L 以上、75.0×10^9/L 以上、150×10^9/L 以上又は 200×10^9/L 以上に達した被験者の割合を評価する。
- 各 Visit の血小板数及びベースラインからの変化量を評価する。
- アバトロンボパグの安全性を評価する。

探索的目的

- アバトロンボパグの薬物動態（PK）を評価する。
- アバトロンボパグの PK/薬力学（PD）関係を評価する。
- 出血の発現割合及び出血イベントの重症度を評価する。

2.7.6.17.2.2　フェーズ

第 2 相

2.7.6.17.2.3　試験方法

本試験は、血小板減少症を伴う日本人の慢性肝疾患患者を対象とする、アバトロンボパグの第 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る。

ランダム化前期間とランダム化期間から成り、ランダム化前期間にはスクリーニング期及びベースライン期が、ランダム化期間には治療期及びフォローアップ期が含まれる。

全ての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない被験者を、スクリーニング期及びベースライン期で測定した血小板数の平均値に基づき 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（40×10^9/L 未満）と高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に組み入れた。ベースラインの血小板数が低いコホートでは、被験者をプラセボ群又はアバトロン

ボパグ 20、40 若しくは 60 mg 群に 1:1:1:3 の比で、ベースラインの血小板数が高いコホートではプラセボ群又はアバトロンボパグ 20 若しくは 40 mg 群に 2:1:2 の比で、いずれも指定された中央登録センターにてランダム割付けした。

ランダム化期間には治療期及びフォローアップ期が含まれ、治療期では、同意が得られランダム割付けされた被験者に Day 1 から 1 日 1 回 5 日間投与した。治験薬投与後、Visit 3（治療期）及び Visit 4、5 及び 6（追跡調査期）で、治験薬の最終投与 30 日後まで、臨床観察及び評価を実施した。

Visit 4 での有効性評価（各実施医療機関での血小板数の測定）の終了後、血小板数が 200×10^9/L 以下の被験者は、治験担当医師の判断により待機的処置又は他の治療を受けることができた。許容された処置を出血リスク別に以下に示す。

- 低リスク：歯科治療、外科穿刺術、消化管内視鏡検査（生検の有無を問わない）、結腸内視鏡検査、ポリープ切除術又は静脈瘤結紮術
- 中リスク：肝生検、気管支鏡検査（生検の有無を問わない）、アブレーション治療（ラジオ波焼灼術、エタノール注入療法）又は肝細胞癌に対する化学塞栓療法
- 高リスク：血管カテーテル法、経頸静脈的肝内門脈大循環短絡術

出血により新鮮凍結血漿又は他の治療を必要とした場合には、医学的配慮の下に、迅速な処置を行うこととした。

待機的処置に伴う出血リスクを管理する救急処置として以下を考慮することとした。

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

血小板数が 200×10^9/L を超えた場合は直ちにドップラー超音波検査により評価することとし、門脈血栓症の疑いのある場合はコンピュータ断層撮影法又は磁気共鳴画像法による検査を行い、門脈血栓症が確定診断された場合は適切な治療を開始することとした。

2.7.6.17.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 年齢が 20 歳以上（同意取得時）の日本人の男女の慢性肝疾患患者
- ベースラインの血小板数の平均値が 50×10^9/L 未満の患者［血小板数は、スクリーニング期及びベースライン期に少なくとも 1 日（24 時間）置いて 2 回測定し、いずれの血小板数も 60.0×10^9/L を超えない］
- Model for End-stage Liver Disease（MELD）スコアが 24 以下（スクリーニング時）の患者

2.7.6.17.2.5 治験薬・投与量・投与方法

被験薬：アバトロンボパグ経口錠（20 mg 錠）

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ錠

投与量：

1） アバトロンボパグ 20 mg 群：アバトロンボパグ 20 mg 錠 1 錠 + プラセボ錠 2 錠
2） アバトロンボパグ 40 mg 群：アバトロンボパグ 20 mg 錠 2 錠 + プラセボ錠 1 錠
3） アバトロンボパグ 60 mg 群：アバトロンボパグ 20 mg 錠 3 錠
4） プラセボ群：プラセボ錠 3 錠

投与方法：1 日 1 回、食後に経口投与

投与期間：最長 5 日間

2.7.6.17.2.6 評価方法

(1) 有効性

- スクリーニング期（Visit 1）、ベースライン期（Visit 2）、並びに Visit 3、4、5 及び 6 時点の血小板数を知見実施医療機関で測定した。
- 出血イベントの発現を世界保健機関（WHO）の出血スコアにより評価した。

(2) 薬物動態／薬力学

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係を評価した。

(3) 安全性

全ての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、バイタルサイン及び心電図検査の定期測定、身体所見、ドップラー超音波検査により安全性を評価した。

2.7.6.17.2.7 目標被験者数

33 名（血小板数が低いコホート 18 名、高いコホート 15 名）

2.7.6.17.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

解析対象集団は以下とした。

Full Analysis Set（FAS）：ランダム割付けされ、治験薬が 1 回以上投与された被験者集団とし、割り付けられた群で解析した。

Per Protocol Analysis Set（PP）：ランダム割付けされた被験者のうち、治験実施計画書に規定された治験薬が投与され、以下のいずれにも該当しない被験者集団とした。

- 治験実施計画書からの重大な逸脱（選択／除外基準からの逸脱又は有効性の評価に影響する重大な逸脱）があった被験者
- 有効性の評価に影響する併用禁止薬を使用した被験者

- 治験薬の服薬規定を遵守しなかった被験者

PP から除外された被験者の包括的な一覧を作成し、データベース固定前に治験依頼者の医学専門家がこれを承認した。

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団とし、投与された群で解析した。

薬物動態解析対象集団 : ランダム割付けされた被験者のうち、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度が得られたことが文書（血液採取と服薬の日時）により確認できる被験者集団とした。

(2) 有効性

有効性の解析では、FAS を主要な解析対象集団、PP を補足的な解析対象集団とした。血小板数に関する全ての解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づき実施した。

主要評価項目の解析

血小板数が 50.0×10^9/L 以上で、かつベースラインから 20.0×10^9/L 以上増加した被験者をレスポンダーと定義し、Visit 4 でのレスポンダー割合を各アバトロンボパグ群（60、40 又は 20 mg）とプラセボ群で、Shirley-Williams 検定（有意水準 : 片側 α=0.025）を用いて高用量から低用量へと逐次検定を行った。

早期中止又は他の理由により主要評価項目の情報が欠損している被験者、及び Visit 4 での血小板数の評価前に血小板輸血が実施された被験者は、主要解析ではノンレスポンダーとみなした。サブグループ解析及び追加の感度分析を適宜実施した。

副次的評価項目の解析

各 Visit（主に Visit 4）で血小板数が 50.0×10^9/L 以上、75.0×10^9/L 以上、150×10^9/L 以上、又は 200×10^9/L 以上に達した被験者割合を投与群別に算出し、Fisher の正確検定を用いて実薬群とプラセボ群を比較した（有意水準 : 両側 α=0.05）。各 Visit での血小板数及びそのベースラインからの変化量は、投与群別に記述統計量（平均値、標準偏差、中央値及び範囲）を用いて要約した。血小板数のベースラインからの変化量は Wilcoxon の順位和検定を用いて算出した（有意水準 : 両側 α=0.05）。

探索的評価項目

以下の有効性の評価項目について、探索的な検討を行った。

- 治験薬の初回投与から Visit 5 までで、WHO 出血スコアが 2 以上の被験者の割合
- WHO 出血スコアに基づき評価した出血イベントの重症度

(3) 安全性

安全性解析対象集団を対象とし、適宜、全体及び各コホート別に要約した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及びドップラー超音波検査などは、適宜、記述統計量（平均値、

SD、中央値及び範囲）又はその割合を投与群別に要約した。安全性の評価では、仮説検定を実施しなかった。

全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語にコード化して読み替えた。有害事象、重篤な有害事象、治験薬投与の中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合について、投与群別、重症度別及び治験薬との因果関係の有無別に要約した。また、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図パラメータの平均値、並びにベースラインからの平均変化量について、投与群別に要約した。

2.7.6.17.2.9 試験実施期間

2014 年[redacted]月～2015 年 4 月

2.7.6.17.2.10 試験実施国

日本

2.7.6.17.3 結果

2.7.6.17.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

56 名がスクリーニングされ、このうち 17 名はスクリーニングで脱落し、39 名がランダム割付けされた。39 名のうち 19 名が、血小板数が低いコホート（ベースラインの血小板数が 40.0×10^9/L 未満）となり、プラセボ又はアバトロンボパグ（20、40 又は 60 mg）が投与された。また 20 名が、血小板数が高いコホート（ベースラインの血小板数が 40.0×10^9/L 以上 50.0×10^9/L 未満）となり、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）が投与された被験者で、試験を中止した被験者はいなかった。

全 39 名の被験者はプラセボ群又はアバトロンボパグ群にランダム割付けされ、治験薬を 1 回以上投与された（プラセボ群：11 名、アバトロンボパグ 20 mg 群：7 名、アバトロンボパグ 40 mg 群：11 名、アバトロンボパグ 60 mg 群：10 名）。本試験では、全 39 名を FAS、PP 及び安全性解析対象集団に含めた。

2.7.6.17.3.2 有効性

血小板数が 50.0×10^9/L 以上でベースラインから 20.0×10^9/L 以上増加した被験者をレスポンダーと定義し、Visit 4 でのレスポンダー割合を有効性の主要評価項目とした。Visit 4 でのレスポンダー割合は、プラセボ群が 9.1%、アバトロンボパグ 20 mg 群が 28.6%、40 mg 群が 63.6%、60 mg 群が 40.0%であった。Visit 4 でのこれら血小板数のレスポンダー割合は、アバトロンボパグ 40 及び 60 mg 群ではプラセボ群に比べて有意に高かった。アバトロンボパグ 20、40 及び 60 mg 群をプラセボ群と比較したときの P 値は、それぞれ 0.146、0.004 及び 0.024 であった（有意水準：片側 α=0.025）。

各 Visit で血小板数が 50.0×10^9/L 以上、75.0×10^9/L 以上、150×10^9/L 以上、又は 200×10^9/L 以上に達した被験者の割合を有効性の副次的評価項目とした。血小板数が 150×10^9/L 以上又は 200×10^9/L 以上に達した被験者はいなかった。Visit 4 で血小板数が 50.0×10^9/L 以上に達した被

験者はプラセボ群 9.1%、アバトロンボパグ 20 mg 群 71.4%、40 mg 群 81.8%、60 mg 群 50.0%で、75.0×10^9/L 以上はそれぞれ 0.0%、0.0%、63.6%、30.0%であった。

また、Visit 別の血小板数及びそのベースラインからの変化量も副次的評価項目とした。Visit 4 でのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は、プラセボ群 3.32（7.163）×10^9/L、アバトロンボパグ 20 mg 群 12.71（9.486）×10^9/L、40 mg 群 38.14（22.781）×10^9/L、60 mg 群 27.05（22.700）×10^9/L であった。アバトロンボパグ 40 mg 群では、Visit 3、4 及び 5 で 20 及び 60 mg 群より大きかった。

各アバトロンボパグ群での血小板数のベースラインからの変化量の中央値は Visit 4 でピークを示した後、Visit 6 までにベースライン値に戻った。全体として、ベースラインからの変化量のばらつき（標準偏差）は、20 mg 及びプラセボ群に比べて 40 及び 60 mg 群で大きかった。

出血イベントが発現した 8 名（プラセボ群 3 名、20 mg 群 4 名及び 40 mg 群 1 名）のうち、4 名（プラセボ群 1 名、20 mg 群 2 名及び 40 mg 群 1 名）ではベースラインの血小板数が 40.0 × 10^9/L 未満であった。WHO 出血スコアが Grade 1 を超える出血イベントを発現した被験者はいなかった。

出血イベントのため救急処置を受けた被験者はいなかったが、3 名が輸血を受け、輸血時期は、プラセボ群の 1 名が Day 10 での血小板数 46000/μL を受けて Visit 4（Day 11）、アバトロンボパグ 20 mg 群の 1 名が Day 10 での血小板数 56000/μL を受けて Visit 4（Day 12）、及び 60 mg 群の 1 名が Day 10 での 35000/μL を受けて Visit 5（Day 21）の後であった。

2.7.6.17.3.3　安全性

Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）は、プラセボ群の 72.7%（8/11 名）及び全アバトロンボパグ群の 53.6%（15/28 名）に発現した。試験期間中、最もよくみられた有害事象は、処置後合併症［プラセボ群 : 9.1%（1/11 名）、アバトロンボパグ群 : 25.0%（7/28 名）］、塞栓術後症候群［アバトロンボパグ群 : 10.7%（3/28 名）］、下痢、血中ブドウ糖増加及び皮下出血［プラセボ群 : 各 9.1%（1/11 名）、アバトロンボパグ群 : 各 7.1%（2/28 名）］、並びに便秘及び鼻咽頭炎［アバトロンボパグ群 : 各 7.1%（2/28 名）］であった。発現した有害事象を表 2.7.6.17-1 に示す。

Grade 3 又は 4 の有害事象は、全アバトロンボパグ群の 7.1%（2/28 名）に発現し（20 mg 群で Grade 3 の白血球数減少、40 mg 群で Grade 4 の血中ブドウ糖増加）、プラセボ群では発現しなかった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、全アバトロンボパグ群の 14.3%（4/28 名）に発現し、内訳は結膜出血、便秘、下痢、口渇、白血球数減少、皮脂欠乏性湿疹及び酒さ［各 3.6%（1 名）］であった。プラセボ群では発現しなかった。

本試験期間中、死亡、重篤な有害事象又は中止に至った有害事象は発現しなかった。

血小板減少症の再発（治験薬の最終投与 30 日後以内に、血小板数が 10.0×10^9/L 未満かつベースラインより 10.0×10^9/L 超少ないときと定義）、血栓・塞栓症イベント、出血イベント（WHO Grade 2～4）などの特に注目すべき有害事象は発現しなかった。

表 2.7.6.17-1　有害事象及び因果関係を否定できない有害事象（器官別大分類別、基本語別）

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=11) n (%)	60 mg (N=10) n (%)	合計 (N=28) n (%)		20 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=11) n (%)	60 mg (N=10) n (%)	合計 (N=28) n (%)
有害事象	8 (72.7)	4 (57.1)	8 (72.7)	3 (30.0)	15 (53.6)	0 (0.0)	2 (28.6)	2 (18.2)	0 (0.0)	4 (14.3)
眼障害	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
結膜出血	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
胃腸障害	3 (27.3)	2 (28.6)	2 (18.2)	2 (20.0)	6 (21.4)	0 (0.0)	1 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.1)
腹部不快感	1 (9.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹水	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
便秘	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
下痢	1 (9.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
血便排泄	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
注射部位反応	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
穿刺部位疼痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
血管穿刺部位血腫	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	1 (10.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
塞栓術後症候群	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	1 (10.0)	3 (10.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
処置後合併症	1 (9.1)	2 (28.6)	2 (18.2)	0 (0.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

MedDRA 器官別大分類／基本語	有害事象					因果関係を否定できない有害事象				
	プラセボ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群				プラセボ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群			
		20 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=11) n (%)	60 mg (N=10) n (%)	合計 (N=28) n (%)		20 mg (N=7) n (%)	40 mg (N=11) n (%)	60 mg (N=10) n (%)	合計 (N=28) n (%)
臨床検査	1 (9.1)	2 (28.6)	1 (9.1)	1 (10.0)	4 (14.3)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (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	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ブドウ糖増加	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血圧上昇	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系胸痛	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚部痛	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
精神障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻出血	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
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)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
水疱	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮脂欠乏性湿疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)
紅斑	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮下出血	1 (9.1)	1 (14.3)	1 (9.1)	0 (0.0)	2 (7.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
酒さ	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (3.6)

MedDRA ver.17.1

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).

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.

MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects.

Source：Module, 5.3.5.1-2, Study 204, CSR Table 14.3.1.2.2 and Table 14.3.1.2.3

ビリルビンの顕著な異常高値を示した被験者の割合は、全アバトロンボパグ群（17.9%）の方がプラセボ群（9.1%）に比べて高かった。一方、白血球数の顕著な異常低値及びブドウ糖の顕著な異常高値を示した被験者の割合はプラセボ群（それぞれ 36.4%及び 27.3%）の方がアバトロンボパグ群（それぞれ 21.4%及び 17.9%）に比べて高かった。

バイタルサイン（収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、呼吸数、体温及び体重）のベースラインから Visit 4（治療期後の Day 10）までの平均変化量に、プラセボ群とアバトロンボパグ群で明らかな違いは認められなかった。

Fridericia 式による心拍数で補正した QT（QTcF）間隔が 500 msec 超の被験者及び QTcF のベースラインからの変化量が 60 msec 超を示した被験者はいずれの群でもいなかった。

アバトロンボパグの血漿中濃度と QTcF のベースラインからの変化量に、検討した全ての用量で正の相関は認められなかった。

2.7.6.17.4　結論

主要評価項目である Visit 4 での血小板数のレスポンダー割合は、アバトロンボパグ 40 及び 60 mg 群の方がプラセボ群に比べて有意に高かった。Visit 4 でのベースラインからの平均変化量はプラセボ群が 3.32×10^9/L、アバトロンボパグ 20 mg 群が 12.71×10^9/L 、40 mg 群が 38.14×10^9/L 及び 60 mg 群が 27.05×10^9/L であった。これらのデータから、アバトロンボパグ 40 及び 60 mg が慢性肝疾患での血小板減少症患者の有効な治療法となることが示された。

本試験の安全性データから、有害事象の発現割合及びよくみられる有害事象について、プラセボ群とアバトロンボパグ群で明らかな傾向は認められなかった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は発現しなかった。血小板減少症の再発、血栓・塞栓症イベント及び出血イベント（WHO Grade 2～4）に含まれる有害事象は発現しなかった。全体として、アバトロンボパグ 20、40 及び 60 mg は安全性に大きな問題はなく、忍容性も良好であった。

2.7.6.18　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 3 相試験（310 試験）

添付資料 5.3.5.1-3

2.7.6.18.1　試験の標題

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

2.7.6.18.2　試験方法

2.7.6.18.2.1　目的

主要目的

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者での、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率について、アバトロンボパグ（血小板数が 40×10^9/L 未満の被験者には 60 mg、40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満の被験者には 40 mg）のプラセボに対する優越性を検証する。

副次的目的

- 待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合について、アバトロンボパグのプラセボに対する優越性を検証する。
- 待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量について、アバトロンボパグのプラセボに対する優越性を検証する。
- アバトロンボパグの安全性を評価する。

探索的目的

- 母集団解析により、アバトロンボパグの薬物動態及び血漿中濃度と血小板数の関係を明らかにする。
- 血小板数のベースラインからの変化量及び血小板の輸血量（単位）を示す。また、出血イベントの発現割合及び重症度を評価する。
- 血小板輸血や待機的処置に付随した出血に対する止血処置の必要性を最小化することによって生じる医療経済効果を評価する。

2.7.6.18.2.2　フェーズ

第 3 相

2.7.6.18.2.3　試験方法

本試験は、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者を対象とし、アバトロンボパグ投与の有効性及び安全性を評価する、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る。ベースラインの平均血小板数に基づき被験者を 2 つのコホートのいずれかに組み入れ、それぞれのコホート内で更に待機的処置の出血

リスク（低・中・高）及び肝細胞癌の状態（有無）により層別した。いずれのコホートも組み入れ被験者総数の 55%を超えないこととした。

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（40×10^9/L 未満）と高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）で、それぞれ 138 名（59.7%）及び 93 名（40.3%）が組み入れられた。

ベースラインの血小板数が低いコホートでの各層で、被験者をアバトロンボパグ群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム割付けし、以下の治験薬を投与した。

- Day 1～5 にアバトロンボパグ 60 mg
- Day 1～5 にマッチング・プラセボ

ベースラインの血小板数が高いコホートでの各層で、被験者をアバトロンボパグ群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム割付けし、以下の治験薬を投与した。

- Day 1～5 にアバトロンボパグ 40 mg
- Day 1～5 にマッチング・プラセボ

血小板数は、スクリーニング期及びベースライン時の 2 回測定した。測定は少なくとも 1 日置いて実施する必要があり、いずれも 60×10^9/L を超えないこととした。2 回の平均値で組み入れ基準（ベースラインの平均血小板数：50×10^9/L 未満）の適格性を判断した。

本試験は、ランダム化前期間、ランダム化期間及びフォローアップ期間の 3 期から成る。

ランダム化前期間では、Day −14～−1 の間に 1 回来院してスクリーニングを実施し、スクリーニング期に被験者から文書による同意を取得し、治験実施計画書で規定した適格性を確認した。

ランダム化期間にはベースライン期、治療期及び待機的処置日が含まれ、ベースライン期では全ての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない被験者をランダム割付けし、投与を開始した。治療期では、被験者にアバトロンボパグ（60 又は 40 mg）若しくはプラセボを毎日投与した。待機的処置日は治験薬の最終投与の 5～8 日後（Day 10～13）に設定し、全ての評価は待機的処置前に完了することとした。Visit 4 での待機的処置前の血小板数が 200×10^9/L 超の場合、治験担当医師の判断で待機的処置を血小板数が 200×10^9/L 未満となるまで延期できることとした。

フォローアップ期間には、待機的処置の 7 日後及び治験薬の最終投与の 30 日後の 2 回来院した。

2.7.6.18.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 18 歳以上の男女の慢性肝疾患患者
- ベースラインの平均血小板数が 50×10^9/L 未満の患者
- Model for End-Stage Liver Disease（MELD）スコアが 24 以下の患者

- 本試験で許容される待機的処置を受ける予定であり、血小板数にベースラインから臨床的に意義のある増加がみられない場合は、待機的処置の出血リスクに対処するためには血小板輸血が必要となる可能性があると治験担当医師が判断した患者

2.7.6.18.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグの第 2 世代（2G）製剤 20 mg 錠

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ

投与方法：Day 1～5 に以下の治験薬を食後に 1 日 1 回経口投与した。

（1） ベースラインの血小板数が低いコホート
- 試験群：アバトロンボパグ 60 mg（20 mg 錠 3 錠）
- 対照群：マッチング・プラセボ（プラセボ錠 3 錠）

（2） ベースラインの血小板数が高いコホート
- 試験群：アバトロンボパグ 40 mg（20 mg 錠 2 錠）
- 対照群：マッチング・プラセボ（プラセボ錠 2 錠）

投与期間：5 日間

2.7.6.18.2.6 評価項目

(1) 有効性
- 血小板輸血の回数及び輸血単位、輸血日、輸血開始／終了時間
- 出血に対する止血処置（血小板輸血、新鮮凍結血漿、クリオ製剤、ビタミン K、デスモプレシン、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、全血輸血、濃厚赤血球輸血、外科的介入など）
- スクリーニング期（Day −14～−1）、ベースライン時（Day 1）、待機的処置日（Day 10）、待機的処置の 7 日後、及び Day 35 に実施医療機関の検査施設で測定された血小板数
- 出血イベント：世界保健機関（WHO）の出血スコア及び Bleeding Academic Research Consortium（BARC）出血基準により評価した出血イベント

(2) 薬物動態

アバトロンボパグの薬物動態及び共変量効果を、母集団薬物動態解析により評価した。

(3) 薬力学

全ての被験者を対象に実施医療機関の検査施設で、スクリーニング期（Day −14～−1）及び 1 日以上置いてベースライン時（Day 1）に血小板数を測定し、その後、待機的処置日（Day 10）、待機的処置の 7 日後及び Day 35 に測定した。

(4) 薬物動態／薬力学

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係について、母集団薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリングを用いて評価した。薬力学パラメータへの共変量効果も評価した。

(5)　安全性

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、バイタルサイン及び心電図検査の定期測定、身体所見、ドップラー超音波検査により安全性を評価した。注目すべき有害事象は、血小板減少症の再発（中止から 30 日以内の血小板数が 10×10^9/L 未満で、かつベースライン値より 10×10^9/L 以上減少と定義）、血栓・塞栓イベント及び WHO Grade 2～4 の出血イベントとした。被験者の安全性を確保するため、独立データ安全性モニタリング委員会を設置した。その他の注目すべき事象として、妊娠、授乳中の治験薬に対する曝露、治験薬の過量投与、誤用、乱用及び医療過誤による有害事象、並びに treatment-emergent significant laboratory abnormality（以下、顕著な臨床検査値異常）及び血小板輸血に伴う合併症もモニタリングして記録した。

一部の実施医療機関では、アバトロンボパグによる血小板活性化を評価するため、特定のフローサイトメトリー・マーカー又は血小板凝集測定法を用いて血小板の機能を評価した。また、循環血中の活性型血小板について、血小板表面の活性型糖蛋白質 IIb～IIIa 及び血小板表面の P-セレクチンを測定して、血小板の活性化を評価した。血小板の反応性は、低濃度及び高濃度のアデノシン 2 リン酸、並びに低濃度及び高濃度のトロンビン受容体活性化ペプチドに対する血小板の反応に基づき評価した。

2.7.6.18.2.7　目標被験者数

約 200 名

設定根拠

当初、合計 300 名（アバトロンボパグ群 200 名、プラセボ群 100 名）を組み入れ、ベースラインの血小板数に基づく 2 つのコホートにそれぞれ半数ずつ組み入れる予定であった。この被験者数は、有効性の主要評価項目であるレスポンダー割合（ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合）の比較に基づき設定した。治験責任医師との臨床上の合意、及び血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者を対象に実施された他のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬の試験［Eltrombopag Evaluated for its Ability to Overcome Thrombocytopenia and Enable Procedures（ELEVATE）試験］の公表結果（Afdhal, 2012）に基づき、プラセボ群のレスポンダー割合を 18%と仮定した。群間差は、アバトロンボパグの第 2 相試験（202 試験）での血小板数の変化量、並びに 202 試験やその他の臨床試験の PK/PD データを用いた用量反応モデリングに基づき設定した。当初設定した被験者数での検出力は 99%超であった。

米国食品医薬品局（FDA）との相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後、注目すべき有害事象の発現割合が低かったことから、検出力を 90%超に維持できる範囲で目標被験者数を減らすこととし、300 名から 200 名に変更した（治験実施計画書 Amendment 04）。アバトロンボパグ群とプラセボ群（18%）とのレスポンダー割合の群間差を 35%としたとき、各コホートでのランダム割付

け被験者数を 100 名（アバトロンボパグ群 67 名、プラセボ群 33 名）に減らしても、Fisher の正確検定（有意水準は両側 0.05）で 90%超の検出力が確保できる。また、ELEVATE 試験での発現割合に基づき、本試験のプラセボ群でも、注目すべき有害事象である門脈血栓症の発現割合は約 1%と予想された。DSMB が実施した、アバトロンボパグの実施中の第 3 相試験の安全性データに対する盲検下レビューでは、門脈血栓症の有害事象の発現割合は 1%より低かった。したがって、被験者数を減らしても、対象である慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグの安全性及び有効性を適切に評価できると考えた。

2.7.6.18.2.8　解析方法

(1)　解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）：全てのランダム割付けされた被験者集団とした。

Per Protocol Analysis Set（PPAS）：全てのランダム割付けされた被験者のうち、治験実施計画書に従って割り当てられた治験薬が投与され、以下のいずれの基準にも該当しない被験者集団とした。

- 治験実施計画書からの重大な逸脱（主な選択／除外基準からの逸脱又は有効性の評価に影響する重大な逸脱）があった被験者
- 評価項目に影響する併用禁止薬を使用した被験者
- 治験薬の服薬規定を遵守しなかった被験者
- ベースラインの血小板数が 50×10^9/L を超えた被験者
- 血小板数が有意に増加しない場合でも輸血しない予定であるのに組み入れられた被験者
- 投与前の禁止薬が投与されたか、投与前に輸血された被験者
- ベースラインで顕著な出血がみられた被験者
- 治験実施計画書で許容された待機的処置が Day 8～15 に実施されなかった被験者
- 割り付けられた投与群と異なる群の治験薬が投与された被験者
- Visit 4（Day 10～13）で血小板数を確認する前に血小板が輸血された被験者
- 血小板輸血を拒否した被験者

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団とした。

PK 解析対象集団：ランダム割付けされた被験者のうち、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度が得られたことが、文書により確認できる被験者集団とした。

PK/PD 解析対象集団 : ランダム割付けされた被験者のうち、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度及び 1 つ以上の血小板数が得られたことが、文書により確認できる被験者集団とした。

(2) 有効性

全ての有効性の解析では FAS を主要な解析対象集団、PPAS を補足的な解析対象集団とした。血小板数に関する全ての解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づき実施した。

主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目は、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合とした。

ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者をレスポンダーと定義した。

レスポンダー割合について、コホート別［低いコホート（40×10^9/L 未満）又は高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に、アバトロンボパグ群（60 又は 40 mg）とそれぞれのプラセボ群を有意水準 $\alpha = 0.05$ で比較した。検定には、待機的処置の出血リスク（低・中・高）を調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。

本試験は、有効性の主要評価項目について両コホートでアバトロンボパグ群が統計学的に有意であった場合、成功とみなすこととした。

副次的評価項目の解析

有効性の主要評価項目について両コホートで統計学的に有意な場合のみ、以下の 2 つの副次的評価項目について解析することとした。

- 待機的処置日に血小板数が目標とした 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合を最初に解析した。待機的処置日に血小板数が目標とした 50×10^9/L 以上に達した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダー割合について、コホート別［ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）及び高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に、アバトロンボパグ群（60 又は 40 mg）とそれぞれのプラセボ群を有意水準 $\alpha = 0.05$ で比較した。検定には、待機的処置の出血リスク（低・中・高）を調整した一般化 CMH 検定を用いた。
- 最初に解析した副次的評価項目について両コホートでアバトロンボパグ群が統計学的に有意な場合のみ、ベースラインから待機的処置日までの血小板数の変化量を解析することとした。ベースラインからの血小板数の変化量について、コホート別［低いコホート（40×10^9/L 未満）又は高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に、Wilcoxon の順位和検定により有意水準 $\alpha = 0.05$ で比較した。

探索的評価項目の解析

以下の有効性の評価項目について、探索的な検討を行った。

- 各 Visit での血小板数及び血小板数のベースラインからの変化量
- 各 Visit で血小板数が 50×10^9/L 以上、75×10^9/L 以上又は 200×10^9/L 以上に達した被験者の割合

- 血小板輸血エピソード当たりの血小板単位数
- WHO 出血スコア及び BARC 出血基準で評価する出血イベントの重症度
- ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに WHO 出血スコアが 2 以上となった被験者の割合
- 医療資源の利用の医療経済学的評価

基本的に、連続データの評価項目では、適宜、共分散分析の枠組み又は Wilcoxon の順位和検定を、カテゴリカルデータの評価項目では CMH 検定、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定を用いて解析した。

(3) 薬物動態

母集団薬物動態解析により母集団薬物動態パラメータを推定し、薬物動態パラメータに対する共変量効果を評価した。

(4) 薬物動態／薬力学

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係について母集団 PK/PD 解析により母集団薬力学パラメータを推定し、薬力学パラメータに対する共変量効果を評価した。

(5) 安全性

安全性解析対象集団を対象に、適宜、全体及びコホート別に要約した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及びドップラー超音波検査などは投与群別に、適宜、記述統計量［平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲］又はその割合を要約した。安全性の評価では仮説検定を実施しなかった。

2.7.6.18.2.9 試験実施期間

2014 年 2 月～2017 年 1 月

2.7.6.18.2.10 試験実施国

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、チリ、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

2.7.6.18.3 結果

2.7.6.18.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

370 名から同意を取得し、このうち 139 名がスクリーニングで脱落して 231 名がランダム割付けされた。主な脱落理由は組み入れ基準への不適合［120 名（32.4%）］及び他の理由［9 名（2.4%）］で、他の理由は有害事象、追跡不能及び同意の撤回などであった。

組み入れられた 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%）が高いコホートで、149 名がアバトロンボパグ群（ベースラインの血小板数が低いコホート 90 名及び高いコホート 59 名）、82 名がプラセボ群（48 名及び 34 名）に割り付けられた。

アバトロンボパグ群に割り付けられた 149 名のうち 147 名（98.7%）に治験薬が投与され、140 名（95.2%）が試験を完了した。プラセボ群では 82 名のうち 80 名（97.6%）に投与され、78 名（97.5%）が完了した。全体として、試験を中止した被験者の割合はアバトロンボパグ群［7 名（4.8%)］の方がプラセボ群［2 名（2.5%)］より高く、主な中止理由は同意の撤回、他の理由、自己都合及び有害事象であった。

2.7.6.18.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

全体として、各投与群の人口統計学的及びその他の基準値の特性は同様であった。平均年齢（SD）は 56.3（10.06）歳で、男性［158 名（68.4%)］の方が女性［73 名（31.6%)］より多かった。人種は、白人［128 名（56.9%)］が最も多く、次いで韓国人［43 名（19.1%)］、中国人［24 名（10.7%)］、他のアジア人［22 名（9.8%)］であった。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。ベースラインの血小板数の平均値は、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ群 31.1×10^9/L、プラセボ群 30.7×10^9/L と同程度であり、血小板数が高いコホートでもそれぞれ 44.3×10^9/L、44.9×10^9/L と同程度であった。年齢、性別、民族、人種、体重、body mass index（BMI）及び地理的地域も投与群で概ね同様であった。

慢性肝疾患の病因は慢性ウイルス性肝炎［143 名（62.7%)］が最も多く、次いで他の慢性肝疾患［38 名（16.7%)］、アルコール性肝疾患［33 名（14.5%)］であり、慢性ウイルス性肝炎の多くは慢性 C 型肝炎［96 名（42.1%)］であった。全体として、肝細胞癌「なし」が多く［173 名（75.5%)］、肝細胞癌「あり」の多くは Barcelona-Clinic Liver Cancer Grade A［30 名（13.1%)］であった。その他の基準値の特性は両コホートで同様であった。

前治療薬及び併用薬

本試験前に何らかの治療薬が投与されていた被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［30 名（20.4%)］の方が併合プラセボ群［12 名（15.0%)］より高く、いずれの群でも前治療薬の多く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」及び「神経系」であった。

併用薬が投与された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［144 名（98%)］と併合プラセボ群［80 名（100.0%)］で同程度であり、その多く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「麻酔薬」であった。

待機的処置のために追加で併用薬が投与された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［34 名（23.1%)］の方が併合プラセボ群［23 名（28.8%)］よりわずかに低く、その多くは薬理学サブグループで「全身麻酔薬」及び「睡眠薬と鎮静薬」であった。

2.7.6.18.3.3 有効性

2.7.6.18.3.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者（レスポンダー）の割合で、これは、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管理する上で、臨床的に重要な事項である。FAS での解析により、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群はプラセボ群よりレスポンダー割合が高く、臨床的に意味があり、かつ統計学的に顕著な有意差が認められた。

ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）では、アバトロンボパグ 60 mg 群［65.6%（59/90 名）］の方がプラセボ群［22.9%（11/48 名）］よりレスポンダー割合が高く、群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群−プラセボ群）は 42.6%［95%信頼区間（CI）（27.2, 58.1）］であり、臨床的に意味のある統計学的に顕著な有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）でも、アバトロンボパグ 40 mg 群［88.1%（52/59 名）］の方がプラセボ群［38.2%（13/34 名）］よりレスポンダー割合が高く、群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群−プラセボ群）は 49.9%［95%CI（31.6, 68.2）］であり、臨床的に意味のある統計学的に顕著な有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

待機的処置の出血リスクによるサブグループ解析

レスポンダー割合は、待機的処置の出血リスク（低・中・高）にかかわらず、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高かった。すなわち、低リスクでは、ベースラインの血小板数が低いコホートがアバトロンボパグ群 83.9%（47/56 名）及びプラセボ群 33.3%（9/27 名）、高いコホートが 97.0%（32/33 名）及び 38.1%（8/21 名）であった。中リスクでは、血小板数が低いコホートが 50.0%（5/10 名）及び 25.0%（2/8 名）、高いコホートが 81.8%（9/11 名）及び 66.7%（2/3 名）で、高リスクではそれぞれ 38.9%（7/18 名）及び 0%（0/5 名）、91.7%（11/12 名）及び 37.5%（3/8 名）であった。レスポンダーとなったが血小板数 50×10^9/L 以上に達しなかった被験者をノンレスポンダーと適切に扱うと、待機的処置の出血リスク全体でアバトロンボパグの効果はより大きくなった。

2.7.6.18.3.3.2 副次的評価項目

(1) 血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合

1 つ目の副次的評価項目は、待機的処置日（Day 10～13）に血小板数が目標である 50×10^9/L 以上に達した被験者（レスポンダー）の割合で、これは臨床的に重要であり、出血リスクのある待機的処置を予定する血小板減少症患者の臨床ガイドラインでも推奨されている。いずれのコホートでもアバトロンボパグ群はプラセボ群よりレスポンダー割合が高く、顕著な統計学的有意差が認められた。

ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）では、アバトロンボパグ 60 mg 群の 68.9%（62/90 名）、プラセボ群の 4.2%（2/48 名）がレスポンダーであり、群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群−プラセボ群）は 64.7%［95%CI（53.6, 75.8）］で、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）でも、アバトロンボパグ 40 mg 群の 88.1%（52/59 名）、プラセボ群の 20.6%（7/34 名）がレスポンダーであり、群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群−プラセボ群）は 67.5%［95%CI（51.6, 83.4）］で、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

(2) 待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量

2 つ目の副次的評価項目は待機的処置日（Day 10～13）の血小板数のベースラインからの変化量で、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群はプラセボ群より平均変化量が大きく、顕著な統計学的有意差が認められた。アバトロンボパグ群の平均増加量は、対象患者集団で待機的処置前に必要とされる範囲内であった。

平均変化量は、ベースラインの血小板数が低いコホート（40 × 10^9/L 未満）ではアバトロンボパグ 60 mg 群が 32.0 × 10^9/L、プラセボ群が 0.8×10^9/L で、アバトロンボパグ 60 mg 群の方が大きく、群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群−プラセボ群）は 27.5×10^9/L［95%CI（25.5, 32.5）］であり、臨床的に意味があり統計学的に顕著な有意差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon の順位和検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）ではアバトロンボパグ 40 mg 群が 37.1×10^9/L、プラセボ群が 1.0 × 10^9/L で、群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群−プラセボ群）は 33.0×10^9/L［95%CI（25.5, 41.5）］であり、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon の順位和検定）。

2.7.6.18.3.3.3 探索的評価項目

(1) 各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量

いずれのコホートでもアバトロンボパグ群では血小板数が増加し、平均血小板数は Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）にピークとなり、Day 35（Visit 6、追跡調査）までにベースラインと同程度に減少した。アバトロンボパグ投与によって血小板数は Day 4（Visit 3）から増加しはじめたが、Day 4 では、ベースラインの血小板数が低いコホートではプラセボ群と統計学的な有意差が認められたものの（P=0.0002）、血小板数が高いコホートでは認められなかった（P=0.0890）。

アバトロンボパグ群では Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）に平均血小板数はピークとなり、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 65.8×10^9/L、高いコホートでは 82.8×10^9/L で、いずれのコホートでもベースライン時の約 2 倍であった。ベースラインからの変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で臨床的に重要な統計学的有意差が認められた（ベースラインの血小板数が低いコホート P<0.0001、高いコホート P<0.0001）。プラセボ群での待機的

処置日の平均血小板数は、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 31.0×10^9/L、高いコホートでは 46.2×10^9/L で、ベースライン値の 1.0 倍であった。

いずれのコホートでも、アバトロンボパグ群では Visit 5（待機的処置の 7 日後、Day 17～20）までに平均血小板数はピークから減少して、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 48.1 × 10^9/L、高いコホートでは 60.9×10^9/L となり、Visit 5 でもベースラインからの変化量にアバトロンボパグ群とプラセボ群で統計学的有意差が認められた（両コホートとも P<0.0001）。いずれのコホートでも Day 35（Visit 6、追跡調査）までにアバトロンボパグ群ではベースラインと同程度まで減少した。

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

血小板数の目標は待機的処置日に 50×10^9/L 以上に達することであったが、いずれのコホートでも、アバトロンボパグ群では多くの被験者で、効果がピークとなった Day 10～13（Visit 4）までにこの目標に達したのに対し、プラセボ群では少数のみであった（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 77.5%及びプラセボ群 4.8%、高いコホート：92.9%及び 22.6%）。アバトロンボパグ群では、いずれのコホートでも待機的処置の 7 日後（Visit 5）まで血小板数は増加したままであったが、50×10^9/L 以上に達した被験者の一部（血小板数が低いコホート 39.7%、高いコホート 67.3%）ではピークより減少した。プラセボ群では、血小板輸血を行って 50×10^9/L 以上となった被験者の割合は待機的処置の 7 日後（Visit 5）までに、血小板数が低いコホートで 11.8%、高いコホートで 22.6%まで上昇した。Day 35（Visit 6、追跡調査）までに血小板数はベースラインと同程度まで減少したが、アバトロンボパグ群では少数で 50×10^9/L 以上のままであった（血小板数が低いコホート：アバトロンボパグ群 6.0%及びプラセボ群 11.1%、高いコホート：22.6%及び 15.6%）。

血小板数が 75×10^9/L 以上に達した被験者の割合は Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）が最も高く（血小板数が低いコホート：アバトロンボパグ群 23.8%及びプラセボ群 0%、高いコホート： 58.9%及び 3.2%）、Day 35（Visit 6、追跡調査）までにアバトロンボパグ群では血小板数が低いコホートで 1.2%、高いコホートで 3.8%まで低下した。

試験期間中のいずれの時点、いずれの群でも、血小板数が 200×10^9/L を超えた被験者はいなかった。

2.7.6.18.3.4 安全性

2.7.6.18.3.4.1 曝露状況

治験薬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［服薬遵守率：それぞれ 96.6%（142/147 名）及び 100%（80/80 名）］。両コホートのアバトロンボパグ群でも曝露量は同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間投与を完了した［服薬遵守率：60 mg 群 96.6%（86/89 名）、40 mg 群 96.6%（56/58 名）］。また、平均投与期間（SD）は併合アバトロンボパグ群［4.9（0.36）日］と併合プラセボ群［5.0

（0.00）日］）で同程度であり、アバトロンボパグ群の平均投与期間は、ベースラインの血小板数が低いコホートが 4.9 日、高いコホートが 5.0 日であった。

2.7.6.18.3.4.2　有害事象の要約

Treatment-emergent adverse event（以下、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［57.1%（84/147 名）及び 61.3%（49/80 名）］、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群も同程度であった［59.6%（53/89 名）及び 53.4%（31/58 名）］。治験薬と因果関係が否定できないと判断され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り［10.9%（16/147 名）及び 11.3%（9/80 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 60 mg 群 13.5%（12/89 名）、プラセボ群 14.6%（7/48 名）、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 6.9%（4/58 名）、プラセボ群 6.3%（2/32 名）であった。また、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）］よりも高かった。いずれのコホートのアバトロンボパグ群及びプラセボ群も有害事象の多くは軽度から中等度であった。

Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）の Grade 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 60 mg 群［7.9%（7/89 名）］の方がプラセボ群［16.7%（8/48 名）］より低く、血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群［17.2%（10/58 名）］の方がではプラセボ群［0%（0/32 名）］より高かった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群［7.9%（7/89 名）］の方が 40 mg 群［17.2%（10/58 名）］よりも低かった。

重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群［12.2%（18/147 名）］と併合プラセボ群［15.0%（12/80 名）］、アバトロンボパグ 60 mg 群［11.2%（10/89 名）］と 40 mg 群［13.8%（8/58 名）］で同程度であり、2 つのコホートで一定の傾向は認められなかった。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）］より低く、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。

死亡に至った有害事象は、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 2 名（2.2%）で発現し［多臓器機能不全症候群 1 名（被験者番号 [redacted]）、肝性昏睡 1 名（被験者番号 [redacted]）］、いずれの有害事象もアバトロンボパグと関連なしと判断された。また、治験薬の用量変更に至った有害事象が、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%）で発現し、いずれも最終的に投与を中止した。

2.7.6.18.3.4.3　有害事象の表示

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.18-1、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.18-2 に示す。

全体として発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」［併合アバトロンボパグ群 31.3%（46/147 名）及び併合プラセボ群 25.0%（20/80 名）］並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」［21.1%（31/147 名）及び 22.5%（18/80 名）］であった。その他、発現割合が 10%以上であった SOC は、プラセボ群では「感染症および寄生虫症」10.0%（8/80 名）、「傷害、中毒および処置合併症」10.0%（8/80 名）及び「神経系障害」10.0%（8/80 名）、アバトロンボパグ群では「傷害、中毒および処置合併症」11.6%（17/147 名）のみであった。

いずれかの併合群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、腹痛、消化不良、悪心、発熱及び頭痛であった。併合アバトロンボパグ群では腹痛、悪心、発熱及び頭痛で、このうち腹痛［アバトロンボパグ群 9.5%（14/147 名）、プラセボ群 7.5%（6/80 名）］以外は併合プラセボ群でも同程度かより高い発現割合であった。また、これらの発現割合をアバトロンボパグの 2 群で比較すると、悪心（60 mg 群 4.5%及び 40 mg 群 8.6%）及び頭痛（5.6%及び 10.3%）で異なっていたものの概ね同程度で、用量による一定の傾向はみられなかった。

発現割合が比較的高かった有害事象（いずれかの群で 2%以上 5%未満）のうち、併合アバトロンボパグ群でのみ発現したか併合プラセボ群より発現割合が高かったのは、疲労（アバトロンボパグ群 4.8%、プラセボ群 2.5%）、処置による疼痛（4.8%、0%）、末梢性浮腫（4.1%、3.8%）、上腹部痛（3.4%、0%）、腹水（2.7%、1.3%）、挫傷（2.7%、1.3%）、浮動性めまい（2.7%、2.5%）、嘔吐（2.7%、1.3%）、咳嗽（2.0%、0%）、食欲減退（2.0%、1.3%）及び食道静脈瘤（2.0%、0%）であった。併合アバトロンボパグ群の方が併合プラセボ群より発現割合が低かった有害事象は下痢（3.4%、3.8%）、無力症（2.0%、2.5%）、背部痛（1.4%、2.5%）、鼻出血（1.4%、2.5%）及び尿路感染（1.4%、2.5%）であった。併合プラセボ群のみでみられたのは消化不良（5.0%）、胃腸炎（2.5%）、血小板数減少（2.5%）、口渇（2.5%）及び輸血反応（3.8%）であった。アバトロンボパグの用量により発現割合が異なっていた事象は疲労（アバトロンボパグ 60 mg 群 6.7%、40 mg 群 1.7%）、処置による疼痛（7.9%、0%）、上腹部痛（4.5%、1.7%）、下痢（4.5%、1.7%）及び無力症（3.4%、0%）で、その他には用量による違いはみられなかった。

表 2.7.6.18-1　有害事象（器官別大分類別、基本語別）

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
有害事象発現被験者数	31 (64.6)	53 (59.6)	18 (56.3)	31 (53.4)	49 (61.3)	84 (57.1)
血液およびリンパ系障害	1 (2.1)	3 (3.4)	0	3 (5.2)	1 (1.3)	6 (4.1)
貧血	1 (2.1)	1 (1.1)	0	1 (1.7)	1 (1.3)	2 (1.4)
凝血異常	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
鉄欠乏性貧血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
リンパ節症	0	0	0	1 (1.7)	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)
心臓障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
心房細動	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
睫毛重生	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
回転性めまい	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
眼障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
視力低下	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
胃腸障害	11 (22.9)	28 (31.5)	9 (28.1)	18 (31.0)	20 (25.0)	46 (31.3)
腹部膨満	0	1 (1.1)	1 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.3)	2 (1.4)
腹痛	3 (6.3)	8 (9.0)	3 (9.4)	6 (10.3)	6 (7.5)	14 (9.5)
下腹部痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
上腹部痛	0	4 (4.5)	0	1 (1.7)	0	5 (3.4)
腹部圧痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
肛門出血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
肛門直腸静脈瘤	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
腹水	1 (2.1)	3 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (1.3)	4 (2.7)
慢性胃炎	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
セリアック病	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
便秘	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
下痢	1 (2.1)	4 (4.5)	2 (6.3)	1 (1.7)	3 (3.8)	5 (3.4)
口内乾燥	0	1 (1.1)	1 (3.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
十二指腸潰瘍	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
消化不良	2 (4.2)	0	2 (6.3)	0	4 (5.0)	0
鼓腸	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
胃出血	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
胃潰瘍	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
胃静脈瘤	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
胃炎	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
胃腸出血	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
歯肉出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
痔核	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
口の感覚鈍麻	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
過敏性腸症候群	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
悪心	2 (4.2)	4 (4.5)	2 (6.3)	5 (8.6)	4 (5.0)	9 (6.1)
食道出血	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
食道痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
食道静脈瘤出血	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
口の錯感覚	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
門脈圧亢進性腸症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
門脈圧亢進性胃障害	1 (2.1)	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	2 (1.4)
直腸炎	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
直腸出血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
直腸ポリープ	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
歯槽出血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
歯痛	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
食道静脈瘤	0	2 (2.2)	0	1 (1.7)	0	3 (2.0)
嘔吐	1 (2.1)	2 (2.2)	0	2 (3.4)	1 (1.3)	4 (2.7)
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)
無力症	1 (2.1)	3 (3.4)	1 (3.1)	0	2 (2.5)	3 (2.0)
悪寒	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
疲労	1 (2.1)	6 (6.7)	1 (3.1)	1 (1.7)	2 (2.5)	7 (4.8)
熱感	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
全身性浮腫	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
局所腫脹	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
倦怠感	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
多臓器機能不全症候群	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
非心臓性胸痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
末梢性浮腫	2 (4.2)	3 (3.4)	1 (3.1)	3 (5.2)	3 (3.8)	6 (4.1)
疼痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
末梢腫脹	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
先行疾患の改善	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
発熱	6 (12.5)	7 (7.9)	2 (6.3)	5 (8.6)	8 (10.0)	12 (8.2)
温度変化不耐症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
口渇	1 (2.1)	0	1 (3.1)	0	2 (2.5)	0
血管穿刺部位内出血	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
血管穿刺部位出血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	0	2 (2.2)	0	1 (1.7)	0	3 (2.0)
慢性肝不全	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
肝嚢胞	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
門脈圧亢進症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
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)
蜂巣炎	1 (2.1)	0	0	2 (3.4)	1 (1.3)	2 (1.4)
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)
丹毒	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
ウイルス性胃炎	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
胃腸炎	0	0	2 (6.3)	0	2 (2.5)	0
消化管感染	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
インフルエンザ	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
口腔ヘルペス	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
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)
上気道感染	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
尿路感染	2 (4.2)	1 (1.1)	0	1 (1.7)	2 (2.5)	2 (1.4)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
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)
アレルギー性輸血反応	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
アナフィラキシー性輸血反応	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
挫傷	1 (2.1)	3 (3.4)	0	1 (1.7)	1 (1.3)	4 (2.7)
転倒	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
上腕骨骨折	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
切開部位痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
裂傷	0	1 (1.1)	1 (3.1)	0	1 (1.3)	1 (0.7)
処置後分泌物	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
処置後出血	1 (2.1)	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	2 (1.4)
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	7 (7.9)	0	0	0	7 (4.8)
引っかき傷	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
輸血反応	3 (6.3)	0	0	0	3 (3.8)	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
臨床検査	5 (10.4)	7 (7.9)	2 (6.3)	1 (1.7)	7 (8.8)	8 (5.4)
アンモニア増加	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
血中ブドウ糖増加	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
収縮期血圧上昇	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
心雑音	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
クロストリジウム検査陽性	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
上部消化管内視鏡検査異常	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
好中球数減少	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
血小板数減少	1 (2.1)	0	1 (3.1)	0	2 (2.5)	0
体重減少	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
白血球数減少	0	0	1 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (0.7)
代謝および栄養障害	4 (8.3)	5 (5.6)	1 (3.1)	5 (8.6)	5 (6.3)	10 (6.8)
食欲減退	1 (2.1)	1 (1.1)	0	2 (3.4)	1 (1.3)	3 (2.0)
糖尿病	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
電解質失調	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
高カリウム血症	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
高尿酸血症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
低アルブミン血症	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
低血糖	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
低カリウム血症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
低ナトリウム血症	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
低リン酸血症	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
食欲亢進	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.2)	7 (7.9)	1 (3.1)	2 (3.4)	3 (3.8)	9 (6.1)
関節痛	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
背部痛	1 (2.1)	2 (2.2)	1 (3.1)	0	2 (2.5)	2 (1.4)
骨痛	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
鼡径部痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
出血性関節症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
筋痙縮	0	0	0	2 (3.4)	0	2 (1.4)
筋骨格痛	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
筋肉痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
骨溶解	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
四肢痛	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
足底筋膜炎	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
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 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
腸血管腫	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (10.4)	7 (7.9)	3 (9.4)	7 (12.1)	8 (10.0)	14 (9.5)
肝性昏睡	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
浮動性めまい	1 (2.1)	2 (2.2)	1 (3.1)	2 (3.4)	2 (2.5)	4 (2.7)
脳症	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
頭痛	3 (6.3)	5 (5.6)	2 (6.3)	6 (10.3)	5 (6.3)	11 (7.5)
肝性脳症	1 (2.1)	2 (2.2)	0	0	1 (1.3)	2 (1.4)
嗜眠	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
失神	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
振戦	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
精神障害	0	3 (3.4)	0	0	0	3 (2.0)
妄想	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
不眠症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
易刺激性	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	2 (2.2)	0	4 (6.9)	0	6 (4.1)
急性腎障害	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
高窒素血症	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
血尿	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
腎結石症	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
夜間頻尿	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
尿管結石症	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (8.3)	5 (5.6)	0	3 (5.2)	4 (5.0)	8 (5.4)
咳嗽	0	1 (1.1)	0	2 (3.4)	0	3 (2.0)
発声障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
呼吸困難	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
鼻出血	2 (4.2)	2 (2.2)	0	0	2 (2.5)	2 (1.4)
口腔咽頭痛	1 (2.1)	1 (1.1)	0	0	1 (1.3)	1 (0.7)
誤嚥性肺炎	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
湿性咳嗽	1 (2.1)	0	0	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (0.7)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.2)	5 (5.6)	1 (3.1)	1 (1.7)	3 (3.8)	6 (4.1)
皮膚炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
紅斑	0	2 (2.2)	0	0	0	2 (1.4)
そう痒症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
発疹	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
全身性皮疹	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚灼熱感	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚病変	0	0	1 (3.1)	0	1 (1.3)	0
血管障害	0	4 (4.5)	0	1 (1.7)	0	5 (3.4)
ほてり	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
高血圧	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
低血圧	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)

MedDRA ver.19.1

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 = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = total number of subjects in sample group; n = number of subjects in specified group

Source：Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.3.1.3.1

表 2.7.6.18-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（器官別大分類別、基本語別）

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	7 (14.6)	12 (13.5)	2 (6.3)	4 (6.9)	9 (11.3)	16 (10.9)
血液およびリンパ系障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
貧血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
眼障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
視力低下	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	2 (4.2)	5 (5.6)	2 (6.3)	2 (3.4)	4 (5.0)	7 (4.8)
腹痛	1 (2.1)	0	1 (3.1)	0	2 (2.5)	0
上腹部痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
下痢	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (3.1)	0	2 (2.5)	1 (0.7)
口内乾燥	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
鼓腸	0	0	0	1 (1.7)	0	1 (0.7)
悪心	1 (2.1)	1 (1.1)	1 (3.1)	1 (1.7)	2 (2.5)	2 (1.4)
直腸出血	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
嘔吐	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.2)	3 (3.4)	2 (6.3)	1 (1.7)	4 (5.0)	4 (2.7)
疲労	0	2 (2.2)	1 (3.1)	0	1 (1.3)	2 (1.4)
熱感	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
倦怠感	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
発熱	0	0	1 (3.1)	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (0.7)
口渇	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
蜂巣炎	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
臨床検査	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

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=48) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=89) n (%)	プラセボ群 (N=32) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=58) n (%)	併合プラセボ群 (N=80) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=147) n (%)
代謝および栄養障害	1 (2.1)	0	0	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (0.7)
食欲減退	1 (2.1)	0	0	1 (1.7)	1 (1.3)	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (3.4)	0	1 (1.7)	0	4 (2.7)
背部痛	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
骨痛	0	2 (2.2)	0	0	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	3 (6.3)	2 (2.2)	1 (3.1)	2 (3.4)	4 (5.0)	4 (2.7)
浮動性めまい	0	1 (1.1)	0	1 (1.7)	0	2 (1.4)
頭痛	2 (4.2)	1 (1.1)	1 (3.1)	2 (3.4)	3 (3.8)	3 (2.0)
嗜眠	1 (2.1)	0	0	0	1 (1.3)	0
精神障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
妄想	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
紅斑	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)
ほてり	0	1 (1.1)	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA ver.19.1

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.

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality.

Source：Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Table 14.3.1.3.3

2.7.6.18.3.4.4　有害事象の分析

ほとんどの有害事象は Grade 1（軽度）か 2（中等度）であった［併合アバトロンボパグ群 79.8%（67/84 名）、併合プラセボ群 83.7%（41/49 名）］。Grade 3 又は 4（重度）の有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群 10.2%（15/147 名）、併合プラセボ群 10.0%（8/80 名）と同程度で、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。また、Grade 5（死亡）の有害事象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 2 名（3.4%）（被験者識別コード：[redacted] 及び [redacted]）に発現し、いずれもアバトロンボパグと関連なしと判断された。

Grade 3 又は Grade 4 で最も発現割合の高かった有害事象の SOC は「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」で、併合アバトロンボパグ群［各 3.4%（5/147 名）］の方が併合プラセボ群［それぞれ 1.3%（1/80 名）、0%（0/80 名）］より高かった。併合アバトロンボパグ群で次に発現割合が高かった SOC は「代謝および栄養障害」及び「血液およびリンパ系障害」［各 2.0%（3/147 名）］で、これらの発現割合は併合プラセボ群［2.5%（2/80 名）及び 1.3%（1/80 名）］と同程度であった。2 名以上に発現した Grade 3 又は Grade 4 の有害事象のうち最も発現割合が高かったのは、「胃腸障害」では上腹部痛［併合アバトロンボパグ群 1.4%（2/147 名）、併合プラセボ群 0%（0/80 名）］、「代謝および栄養障害」では低ナトリウム血症［1.4%（2/147 名）、群 0%（0/80 名）］で、これら以外はいずれかの併合群で 1 名のみに発現した。

Grade 5 の有害事象は、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群の 2 名で発現した。1 名（被験者番号 [redacted]）は「一般・全身障害および投与部位の状態」の多臓器機能不全症候群、1 名（被験者番号 [redacted]）は「神経系障害」の肝性昏睡で、これらはいずれもアバトロンボパグと関連なしと判断された。

2.7.6.18.3.4.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

試験全体で 4 名が死亡し、このうち 2 名の有害事象は有害事象評価期間中のもので、いずれも治験薬と関連なしと判断された。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 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は多臓器機能不全症候群、血小板数が高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群の 1 名（被験者番号 [redacted]）は肝性昏睡により死亡した。

残り 2 名の死亡は有害事象評価期間中のものではなく、1 名（被験者番号 [redacted]）（ランダム割付けされず）は播種性血管内凝固、1 名（被験者番号 [redacted]）（ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群）は試験終了後の脾臓出血により死亡した。

有害事象評価期間中の死亡の叙述を以下に示す。

被験者番号 [redacted]：食道静脈瘤出血、多臓器機能不全症候群（アバトロンボパグ 40 mg 群）

人種：白人	性別：男性	年齢：5[redacted] 歳
投与開始日：20[redacted]	投与終了日：20[redacted]	

重篤な有害事象：食道静脈瘤出血、多臓器機能不全症候群

MedDRA/J 基本語（医師記載名）	発現日	転帰日	転帰	因果関係	重症度	処置（治験薬の投与）
食道静脈瘤出血（食道静脈瘤出血）	Day 32	Day 32	回復するも後遺症あり	関連なし	Grade 3	該当せず
多臓器機能不全症候群［多臓器不全（急性肝不全／急性腎不全／呼吸不全)］	Day 34	Day 40	死亡	関連なし	Grade 5	該当せず

その他の有害事象：振戦、挫傷、高カリウム血症、悪心、誤嚥性肺炎、頭痛、凝血異常

既往歴：頭蓋骨骨折

合併症：椎間板損傷、C 型肝炎、うつ病、肝脾腫大、肝硬変、門脈圧亢進症、不眠症、胃食道逆流症、背部痛、くも状母斑、肝性脳症、筋痙縮、食道静脈瘤、腹水、末梢性浮腫、2 型糖尿病、胆石症、肝細胞癌

併用薬剤：ブプレノルフィン、アミトリプチリン、エソメプラゾール、プロメタジン、デスベンラファキシン、プレガバリン、ラクツロース、リファキシミン、メトホルミン、フロセミド、スピロノラクトン、マグネシウム、硫酸マグネシウム
＜重篤な有害事象（食道静脈瘤出血）発現時の治療用薬剤＞
血小板、濃厚赤血球及び新鮮凍結血漿の輸血、ヒトアルブミン、モルヒネ、オンダンセトロン、ビタミン K、ヒトインスリン、フロセミド、オクトレオチド、パントプラゾール、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、セフトリアキソン、メトロニダゾール、グラニセトロン、テルリプレシン
＜重篤な有害事象（多臓器機能不全症候群）発現時の治療用薬剤＞
スマトリプタン、ピペラシリン／タゾバクタム、フロセミド、ノルアドレナリン、ヒトアルブミン、ビタミン K、メタラミノール、メトクロプラミド、リン酸ナトリウム浣腸

日付	経過
Day 1	治験薬を投与した（～Day 5 まで）。
Day 13	肝細胞癌の化学塞栓術の待機的処置を実施した。
Day 32	吐血あり。胃内視鏡検査により 5 ヵ所の食道静脈瘤出血（WHO 出血スコア 3／Grade 3、重篤）が確認され、他院に入院した。 治験責任医師は、食道静脈瘤出血は生命を脅かすものと判断し、静脈瘤は除去された。入院中、除去後に血小板、濃厚赤血球及び新鮮凍結血漿が輸血され、同日、食道静脈瘤出血は後遺症があるものの回復した。 食道静脈瘤出血の治療にはヒトアルブミンが投与された。その他に、モルヒネ、オンダンセトロン、ビタミン K、ヒトインスリン、フロセミド、オクトレオチド、パントプラゾール、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、セフトリアキソン、メトロニダゾール、グラニセトロン及びテルリプレシンが投与された。 呼吸不全を発現し、集中治療室に搬送され非侵襲的換気療法を受けた。
Day 34	実施医療機関に転院し、急性肝不全、急性腎不全及び呼吸不全を伴う多臓器機能不全症候群（Grade 5、重篤）と診断された。 多臓器機能不全症候群に対してスマトリプタン及びピペラシリン／タゾバクタムの投与による治療が行われ、またパントプラゾール、テルリプレシン、グラニセトロン及びオクトレオチドの前治療も継続された。
Day 35	病態が悪化し、フェンタニル、ロクロニウム及びプロポフォールによる鎮静下に挿管が行われた。予備的な血液培養の結果は陰性であった。急性腎不全に対してフロセミド、多臓器不全に対してノルアドレナリン（強心療法）、肝疾患に対してヒトアルブミン、凝血異常に対してビタミン K、その他メタラミノール、メトクロプラミド及びリン酸ナトリウム浣腸が追加投与された。 持続的静静脈血液ろ過透析が行われた。 胸部 X 線検査の結果、気胸又は胸水の可能性は否定された。
Day 36	試験を完了した。
Day 40	病態は更に悪化し、凝血異常の悪化が認められたが、出血や敗血症の徴候は認められなかった。 同日、多臓器機能不全症候群（Grade 5）により死亡した。剖検は行われなかった。
［因果関係に関する治験担当医師の見解］ 食道静脈瘤出血及び多臓器機能不全症候群は原疾患である肝疾患によるもので、治験薬との関連なしと判断した。	

被験者番号[redacted]：肝性昏睡（アバトロンボパグ 40 mg 群）

人種：白人		性別：女性		年齢：5[redacted]歳		
投与開始日：20[redacted]			投与終了日：20[redacted]			
重篤な有害事象：肝性昏睡						
MedDRA/J 基本語（医師記載名）	発現日	転帰日	転帰	因果関係	重症度	処置（治験薬の投与）
肝性昏睡（肝性昏睡）	Day 34	Day 34	死亡	関連なし	Grade 5	該当せず
その他の有害事象：貧血、低アルブミン血症、頭痛（2 回発現）、先行疾患の改善（高尿酸血症）						
既往歴：貧血、胆石症、鉄欠乏性貧血、胆嚢切除、マロリー・ワイス症候群、胃十二指腸炎、胃潰瘍、肝性脳症、鼻出血、低アルブミン血症						
合併症：高血圧、肝腫大、裂孔ヘルニア、慢性胃炎、高脂血症、不安、腸憩室、腹水、黄疸、腎嚢胞、肝硬変、自己免疫性肝炎、高尿酸血症						
併用薬剤：アルプラゾラム、ネビボロール、ミルクシスル（マリアアザミ）、フロセミド、カリウム、オルニチン、パントプラゾール、スピロノラクトン、プレドニゾロン、ウルソデオキシコール酸、アロプリノール、トラマドール ＜重篤な有害事象（死亡）発現時の治療用薬剤＞ アルギニン、グルタミン酸、水酸化カリウム、塩化ナトリウム、ブドウ糖						

日付	経過
Day 1	治験薬を投与した（～Day 5 まで）。
Day 12	生検を伴う上部消化管内視鏡検査の待機的処置を実施した。
Day 19	血管代償不全性肝硬変に伴う下肢の浮腫（両下肢）が確認された。
Day 31	疲労が悪化し、安眠できない状態であった。
Day 34	意思伝達不能状態となり、その後肝性昏睡と診断されて入院した。 アルギニン、グルタミン酸、水酸化カリウム、塩化ナトリウム及びブドウ糖の投与による治療が行われた。 同日、肝性昏睡（Grade 5）により死亡した。剖検は行われなかった。 死亡したため、試験を早期中止した。
［因果関係に関する治験担当医師の見解］ 治験担当医師は、肝性昏睡は治験薬との関連なしと判断した。	

全体として、重篤な有害事象の発現割合は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）］、アバトロンボパグ 60 mg 群［11.2%（10/89 名）］と 40 mg 群［13.8%（8/58 名）］で同程度であったが、2 つのコホートでプラセボ群との比較結果は一致しなかった。ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群［11.2%（10/89 名）］の方がプラセボ群［22.9%（11/48 名）］より低かったのに対して、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。最も発現割合が高かった重篤な有害事象（SOC）は「胃腸障害」［併合アバトロンボパグ群 4.8%（7/147 名）、併合プラセボ群 1.3%（1/80 名）］及び「感染症および寄生虫症」［3.4%（5/147 名）、0%（0/80 名）］であり、いずれも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。重篤な有害事象の多くは 1 名か 2 名のみに発現した。併合プラセ

ボ群で最も多かったのは輸血反応で、併合アバトロンボパグ群［0%（0/147 名）］の方が併合プラセボ群［3.8%（3/80 名）］より発現割合が低かった。

治験薬と関連ありと判断され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%）で発現し、併合アバトロンボパグ群の 2 件は同一被験者（被験者番号 [redacted]）に発現した貧血及び筋肉痛で、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一覧を表 2.7.6.18-3 に示す。重篤な有害事象の叙述は Module 5.3.5.1-3, Study 310 CSR, Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.6.18-3 重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	処置後出血	Day 10	Day 11	2	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／女性／6[redacted]	蜂巣炎	Day 18	Day 32	15	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		脳症	Day 21	Day 22	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		頭痛	Day 2	Day 13	12	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	全身性浮腫	Day 18	Day 45	28	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		低カリウム血症	Day 5	Day 7	3	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／女性／4[redacted]	アナフィラキシー性輸血反応	Day 11	Day 15	5	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		浮動性めまい	Day 16	Day 37	22	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		そう痒症	Day 12	Day 42	31	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	心房細動	Day 4	−	−	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	不明
		肺炎	Day 31	Day 33	3	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		処置による疼痛	Day 12	Day 24	13	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		高血圧	Day 21	Day 35	15	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 黒人又はアフリカ系アメリカ人／女性／5[redacted]	腹痛	Day 23	Day 26	4	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		低ナトリウム血症	Day 32	Day 37	6	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		筋痙縮	Day 32	Day 37	6	Grade 1	重篤	なし	NA	回復
		四肢痛	Day 10	Day 18	9	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		急性腎障害	Day 35	Day 37	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		腎結石症	Day 23	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	輸血反応	Day 11	Day 11	1	Grade 2	重篤	なし	変更なし	回復
		頭痛	Day 2	Day 2	1	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／女性／5[redacted]	悪心	Day 36	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		クロストリジウム検査陽性	Day 5	Day 10	6	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		鼻漏	Day 37	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／男性／6[redacted]	挫傷	Day 14	Day 28	15	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		転倒	Day 14	Day 17	4	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		上腕骨骨折	Day 17	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
		アンモニア増加	Day 17	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
		背部痛	Day 2	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
		筋骨格痛	Day 14	Day28	15	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		頭痛	Day 17	Day28	12	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		肝性脳症	Day 20	Day 30	11	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／6[redacted]	回転性めまい	Day 39	Day 44	6	Grade 2	重篤	なし	NA	後遺症あるが回復
		骨痛	Day 1	Day 4	4	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		浮動性めまい	Day 23	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	軽快
		頭痛	Day 23	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	不明
		肝性脳症	Day 26	Day31	6	Grade 3	重篤	なし	NA	後遺症あるが回復
		失神	Day 26	Day26	1	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
			Day 39	Day44	6	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		全身性皮疹	Day 27	Day 31	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	脾臓出血	Day 50	Day 51	2	Grade 5	重篤	なし	NA	死亡
		脾臓梗塞	Day 50	−	−	Grade 4	重篤	なし	NA	未回復
		脾腫	Day 31	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	未回復
		ストレス赤血球増加症	Day 31	Da 31	1	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		上腹部痛	Day 30	Day 38	9	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		便秘	Day 33	Day 38	6	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		消化不良	Day 36	−	−	Grade 3	非重篤	なし	NA	未回復
		吐血	Day 51	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	未回復
		食道潰瘍	Day 51	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		食道静脈瘤	Day 51	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		処置による疼痛	Day 31	−	−	Grade 3	非重篤	なし	NA	未回復

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
		血中クレアチニン増加	Day −8	Day 9	17	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		尿中白血球陽性	Day −14	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		電解質失調	Day 31	Day 38	8	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		高カリウム血症	Day −14	Day 9	23	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
			Day 31	Day 42	12	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		高尿酸血症	Day −14	−	−	Grade 3	非重篤	なし	NA	未回復
		筋骨格痛	Day 5	Day 7	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		骨溶解	Day 31	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		急性腎障害	Day 31	Day 38	8	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		低血圧	Day 51	Day 51	1	Grade 4	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	視力低下	Day 2	Day 12	11	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		腹水	Day 23	−	−	Grade 2	重篤	なし	NA	未回復
		低ナトリウム血症	Day 23	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	軽快
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／女性／6[redacted]	尿路感染	Day 11	Day 25	15	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		輸血反応	Day 17	Day 17	1	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	蜂巣炎	Day 8	Day 10	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		クロストリジウム・ディフィシレ感染	Day 21	Day 24	4	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／女性／4[redacted]	腹部膨満	Day 22	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	不明
		末梢腫脹	Day 22	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		門脈血栓症	Day 36	−	−	Grade 2	重篤	なし	NA	不明
		処置による疼痛	Day 15	Day 18	4	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		鼻出血	Day 3	Day 3	1	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	回復

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	悪心	Day −12	−	−	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	未回復
		疲労	Day 26	−	−	Grade 2	非重篤	なし	変更なし	未回復
		インフルエンザ様疾患	Day −12	Day −9	4	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		発熱	Day −12	Day −9	4	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		門脈圧亢進症	Day 13	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		処置による疼痛	Day 13	Day 13	1	Grade 2	非重篤	なし	変更なし	回復
		口腔咽頭痛	Day 32	Day 42	11	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／女性／5[redacted]	貧血	Day 1	−	−	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	未回復
		先行疾患の改善	Day 19	−	−	Grade 3	非重篤	なし	NA	不明
		低アルブミン血症	Day 12	−	−	Grade 2	非重篤	なし	変更なし	不明
		肝性昏睡	Day 34	Day 34	1	Grade 5	重篤	なし	NA	死亡
		頭痛	Day 15	Day 15	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
			Day 19	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	凝血異常	Day 35	−	−	Grade 3	非重篤	なし	NA	未回復
		悪心	Day 32	Day 34	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		食道静脈瘤出血	Day 32	Day 32	1	Grade 3	重篤	なし	NA	後遺症あるが回復
		多臓器機能不全症候群	Day 34	Day 40	7	Grade 5	重篤	なし	NA	死亡
		挫傷	Day 13	−	−	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	未回復
		高カリウム血症	Day 32	Day 34	3	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		頭痛	Day 34	Day 34	1	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		振戦	Day 20	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	不明
		誤嚥性肺炎	Day 33	−	−	Grade 3	非重篤	なし	変更なし	未回復
プラセボ 40 mg	[redacted] 白人／男性／6[redacted]	腹痛	Day 7	Day 8	2	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		下痢	Day 2	Day 6	5	Grade 2	重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		発熱	Day 3	Day 6	4	Grade 2	重篤	あるかもしれない	変更なし	回復

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／男性／3[redacted]	門脈圧亢進性胃障害	Day 12	−	−	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	未回復
		処置による出血	Day 12	Day 16	5	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／3[redacted]	出血性貧血	Day 39	Day43	5	Grade 3	重篤	なし	変更なし	回復
		下痢	Day 12	Day 13	2	Grade 1	非重篤	なし	変更なし	回復
		上部消化管出血	Day 39	Day 43	5	Grade 3	重篤	なし	変更なし	回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／男性／3[redacted]	輸血反応	Day 12	Day 12	1	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		血小板数減少	Day 13	Day 13	1	Grade 3	重篤	あるかもしれない	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 韓国人／女性／4[redacted]	肛門出血	Day 19	Day 19	1	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		発熱	Day 12	Day 14	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		高窒素血症	Day 11	Day 20	10	Grade 1	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 韓国人／男性／6[redacted]	下腹部痛	Day 10	Day 10	1	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
		腹水	Day 30	Day 33	4	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
		下痢	Day 19	Day 30	12	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		消化不良	Day -11	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		痔核	Day -7	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Day 12	Day 17	6	Grade 3	非重篤	なし	NA	回復
			Day 18	Day 28	11	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
			Day 29	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
		血中クレアチニン増加	Day 33	Day 37	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		高カリウム血症	Day 36	Day 37	2	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 他のアジア人／男性／4[redacted]	下痢	Day −11	Day −7	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		嘔吐	Day −11	Day −7	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		発熱	Day 11	Day 13	3	Grade 1	重篤	なし	NA	回復
		皮膚炎	Day 10	Day 16	7	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 中国人／女性／7[redacted]	尿路感染	Day 35	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	未回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 中国人／女性／5[redacted]	胃腸出血	Day 27	Day 55	29	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		敗血症	Day 27	Day 55	29	Grade 3	重篤	なし	NA	回復

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 中国人／男性／6[redacted]	胃腸出血	Day 20	Day 23	4	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
			Day 20	Day 29	10	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
−	[redacted] 不明／男性／5[redacted]	播種性血管内凝固	Day −3	Day 3	6	Grade 3	重篤	なし	NA	死亡
		腹水	Day −3	−	−	Grade 3	重篤	なし	NA	未回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／女性／6[redacted]	下腹部痛	Day 16	Day 20	5	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		疲労	Day 5	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	不明
		消化管感染	Day 30	Day 31	2	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		口腔ヘルペス	Day 20	Day 27	8	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		尿路感染	Day 17	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		処置後出血	Day 14	Day 15	2	Grade 2	重篤	なし	NA	回復
		体重減少	Day 13	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	不明
		関節痛	Day 6	Day 13	8	Grade 2	非重篤	なし	NA	回復
			Day 18	−	−	Grade 2	非重篤	なし	NA	未回復
		鼻出血	Day 11	−	−	Grade 1	非重篤	なし	NA	未回復
プラセボ 60 mg	[redacted] 白人／男性／6[redacted]	鼻出血	Day 16	Day 16	1	Grade 1	重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／7[redacted]	貧血	Day 4	−	−	Grade 3	重篤	あるかもしれない	中止	軽快
		筋肉痛	Day 4	Day 7	4	Grade 3	重篤	あるかもしれない	中止	回復
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	慢性肝不全	Day 28	Day 43	16	Grade 4	重篤	なし	NA	回復

MedDRA ver.19.1
−：帳票に記載のないデータ、NA：Not applicable
Source：Module 5.3.5.1-3, Study 310, CSR Listing 16.2.7.1

2.7.6.18.3.4.6　注目すべき有害事象

注目すべき有害事象は、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）とした。注目すべき有害事象は 5.3%（12/227 名）に 12 件発現し、いずれの群でも血栓・塞栓イベントで治験薬と関連ありと判断されたものはなかった。

血栓・塞栓イベントは、ベースラインの血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群で、最終投与の 31 日後に門脈血栓症が 1 件発現したが、有害事象評価期間中の有害事象ではなくアバトロンボパグと関連なしと判断された。

出血イベント（WHO Grade 2～4）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）］で同程度であり、2 つのコホートでも同程度であった。

血小板減少症の再発（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の 1 名（1.3%）に発現した。

2.7.6.18.3.4.7　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の平均値はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり、血液学的検査及び血液生化学検査ベースラインからの変動も同様であった。

血液学的検査値及び血液生化学検査値の顕著な異常は、併合アバトロンボパグ群及び併合プラセボ群に認められ、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より発現割合が高かったのはアルブミンの異常低値［アバトロンボパグ群 22 名（15.3%）、プラセボ群 9 名（11.4%）］、カルシウムの異常低値［13 名（9.0%）、1 名（1.3%）］、リンパ球の異常低値［57 名（39.0%）、25 名（31.6%）］及び好中球の異常低値［51 名（34.9%）、23 名（29.1%）］であった。顕著な臨床検査値異常に用量間で一定の関係は認められなかった。

本試験全体を通して、ほとんどの被験者の心電図は正常であり、ベースライン後に心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の最大値が異常であった被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［48 名（32.9%）］の方が併合プラセボ群［33 名（41.8%）］より低かった。また、QTcF のベースラインからの最大変化量が 30～60 ms であった被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［10 名（6.8%）］と併合プラセボ群［4 名（5.1%）］で同程度であった。

2.7.6.18.3.4.8　血小板機能検査の結果

フローサイトメトリーの特異的なマーカー又は血小板凝集測定法を用いて、一部の被験者で血小板の機能を評価した。その結果、1) アバトロンボパグ（60 及び 40 mg）の投与により Visit 4（待機的処置日）の血小板数は統計学的に有意に増加し、2) 循環血中の活性型血小板数は増加せず（活性型血小板を血小板表面の活性型糖蛋白質 IIb～IIIa 及び血小板表面の P-セレクチンにより測定）、3) アバトロンボパグ群では低・高濃度のアデノシン 2 リン酸、並びに低・高濃度のトロンビン受容体活性化ペプチドに対する血小板の反応性は増加しなかった。

2.7.6.18.4 結論

- 主要評価項目で有効性が明確に検証された。血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者（レスポンダー）の割合は、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高かった（ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群 65.6%、プラセボ群 22.9%、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 88.1%、プラセボ群 38.2%）。
- 有効性の主要評価項目であるレスポンダー割合の群間差は、ベースラインの血小板数が低いコホートで 42.6%、高いコホートで 49.9%であり、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臨床的に意味があり統計学的に顕著な有意差（いずれも P<0.0001）が認められた（CMH 検定）。サブグループ解析や感度分析でも同様の結果であり、主要解析の結果を支持するものであった。
- 1 つ目の副次的評価項目である、待機的処置日に血小板数が目標の 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合も、アバトロンボパグ群はプラセボ群より統計学的に有意に高く、主要評価項目と同様の結果であった。血小板数が目標に達した被験者の割合は、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群 68.9%、プラセボ群 4.2%、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 88.1%、プラセボ群 20.6%であり、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高く、統計学的に顕著に有意であった（いずれも P<0.0001）。
- 2 つ目の副次的評価項目である、待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量もアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より統計学的に有意に大きく、主要評価項目や 1 つ目の副次的評価項目で示されたアバトロンボパグ群のプラセボ群に対する優越性を裏付けた。血小板数の平均変化量は、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 32.0×10^9/L、プラセボ群 0.8×10^9/L、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 37.1×10^9/L、プラセボ群 1.0×10^9/L と、いずれもアバトロンボパグ群の方が大きく統計学的に顕著に有意であった（いずれも P<0.0001）。
- 血小板数は、いずれのアバトロンボパグ群でも投与開始の 4 日後から増加して Day 10～13（待機的処置日、Visit 4）にピークとなった後、Day 35 までにベースラインと同程度まで減少した。待機的処置日（Visit 4）及び待機的処置の 7 日後（Visit 5）のベースラインからの平均変化量には、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統計学的に有意な群間差が認められた（いずれのコホートも P<0.0001）。
- アバトロンボパグ群では多くの被験者で、待機的処置日（Visit 4）までに血小板数が目標（50×10^9/L 以上）に達し、待機的処置の 7 日後（Visit 5）まで持続した。しかし、プラセボ群ではいずれのコホートでも目標に達した被験者は少なかった。さらに、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ群の多くの被

験者で待機的処置日（Visit 4）に 75×10^9/L 以上となった。いずれの群でも、試験期間中に血小板数が 200×10^9/L を超えた被験者はいなかった。いずれの群でもほとんどの被験者で、概ね Day 35 の追跡調査（Visit 6）までにベースラインと同程度まで減少した。

- 待機的処置の出血リスクによるサブグループ解析では、全体的にレスポンダー（血小板輸血及び出血処置を回避した被験者）の割合はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。血小板数が高いコホートのプラセボ群では中リスクでレスポンダー割合が高かったが、その一因として、当該被験者が少なく、またプラセボ群では待機的処置日に 50×10^9/L 以上に達しなかったにもかかわらず血小板が輸血されなかったためにレスポンダーとしてカウントされたことが考えられた。
- 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り［それぞれ 57.1%（84/147 名）及び 61.3%（49/80 名）］、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）］も同程度であった。
- 治験薬と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［10.9%（16/147 名）］と併合プラセボ群［11.3%（9/80 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 13.5%（12/89 名）、プラセボ群 14.6%（7/48 名）］でも高いコホート［アバトロンボパグ 40 mg 群 6.9%（4/58 名）、プラセボ群 6.3%（2/32 名）］でも同程度であった。また、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。
- Grade 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［11.6%（17/147 名）］と併合プラセボ群［10.0%（8/80 名）］で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合も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）］、アバトロンボパグ 60 mg 群［11.2%（10/89 名）］）と 40 mg 群［13.8%（8/58 名）］で同程度であったが、プラセボ群との比較では 2 つのコホートで一定の傾向は認められなかった。すなわち、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）］より低かったのに対し、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。
- いずれかの併合群で最もよくみられた有害事象（発現割合が 5%以上）は、腹痛、消化不良、悪心、発熱及び頭痛であった。併合アバトロンボパグ群で 5%以上であったのは腹痛、悪心、発熱及び頭痛で、腹痛［アバトロンボパグ群 9.5%（14/147 名）、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 群で最もよくみられた有害事象の発現割合は概ね同程度で、違いがあったのは悪心（4.5%及び 8.6%）及び頭痛（5.6%及び 10.3%）であった。しかし、多かった有害事象の発現割合に用量による一定の傾向はみられなかった。

- 注目すべき有害事象は両群で 5.3%（12/227 名）の被験者に 12 件発現した。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（1.3%）に発現した。血栓・塞栓イベントは血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群で門脈血栓症が 1 件発現したが、最終投与の 31 日後であり有害事象評価期間中ではなく、アバトロンボパグと関連なしと判断された。
- 血栓・塞栓イベントで因果関係を否定できないものはいずれの群でも発現せず、出血イベント（WHO Grade 2～4）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）］で同程度であり、2 つのコホートでも同程度であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン並びに心電図の平均値及びベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で概ね同程度であり、血液学的検査値（血小板数を除く）及び血液生化学検査値の顕著な異常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でも認められたが、用量との関係は認められず、いずれのパラメータにも一定の傾向はなく群間差も小さかった。
- 全体的にアバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボと同様で、アバトロンボパグの忍容性は良好であり、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の治療に有効であることが示された。

2.7.6.19　慢性肝疾患患者での血小板減少症に対する第 3 相試験（311 試験）

添付資料 5.3.5.1-4

2.7.6.19.1　試験の標題

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

2.7.6.19.2　試験方法

2.7.6.19.2.1　目的

主要目的

血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者での、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置の回避率について、アバトロンボパグ（血小板数が 40×10^9/L 未満の被験者には 60 mg、40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満の被験者には 40 mg）のプラセボに対する優越性を検証する。

副次的目的

- 待機的処置日に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合について、アバトロンボパグのプラセボに対する優越性を検証する。
- 待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量について、アバトロンボパグのプラセボに対する優越性を検証する。
- アバトロンボパグの安全性を評価する。

探索的目的

- 母集団解析により、アバトロンボパグの薬物動態及び血漿中濃度と血小板数の関係を明らかにする。
- 血小板数のベースラインからの変化量及び血小板の輸血量（単位）を示す。また、出血イベントの発現割合及び重症度を評価する。
- 血小板輸血や待機的処置に付随した出血に対する止血処置の必要性を最小化することによって生じる医療経済効果を評価する。

2.7.6.19.2.2　フェーズ

第 3 相

2.7.6.19.2.3　試験方法

本試験は、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者を対象とし、アバトロンボパグ投与の有効性及び安全性を評価する、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る。ベースラインの平均血小板数に基づき被験者を 2 つのコホートのいずれかに組み入れ、それぞれのコホート内で更に待機的処置の出血

リスク（低・中・高）及び肝細胞癌の状態（有無）により層別した。いずれのコホートも組み入れ被験者総数の 55%を超えないこととした。

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（40×10^9/L 未満）と高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）で、それぞれ 113 名（55.4%）及び 91 名（44.6%）が組み入れられた。

ベースラインの血小板数が低いコホートでの各層で、被験者をアバトロンボパグ群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム割付けし、以下の治験薬を投与した。

- Day 1～5 にアバトロンボパグ 60 mg
- Day 1～5 にマッチング・プラセボ

ベースラインの血小板数が高いコホートでの各層で、被験者をアバトロンボパグ群又はプラセボ群に 2:1 の比でランダム割付けし、以下の治験薬を投与した。

- Day 1～5 にアバトロンボパグ 40 mg
- Day 1～5 にマッチング・プラセボ

血小板数は、スクリーニング期及びベースライン時の 2 回測定した。測定は、少なくとも 1 日置いて実施する必要があり、いずれも 60×10^9/L を超えないこととした。2 回の平均値で組み入れ基準（ベースラインの平均血小板数：50×10^9/L 未満）の適格性を判断した。

本試験は、ランダム化前期間、ランダム化期間及びフォローアップ期間の 3 期から成る。

ランダム化前期間では、Day −14～−1 の間に 1 回来院してスクリーニングを実施し、スクリーニング期に被験者から文書による同意を取得し、治験実施計画書で規定した適格性を確認した。

ランダム化期間にはベースライン期、治療期及び待機的処置日が含まれ、ベースライン期では全ての選択基準に合致し、いずれの除外基準にも抵触しない被験者をランダム割付けし、投与を開始した。治療期では、被験者にアバトロンボパグ（60 又は 40 mg）若しくはプラセボを毎日投与した。待機的処置日は治験薬の最終投与の 5～8 日後（Day 10～13）に設定し、全ての評価は待機的処置前に完了することとした。Visit 4 での待機的処置前の血小板数が 200×10^9/L 超の場合、治験担当医師の判断で待機的処置を血小板数が 200×10^9/L 未満となるまで延期できることとした。

フォローアップ期間には、待機的処置の 7 日後及び治験薬の最終投与の 30 日後の 2 回来院した。

2.7.6.19.2.4　対象

診断及び主な選択基準

- 18 歳以上の男女の慢性肝疾患患者
- ベースラインの平均血小板数が 50×10^9/L 未満の患者
- Model for End-Stage Liver Disease（MELD）スコアが 24 以下の患者

- 本試験で許容される待機的処置を受ける予定であり、血小板数にベースラインから臨床的に意義のある増加がみられない場合は、処置に付随する出血リスクに対処するためには血小板輸血が必要となる可能性があると治験担当医師が判断した患者

2.7.6.19.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグの第 2 世代（2G）製剤 20 mg 錠

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ

投与方法：Day 1～5 に以下の治験薬を食後に 1 日 1 回経口投与した。

（1） ベースラインの血小板数が低いコホート
- 試験群：アバトロンボパグ 60 mg（20 mg 錠 3 錠）
- 対照群：マッチング・プラセボ（プラセボ錠 3 錠）

（2） ベースラインの血小板数が高いコホート
- 試験群：アバトロンボパグ 40 mg（20 mg 錠 2 錠）
- 対照群：マッチング・プラセボ（プラセボ錠 2 錠）

投与期間：5 日間

2.7.6.19.2.6 評価方法

(1) 有効性
- 血小板輸血の回数及び輸血単位、輸血日、輸血開始／終了時間
- 出血に対する止血処置（血小板輸血、新鮮凍結血漿、クリオ製剤、ビタミン K、デスモプレシン、遺伝子組換え活性型第 VII 因子製剤、アミノカプロン酸、トラネキサム酸、全血輸血、濃厚赤血球輸血、外科的介入又は画像下治療など）
- スクリーニング期（Day −14～−1）、ベースライン時（Day 1）、待機的処置日（Day 10）、待機的処置の 7 日後、及び Day 35 に実施医療機関の検査施設で測定された血小板数
- 出血イベント：世界保健機関（WHO）の出血スコア及び Bleeding Academic Research Consortium（BARC）出血基準により評価した出血イベント

(2) 薬物動態

アバトロンボパグの薬物動態及び共変量効果を、母集団薬物動態解析により評価した。

(3) 薬力学

全ての被験者を対象に実施医療機関の検査施設で、スクリーニング期（Day −14～−1）及び 1 日以上置いてベースライン時（Day 1）に血小板数を測定し、その後、待機的処置日（Day 10）、待機的処置の 7 日後及び Day 35 に測定した。

(4) 薬物動態／薬力学

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係について、母集団薬物動態／薬力学（PK/PD）モデリングを用いて評価した。薬力学パラメータへの共変量効果も評価した。

(5)　安全性

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、バイタルサイン及び心電図検査の定期測定、身体所見、ドップラー超音波検査により安全性を評価した。注目すべき有害事象は、血小板減少症の再発（中止から 30 日以内の血小板数が 10×10^9/L 未満で、かつベースライン値より 10×10^9/L 以上減少と定義）、血栓・塞栓イベント及び WHO Grade 2～4 の出血イベントとした。被験者の安全性を確保するため、独立データ安全性モニタリング委員会を設置した。その他の注目すべき事象として、妊娠、授乳中の治験薬に対する曝露、治験薬の過量投与、誤用、乱用及び医療過誤による有害事象、並びに treatment-emergent significant laboratory abnormality（以下、顕著な臨床検査値異常）及び血小板輸血に伴う合併症もモニタリングして記録した。

一部の実施医療機関では、アバトロンボパグによる血小板活性化を評価するため、特定のフローサイトメトリー・マーカー又は血小板凝集測定法を用いて血小板の機能を評価した。また、循環血中の活性型血小板について、血小板表面の活性型糖蛋白質 IIb～IIIa 及び血小板表面の P-セレクチンを測定して、血小板の活性化を評価した。血小板の反応性は、低濃度及び高濃度のアデノシン 2 リン酸、並びに低濃度及び高濃度のトロンビン受容体活性化ペプチドに対する血小板の反応に基づき評価した。

2.7.6.19.2.7　目標被験者数

約 200 名

設定根拠

当初、合計 300 名（アバトロンボパグ群 200 名、プラセボ群 100 名）を組み入れ、ベースラインの血小板数に基づく 2 つのコホートにそれぞれ半数ずつ組み入れる予定であった。この被験者数は、有効性の主要評価項目であるレスポンダー割合（ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合）の比較に基づき設定した。治験責任医師との臨床上の合意、及び血小板減少症を伴う成人の慢性肝疾患患者を対象に実施された他のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬の試験［Eltrombopag Evaluated for its Ability to Overcome Thrombocytopenia and Enable Procedures（ELEVATE）試験］の公表結果（Afdhal, 2012）に基づき、プラセボ群のレスポンダー割合を 18%と仮定した。群間差は、アバトロンボパグの第 2 相試験（202 試験）での血小板数の変化量、並びに 202 試験やその他の臨床試験の PK/PD データを用いた用量反応モデリングに基づき設定した。当初設定した被験者数での検出力は 99%超であった。

米国食品医薬品局（FDA）との相談（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）後、注目すべき有害事象の発現割合が低かったことから、検出力を 90%超に維持できる範囲で目標被験者数を減らすこととし、300 名から 200 名に変更した（治験実施計画書 Amendment 04）。アバトロンボパグ群とプラセボ群（18%）とのレスポンダー割合の群間差を 35%としたとき、各コホートでのランダム割付

け被験者数を 100 名（アバトロンボパグ群 67 名、プラセボ群 33 名）に減らしても、Fisher の正確検定（有意水準は両側 0.05）で 90%超の検出力が確保できる。また、ELEVATE 試験での発現割合に基づき、本試験のプラセボ群でも、注目すべき有害事象である門脈血栓症の発現割合は約 1%と予想された。DSMB が実施した、アバトロンボパグの実施中の第 3 相試験の安全性データに対する盲検下レビューでは、門脈血栓症の有害事象の発現割合は 1%より低かった。したがって、被験者数を減らしても、対象である慢性肝疾患患者でのアバトロンボパグの安全性及び有効性を適切に評価できると考えた。

2.7.6.19.2.8　解析方法

(1)　解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）：全てのランダム割付けされた被験者集団とした。

Per Protocol Analysis Set（PPAS）：全てのランダム割付けされた被験者のうち、治験実施計画書に従って割り当てられた治験薬が投与され、以下のいずれの基準にも該当しない被験者集団とした。

- 治験実施計画書からの重大な逸脱（主な選択／除外基準からの逸脱又は有効性の評価に影響する重大な逸脱）があった被験者
- 評価項目に影響する併用禁止薬を使用した被験者
- 治験薬の服薬規定を遵守しなかった被験者
- ベースラインの血小板数が 50×10^9/L を超えた被験者
- 血小板数が有意に増加しない場合でも輸血しない予定であるのに組み入れられた被験者
- 投与前の禁止薬が投与されたか、投与前に輸血された被験者
- ベースラインで顕著な出血がみられた被験者
- 治験実施計画書で許容された待機的処置が Day 8～15 に実施されなかった被験者
- 割り付けられた投与群と異なる群の治験薬が投与された被験者
- Visit 4（Day 10～13）で血小板数を確認する前に血小板が輸血された被験者
- 血小板輸血を拒否した被験者

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団とした。

PK 解析対象集団：ランダム割付けされた被験者のうち、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度が得られたことが文書により確認できる被験者集団とした。

PK/PD 解析対象集団 : ランダム割付けされた被験者のうち、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度及び 1 つ以上の血小板数が得られたことが、文書により確認できる被験者集団とした。

(2) 有効性

全ての有効性の解析では FAS を主要な解析対象集団、PPAS を補足的な解析対象集団とした。血小板数に関する全ての解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づき実施した。

主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目は、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者の割合とした。

ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者をレスポンダーと定義した。

レスポンダー割合について、コホート別［低いコホート（40×10^9/L 未満）又は高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に、アバトロンボパグ群（60 又は 40 mg）とそれぞれのプラセボ群を有意水準 $\alpha = 0.05$ で比較した。検定には、待機的処置の出血リスク（低・中・高）を調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いた。

本試験は、有効性の主要評価項目について両コホートでアバトロンボパグ群が統計学的に有意であった場合、成功とみなすこととした。

副次的評価項目の解析

有効性の主要評価項目について両コホートで統計学的に有意な場合のみ、以下の 2 つの副次的評価項目について解析することとした。

- 待機的処置日に血小板数が目標とした 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合を最初に解析した。待機的処置日に血小板数が目標とした 50×10^9/L 以上に達した被験者をレスポンダーと定義し、レスポンダー割合について、コホート別［ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）及び高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に、アバトロンボパグ群（60 又は 40 mg）とそれぞれのプラセボ群を有意水準 $\alpha = 0.05$ で比較した。検定には、待機的処置の出血リスク（低・中・高）を調整した一般化 CMH 検定を用いた。
- 最初に解析した副次的評価項目について両コホートでアバトロンボパグ群が統計学的に有意な場合のみ、ベースラインから待機的処置日までの血小板数の変化量を解析することとした。ベースラインからの血小板数の変化量について、コホート別［低いコホート（40×10^9/L 未満）又は高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）］に、Wilcoxon の順位和検定により有意水準 $\alpha = 0.05$ で比較した。

探索的評価項目の解析

以下の有効性の評価項目について、探索的な検討を行った。

- 各 Visit での血小板数及びそのベースラインからの変化量
- 各 Visit で血小板数が 50×10^9/L 以上、75×10^9/L 以上又は 200×10^9/L 以上に達した被験者の割合

- 血小板輸血エピソード当たりの血小板単位数
- WHO 出血スコア及び BARC 出血基準で評価する出血イベントの重症度
- ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までに WHO 出血スコアが 2 以上となった被験者の割合
- 医療資源の利用の医療経済効果学的評価

基本的に、連続データの評価項目では、適宜、共分散分析の枠組み又は Wilcoxon の順位和検定を、カテゴリカルデータの評価項目では CMH 検定、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定を用いて解析した。

(3) 薬物動態

母集団薬物動態解析により母集団薬物動態パラメータを推定し、薬物動態パラメータに対する共変量効果を評価した。

(4) 薬物動態／薬力学

アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係について母集団 PK/PD 解析により母集団薬力学パラメータを推定し、薬力学パラメータに対する共変量効果を評価した。

(5) 安全性

安全性解析対象集団を対象に、適宜、全体及びコホート別に要約した。有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図及びドップラー超音波検査などは投与群別に、適宜、記述統計量［平均値、標準偏差（SD）、中央値及び範囲］又はその割合を要約した。安全性の評価では仮説検定を実施しなかった。

2.7.6.19.2.9 試験実施期間

2013 年 12 月～2017 年 1 月

2.7.6.19.2.10 試験実施国

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

2.7.6.19.3 結果

2.7.6.19.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

346 名から同意を取得し、このうち 142 名がスクリーニングで脱落して 204 名がランダム割付けされた。主な脱落理由は、組み入れ基準への不適合［119 名（34.4%）］及び同意の撤回［13 名（3.8%）］で、他の理由は有害事象、追跡不能及びその他などであった。

組み入れられた 204 名のうち 113 名（55.4%）がベースラインの血小板数が低いコホート、91 名（44.6%）が高いコホートで、128 名がアバトロンボパグ群（ベースラインの血小板数が低いコホート 70 名、高いコホート 58 名）、76 名がプラセボ群（それぞれ 43 名及び 33 名）に割り付けられた。

アバトロンボパグ群に割付けられた 128 名全員（100.0%）に投与され、123 名（96.1%）が試験を完了した。プラセボ群では 76 名全員（100.0%）に投与され、68 名（89.5%）が完了した。全体として、試験を中止した被験者の割合はプラセボ群［8 名（10.5%)］の方がアバトロンボパグ群［5 名（3.9%)］より高く、主な中止理由は追跡不能、同意の撤回及び自己都合であった。

2.7.6.19.3.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

全体として､各投与群の人口統計学的及びその他の基準値の特性は同様であった｡全体では、平均年齢（SD）は 58.2（12.24）歳で、男性［127 名（62.3%)］の方が女性［77 名（37.7%)］より多かった。人種は、白人［131 名（64.5%)］が最も多く、次いで日本人［50 名（24.6%)］であった｡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｡ベースラインの血小板数の平均値は、ベースラインの血小板数が低いコホートでもアバトロンボパグ群 32.7×10^9/L、プラセボ群 32.5×10^9/L と同程度であり、血小板数が高いコホートではそれぞれ 44.3×10^9/L、44.5×10^9/L と同程度であった。年齢、性別、民族、人種、体重、body mass index（BMI）及び地理的地域も投与群で概ね同様であった。

慢性肝疾患の病因は慢性ウイルス性肝炎［107 名（52.5%)］が最も多く、次いで他の慢性肝疾患［41 名（20.1%)］、アルコール性肝疾患［30 名（14.7%)］であり、慢性ウイルス性肝炎の多くは慢性 C 型肝炎［89 名（43.6%)］であった。全体として、肝細胞癌「なし」が多く［143 名（70.1%)］、肝細胞癌「あり」の多くは Barcelona Clinic Liver Cancer Grade A 又は B［各 27 名（13.2%)］であった。その他の基準値の特性は両コホートで同様であった。

前治療薬及び併用薬

本試験前に何らかの治療薬が投与されていた被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［36 名（28.3%)］と併合プラセボ群［20 名（26.3%)］で同程度であり、いずれの群でも前治療薬の多くは解剖治療化学分類の解剖学的部位グループで「消化管と代謝用薬」及び「その他」であった。

併用薬が投与された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［126 名（99.2%)］と併合プラセボ群［76 名（100.0%)］で同程度であり、その多く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。

待機的処置のために追加で併用薬が投与された被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［30 名（23.6%)］と併合プラセボ群［17 名（22.4%)］で同程度であり、その多くは薬理学サブグループで「全身麻酔薬」及び「睡眠薬と鎮静薬」であった。

2.7.6.19.3.3 有効性

2.7.6.19.3.3.1 主要評価項目

主要評価項目は、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後まで血小板輸血及び止血処置を回避した被験者（レスポンダー）の割合で、これは、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管理する上で、臨床的に重要な事項である。FAS での解析により、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群はプラセボ群と比較して、臨床的に重要かつ統計学的に顕著な有意差が認められた。

ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）では、アバトロンボパグ 60 mg 群［68.6%（48/70 名）］の方がプラセボ群［34.9%（15/43 名）］よりレスポンダー割合が高く、群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群−プラセボ群）は 33.7%［95%信頼区間（CI）（15.8, 51.6）］であり、臨床的に意味のある統計学的に顕著な有意差が認められた（P=0.0006、出血リスクを調整した CMH 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）でも、アバトロンボパグ 40 mg 群［87.9%（51/58 名）］の方がプラセボ群［33.3%（11/33 名）］よりレスポンダー割合が高く、群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群−プラセボ群）は 54.6%［95%CI（36.5, 72.7）］であり、臨床的に意味のある統計学的に顕著な有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

感度分析やサブグループ解析でも同様の結果であり、主要解析の結果を支持するものであった。

待機的処置の出血リスクによるサブグループ解析

レスポンダー割合は、待機的処置の出血リスク（低・中・高）にかかわらず、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高かった。すなわち、低リスクでは、ベースラインの血小板数が低いコホートがアバトロンボパグ群 70.0%（28/40 名）及びプラセボ群 61.9%（13/21 名）、血小板数が高いコホートが 87.9%（29/33 名）及び 29.4%（5/17 名）であった。中リスクでは、血小板数が低いコホートが 72.7%（8/11 名）及び 11.1%（1/9 名）、高いコホートが 100.0%（9/9 名）及び 44.4%（4/9 名）で、高リスクではそれぞれ 75.0%（12/16 名）及び 10.0%（1/10 名）、86.7%（13/15 名）及び 33.3%（2/6 名）であった。レスポンダーとなったが血小板数 50×10^9/L 以上に達しなかった被験者をノンレスポンダーとして適切に扱うと、待機的処置の出血リスク全体でアバトロンボパグの効果はより大きくなった。

2.7.6.19.3.3.2 副次的評価項目

(1) 血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合

1 つ目の副次的評価項目は、待機的処置日（Day 10～13）に血小板数が目標である 50×10^9/L 以上に達した被験者（レスポンダー）の割合で、これは臨床的に重要であり、出血リスクのある待機的処置を予定する血小板減少症患者の臨床ガイドラインでも推奨されている。いずれのコホートでもアバトロンボパグ群はプラセボ群よりレスポンダー割合が高く、顕著な統計学的有意差が認められた。

ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）では、アバトロンボパグ 60 mg 群の 67.1%（47/70 名）、プラセボ群の 7.0%（3/43 名）がレスポンダーであり、群間差（アバトロ

ンボパグ 60 mg 群−プラセボ群）は 60.2%［95%CI（46.8, 73.5）］で、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満）でも同様であり、アバトロンボパグ 40 mg 群の 93.1%（54/58 名）、プラセボ群の 39.4%（13/33 名）がレスポンダーであり、群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群−プラセボ群）は 53.7%［95%CI（35,8, 71.6）］で、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、出血リスクを調整した CMH 検定）。

(2)　待機的処置日の血小板数のベースラインからの変化量

2 つ目の有効性の副次的評価項目は待機的処置日（Day 10～13）の血小板数のベースラインからの変化量で、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群はプラセボ群より平均変化量が有意に大きかった。アバトロンボパグ群の平均増加量は、対象患者集団で待機的処置前に必要とされる範囲内であった。

平均変化量は、ベースラインの血小板数が低いコホート（40×10^9/L 未満）ではアバトロンボパグ 60 mg 群が 31.3×10^9/L、プラセボ群が 3.0 × 10^9/L で、群間差（アバトロンボパグ 60 mg 群−プラセボ群）は 25.4×10^9/L［95%CI（19.5, 32.0）］であり、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon の順位和検定）。

ベースラインの血小板数が高いコホート（40×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）では、アバトロンボパグ 40 mg 群が 44.9×10^9/L、プラセボ群が 5.9×10^9/L で、群間差（アバトロンボパグ 40 mg 群−プラセボ群）は 36.3×10^9/L［95%CI（25.5, 45.5）］であり、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon の順位和検定）。

2.7.6.19.3.3.3　探索的評価項目

(1)　各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量

いずれもコホートでもアバトロンボパグ群では血小板数が増加し、平均血小板数は Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）にピークとなり、Day 35（Visit 6、追跡調査）までにベースラインと同程度に減少した。アバトロンボパグ投与によって血小板数は Day 4（Visit 3）から増加しはじめたが、Day 4 で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統計学的な有意差は認められなかった（ベースラインの血小板数が低いコホート P=0.1898、高いコホート P=0.0731）。

アバトロンボパグ群では Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）に平均血小板数はピークとなり、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 64.7×10^9/L、高いコホートでは 90.6×10^9/L で、いずれのコホートでもベースライン時の約 2 倍で、ベースラインからの変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で臨床的に重要な統計学的有意差が認められた（ベースラインの血小板数が低いコホート P<0.0001、高いコホート P<0.0001）。プラセボ群では、平均血小板数は待機的処置日にピークとなり、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 35.9×10^9/L、高いコホートでは 50.4×10^9/L で、ベースライン値の 1.1 倍であった。

いずれのコホートでも、アバトロンボパグ群では Visit 5（待機的処置の 7 日後、Day 17～20）までに平均血小板数はピークから減少して、ベースラインの血小板数が低いコホートでは 55.9×10^9/L、高いコホートでは 72.4×10^9/L となり、Visit 5 でもアバトロンボパグ群とプラセボ群に統計学的有意差がみられた（血小板数が低いコホート P=0.0140、高いコホート P=0.0015）。いずれのコホートでも Day 35（Visit 6、追跡調査）までにアバトロンボパグ群ではベースラインと同程度まで減少した。

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

血小板数の目標は待機的処置日に 50×10^9/L 以上に達することであったが、いずれのコホートでも、アバトロンボパグ群では多くの被験者で効果がピークとなった Day 10～13（Visit 4）までにこの目標に達したのに対し、プラセボ群では少数のみであった（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 70.1%及びプラセボ群 7.5%、高いコホート：96.4%及び 43.3%）。アバトロンボパグ群では、いずれのコホートでも待機的処置の 7 日後（Visit 5）まで血小板数は増加したままであったが、血小板数が 50×10^9/L 以上の被験者の割合はピークより低下して血小板数が低いコホート 50.8%、高いコホート 83.0%となった。プラセボ群では、血小板輸血を行って 50×10^9/L 以上となった被験者の割合は待機的処置の 7 日後（Visit 5）までに、ベースラインの血小板数が低いコホートで 23.5%、高いコホートで 62.1%まで上昇した。Day 35（Visit 6、追跡調査）までに血小板数はベースラインと同程度まで減少し、50×10^9/L 以上のままの被験者の割合はアバトロンボパグ群では低かった（血小板数が低いコホート：アバトロンボパグ群 11.8%及びプラセボ群 22.9%、高いコホート：40.7%及び 53.3%）。

血小板数が 75×10^9/L 以上に達した被験者の割合は Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）が最も高く（血小板数が低いコホート：アバトロンボパグ群 26.9%及びプラセボ群 2.5%、高いコホート：66.1%及び 6.7%）、Day 35（Visit 6、追跡調査）までにアバトロンボパグ群では血小板数が低いコホートで 0.0%、高いコホートで 7.4%まで低下した。

試験中のいずれかの時点で血小板数が 200×10^9/L を超えたのはアバトロンボパグ群の 3 名で、ベースラインの血小板数が高いコホートでは 1 名（被験者番号 [redacted] ：201×10^9/L）が Day 4（Visit 3）、1 名（被験者番号 [redacted] ：219×10^9/L）が Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）、血小板数が低いコホートでは 1 名（被験者番号 [redacted] ：328×10^9/L）が待機的処置の 7 日後（Visit 5）であった。これらアバトロンボパグ群の 3 名はいずれも無症状で、血小板数は Visit 5 までに 140×10^9/L 未満、Visit 6 までに 63×10^9/L 未満に減少した。各群の被験者の多くでは、概ね Day 35（Visit 6、追跡調査）までに血小板数はベースラインと同程度まで減少した。プラセボ群では血小板数が 200×10^9/L 以上に達した被験者はいなかった。

2.7.6.19.3.4 安全性

2.7.6.19.3.4.1 曝露状況

治験薬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［服薬遵守率 : それぞれ 99.2%（126/127 名）及び 97.4%（74/76 名）］。2 つのアバトロンボパグ群でも曝露量は同程度であり、ほとんどの被験者が 5 日間の投与を完了した［服薬遵守率 : 60 mg 群 100.0%（70/70 名）、40 mg 群 98.2%（56/57 名）］。また、平均投与期間（SD）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 5.0（0.18）及び 5.0（0.26）日］、アバトロンボパグ群ではいずれのコホートでも 5 日であった。

2.7.6.19.3.4.2 有害事象の要約

Treatment-emergent adverse event（以下、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［50.4%（64/127 名）及び 48.7%（37/76 名）］、各コホートの両群も同程度であった。また、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群も同程度であった［51.4%（36/70 名）及び 49.1%（28/57 名）］。治験薬との因果関係が否定できないと判断された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 60 mg 群 8.6%（6/70 名）、プラセボ群 20.9%（9/43 名）であった。血小板数が高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群とプラセボ群で同程度であった［7.0%（4/57 名）、6.1%（2/33 名）］。また、アバトロンボパグ 60 mg 群と 40 mg 群でも同程度であった［8.6%（6/70 名）、7.0%（4/57 名）］。いずれのコホートのアバトロンボパグ群及びプラセボ群も有害事象の多くは軽度又は中等度であった。

Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）の Grade 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［10.2%（13/127 名）及び 10.5%（8/76 名）］。同様に、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 群とプラセボ群で同程度であり［8.6%（6/70 名）、9.3%（4/43 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［12.3%（7/57 名）、12.1%（4/33 名）］は同程度であった。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）］よりも低かった。

重篤な有害事象の発現割合は併合アバトロンボパグ群［1.6%（2/127 名）］と併合プラセボ群［2.6%（2/76 名）］で同程度であり低かった。また、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。死亡に至った有害事象は、併合アバトロンボパグ群では発現しなかったが、併合プラセボ群では 1 名（1.3%）が死亡した（被験者番号[redacted]：血小板数が高いコホート）。スクリーニングで脱落した 1 名（被験者番号[redacted]）がスクリーニング中に死亡したが、当該被験者は割付けされず、治験薬は投与されなかった。

両コホートのいずれの群でも、治験薬の用量変更、減量若しくは中断に至った有害事象を発現した被験者、治験薬投与を中止した被験者はいなかった。1 名（被験者番号[redacted]）が有害事象のため試験を中止したが、全ての治験薬投与の完了後であった。

2.7.6.19.3.4.3　有害事象の表示

本試験で発現した有害事象を表 2.7.6.19-1、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.19-2 に示す。

全体として発現割合が高かった有害事象の器官別大分類（SOC）は、「胃腸障害」［併合アバトロンボパグ群 23.6%（30/127 名）及び併合プラセボ群 28.9%（22/76 名）］並びに「一般・全身障害および投与部位の状態」［18.9%（24/127 名）及び 17.1%（13/76 名）］であった。その他、発現割合が 10%以上であった SOC は、「傷害、中毒および処置合併症」［併合アバトロンボパグ群 1.6%（2/127 名）、併合プラセボ群 13.2%（10/76 名）］及び「神経系障害」［7.1%（9/127 名）、13.2%（10/76 名）］であった。

いずれかの併合群で発現割合が 5%以上であった有害事象は、発熱、悪心、腹痛、上腹部痛、浮動性めまい及び頭痛であった。併合アバトロンボパグ群では発熱及び悪心の 2 つのみであった。これら 6 つの事象のうち発熱［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）］以外では、両群で同程度か併合プラセボ群の方が高い発現割合であった。アバトロンボパグ群とプラセボ群での発熱の発現割合は 2 つのコホートで一貫性がなく、アバトロンボパグ 60 mg 群［ベースラインの血小板数が低いコホート、15.7%（11/70 名）］の方が 40 mg 群［ベースラインの血小板数が高いコホート、7.0%（4/57 名）］より高かった。これに対して、プラセボ群では血小板数が高いコホート［12.1%（4/33 名）］の方が低いコホート［4.7%（2/43 名）］より高かった。また、これらの発現割合をアバトロンボパグの 2 群で比較すると、発熱（60 mg 群 15.7%及び 40 mg 群 7.0%）、悪心（8.6%及び 5.3%）及び浮動性めまい（4.3%及び 0%）で異なっていたものの概ね同程度で、用量による一定の傾向はみられなかった。

発現割合が比較的高かった有害事象（いずれかの群で 2%以上 5%未満）のうち、併合アバトロンボパグ群でのみ発現したか併合プラセボ群より発現割合が高かったのは、不眠症（併合アバトロンボパグ群 3.1%、併合プラセボ群 0%）、白血球減少症（2.4%、0%）、好中球数減少（2.4%、0%）、末梢性浮腫（2.4%、0%）及び背部痛（2.4%、1.3%）であった。併合アバトロンボパグ群と併合プラセボ群で発現割合が同程度か併合アバトロンボパグ群の方が低かったのは、下痢（3.9%、3.9%）、鼻出血（2.4%、3.9%）、疲労（2.4%、3.9%）、便秘（0.8%、3.9%）、肝性脳症（0.8%、2.6%）及び処置による疼痛（0.8%、2.6%）であった。併合プラセボ群でのみ発現したのは、処置後出血（3.9%）、穿刺部位出血（3.9%）、輸血反応（3.9%）及び血尿（2.6%）で、その他には用量による違いはみられなかった。

表 2.7.6.19-1　有害事象（器官別大分類別、基本語別）

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
有害事象	22 (51.2)	36 (51.4)	15 (45.5)	28 (49.1)	37 (48.7)	64 (50.4)
血液およびリンパ系障害	0	3 (4.3)	1 (3.0)	1 (1.8)	1 (1.3)	4 (3.1)
貧血	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.6)
播種性血管内凝固	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
白血球減少症	0	2 (2.9)	0	1 (1.8)	0	3 (2.4)
リンパ球減少症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
好中球減少症	0	1 (1.4)	0	1 (1.8)	0	2 (1.6)
心臓障害	1 (2.3)	0	1 (3.0)	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
徐脈	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
心室性期外収縮	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
回転性めまい	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
内分泌障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
甲状腺機能低下症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
眼障害	0	3 (4.3)	0	1 (1.8)	0	4 (3.1)
結膜出血	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.6)
眼部腫脹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
眼部不快感	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
視力障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
胃腸障害	15 (34.9)	19 (27.1)	7 (21.2)	11 (19.3)	22 (28.9)	30 (23.6)
腹部不快感	1 (2.3)	1 (1.4)	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.6)
腹部膨満	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
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)
腹水	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
便秘	2 (4.7)	1 (1.4)	1 (3.0)	0	3 (3.9)	1 (0.8)
下痢	3 (7.0)	3 (4.3)	0	2 (3.5)	3 (3.9)	5 (3.9)
腸憩室	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
消化不良	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
心窩部不快感	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.6)
胃出血	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
胃炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
びらん性胃炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
歯肉出血	1 (2.3)	1 (1.4)	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.6)
歯肉痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
吐血	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
痔出血	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
痔核	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
麻痺性イレウス	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
大腸ポリープ	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
悪心	5 (11.6)	6 (8.6)	2 (6.1)	3 (5.3)	7 (9.2)	9 (7.1)
嚥下痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
食道静脈瘤出血	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
門脈圧亢進性胃障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
口内炎	1 (2.3)	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
歯痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
食道静脈瘤	0	1 (1.4)	0	1 (1.8)	0	2 (1.6)
嘔吐	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
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)
無力症	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
胸部不快感	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.6)
悪寒	0	0	0	2 (3.5)	0	2 (1.6)
疲労	3 (7.0)	1 (1.4)	0	2 (3.5)	3 (3.9)	3 (2.4)
倦怠感	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
多臓器機能不全症候群	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
末梢性浮腫	0	2 (2.9)	0	1 (1.8)	0	3 (2.4)
疼痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
穿刺部位出血	0	0	3 (9.1)	0	3 (3.9)	0
穿刺部位疼痛	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
発熱	2 (4.7)	11 (15.7)	4 (12.1)	4 (7.0)	6 (7.9)	15 (11.8)
肝胆道系障害	0	1 (1.4)	1 (3.0)	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.6)
高ビリルビン血症	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
黄疸	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
門脈血栓症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
感染症および寄生虫症	3 (7.0)	3 (4.3)	1 (3.0)	5 (8.8)	4 (5.3)	8 (6.3)
急性副鼻腔炎	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
気管支炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
蜂巣炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
胃腸炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
歯肉炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
肺炎	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
鼻炎	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
副鼻腔炎	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
上気道感染	1 (2.3)	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
尿路感染	0	0	0	2 (3.5)	0	2 (1.6)
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)
胸部損傷	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
低血圧性輸血副作用	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
靭帯捻挫	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
処置後出血	2 (4.7)	0	1 (3.0)	0	3 (3.9)	0
処置による出血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
処置による疼痛	2 (4.7)	1 (1.4)	0	0	2 (2.6)	1 (0.8)
輸血反応	1 (2.3)	0	2 (6.1)	0	3 (3.9)	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
臨床検査	2 (4.7)	4 (5.7)	0	5 (8.8)	2 (2.6)	9 (7.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
血中アルブミン減少	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
血中ビリルビン増加	1 (2.3)	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
血中クレアチニンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
血圧低下	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
血圧上昇	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
血中ナトリウム減少	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
尿中血陽性	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.6)
C-反応性蛋白増加	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
好中球数減少	0	1 (1.4)	0	2 (3.5)	0	3 (2.4)
酸素飽和度低下	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
代謝および栄養障害	3 (7.0)	1 (1.4)	0	1 (1.8)	3 (3.9)	2 (1.6)
食欲減退	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
低アルブミン血症	1 (2.3)	1 (1.4)	0	1 (1.8)	1 (1.3)	2 (1.6)
低カリウム血症	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.7)	4 (5.7)	0	4 (7.0)	2 (2.6)	8 (6.3)
関節痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
背部痛	1 (2.3)	2 (2.9)	0	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (2.4)
筋痙縮	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
筋骨格系胸痛	1 (2.3)	1 (1.4)	0	0	1 (1.3)	1 (0.8)
筋骨格痛	0	2 (2.9)	0	0	0	2 (1.6)
筋肉痛	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) 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	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
肝細胞癌	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
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)
味覚異常	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
頭痛	4 (9.3)	2 (2.9)	1 (3.0)	2 (3.5)	5 (6.6)	4 (3.1)
肝性脳症	2 (4.7)	1 (1.4)	0	0	2 (2.6)	1 (0.8)
肋間神経痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
末梢性ニューロパチー	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
失神	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
精神障害	0	2 (2.9)	0	5 (8.8)	0	7 (5.5)
譫妄	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
うつ病	0	0	0	2 (3.5)	0	2 (1.6)
不眠症	0	2 (2.9)	0	2 (3.5)	0	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
尿閉	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (11.6)	2 (2.9)	1 (3.0)	7 (12.3)	6 (7.9)	9 (7.1)
急性呼吸不全	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
気管支痙攣	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
咳嗽	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
発声障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
呼吸困難	0	0	0	2 (3.5)	0	2 (1.6)
鼻出血	2 (4.7)	1 (1.4)	1 (3.0)	2 (3.5)	3 (3.9)	3 (2.4)
低酸素症	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
咽頭痙攣	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
下気道うっ血	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
胸水	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
肺塞栓症	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.7)	3 (4.3)	0	1 (1.8)	2 (2.6)	4 (3.1)
皮膚炎	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
斑状出血	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
湿疹	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
点状出血	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
紫斑	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
蕁麻疹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
血管障害	2 (4.7)	0	0	0	2 (2.6)	0
高血圧	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
低血圧	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0

MedDRA ver.19.1

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 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 = 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 14.3.1.3.1

表 2.7.6.19-2　治験薬との因果関係が否定できない有害事象（器官別大分類別、基本語別）

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	9 (20.9)	6 (8.6)	2 (6.1)	4 (7.0)	11 (14.5)	10 (7.9)
耳および迷路障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
回転性めまい	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
眼障害	0	2 (2.9)	0	1 (1.8)	0	3 (2.4)
結膜出血	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
眼部腫脹	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
眼部不快感	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
視力障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
胃腸障害	4 (9.3)	3 (4.3)	2 (6.1)	1 (1.8)	6 (7.9)	4 (3.1)
腹痛	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
上腹部痛	1 (2.3)	0	1 (3.0)	0	2 (2.6)	0
便秘	0	0	1 (3.0)	0	1 (1.3)	0
下痢	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
悪心	1 (2.3)	2 (2.9)	0	1 (1.8)	1 (1.3)	3 (2.4)
口内炎	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (4.7)	2 (2.9)	0	2 (3.5)	2 (2.6)	4 (3.1)
無力症	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
疲労	1 (2.3)	0	0	2 (3.5)	1 (1.3)	2 (1.6)
疼痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
発熱	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
門脈血栓症	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0
食欲減退	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0

MedDRA 器官別大分類／基本語	ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 未満		ベースラインの血小板数：40 × 10^9/L 以上 50 × 10^9/L 未満		合計	
	プラセボ群 (N=43) n (%)	アバトロンボパグ 60 mg 群 (N=70) n (%)	プラセボ群 (N=33) n (%)	アバトロンボパグ 40 mg 群 (N=57) n (%)	併合プラセボ群 (N=76) n (%)	併合アバトロンボパグ群 (N=127) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
筋骨格痛	0	1 (1.4)	0	0	0	1 (0.8)
神経系障害	4 (9.3)	2 (2.9)	1 (3.0)	0	5 (6.6)	2 (1.6)
浮動性めまい	1 (2.3)	1 (1.4)	1 (3.0)	0	2 (2.6)	1 (0.8)
頭痛	3 (7.0)	2 (2.9)	1 (3.0)	0	4 (5.3)	2 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.3)	0	0	1 (1.8)	1 (1.3)	1 (0.8)
発声障害	0	0	0	1 (1.8)	0	1 (0.8)
口腔咽頭痛	1 (2.3)	0	0	0	1 (1.3)	0

MedDRA ver.19.1

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. 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).

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be related to study drug or TEAEs with a missing causality

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; 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 14.3.1.3.3

2.7.6.19.3.4.4　有害事象の分析

ほとんどの有害事象は Grade 1（軽度）又は 2（中等度）であった［併合アバトロンボパグ群 79.7%（51/64 名）、併合プラセボ群 78.4%（29/37 名）］。Grade 3 又は 4（重度）の有害事象の発現割合は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）、アバトロンボパグ 60 mg 群［8.6%（6/70 名）］と 40 mg 群［12.3%（7/57 名）］でいずれも同程度であった。また、Grade 5（死亡）の有害事象はいずれのアバトロンボパグ群でも認められず、ベースラインの血小板数が高いコホートのプラセボ群の 1 名（1.3%）（被験者番号[redacted]）のみに認められた。

Grade 3 又は 4 で最も発現割合の高かった有害事象の SOC は「臨床検査」で、併合アバトロンボパグ群［3.9%（5/127 名）］の方が併合プラセボ群［1.3%（1/76 名）］より高かった。併合アバトロンボパグ群で次に発現割合が高かったのは「胃腸障害」及び「精神障害」［各 1.6%（2/127 名）］で、いずれも併合プラセボ群［それぞれ 1.3%（1/76 名）及び 0%（0/76 名）］と同程度であった。2 名以上に発現した Grade 3 又は 4 の有害事象のうち最も発現割合が高かったのは、「臨床検査」（SOC）では好中球数減少［併合アバトロンボパグ群 2.4%（3/127 名）、併合プラセボ群 0%（0/76 名）］、「精神障害」（SOC）ではうつ病［1.6%（2/127 名）、0.0%（0/76 名）］で、これら以外はいずれかの併合群で 1 名のみに発現した。

Grade 5 の有害事象は、ベースラインの血小板数が高いコホートのプラセボ群の 1 名（被験者番号[redacted]）に「心臓障害」（SOC）の急性心筋梗塞が発現した。当該被験者では、Grade 4 の「一般・全身障害および投与部位の状態」（SOC）の多臓器機能不全症候群も発現した。アバトロンボパグ群では Grade 5 の有害事象は発現しなかった。

2.7.6.19.3.4.5　死亡及びその他の重篤な有害事象

試験全体で 2 名が死亡し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。1 名は投与中の死亡でプラセボ群にランダム割付けした後に発現し、残り 1 名はスクリーニング中であった。ベースラインの血小板数が高いコホートのプラセボ群の 1 名（被験者番号[redacted]）は急性心筋梗塞及び多臓器機能不全症候群により死亡した。残りの 1 名（被験者番号[redacted]）はスクリーニングで脱落してランダム割付けされなかった被験者で、慢性肝不全の急性増悪により死亡した。

投与中の有害事象による死亡の叙述を以下に示す。

被験者番号 [redacted]：急性心筋梗塞、多臓器機能不全症候群（プラセボ群）

人種：白人		性別：男性		年齢：5[redacted] 歳		
投与開始日：20[redacted]		投与終了日：20[redacted]				
重篤な有害事象：急性心筋梗塞、多臓器機能不全症候群						
MedDRA/J 基本語（医師記載名）	発現日	転帰日	転帰	因果関係	重症度	処置（治験薬の投与）
急性心筋梗塞（急性心筋梗塞）	Day 31	Day 33	死亡	関連なし	Grade 5	該当せず
多臓器機能不全症候群（多臓器不全）	Day 31	Day 33	死亡	関連なし	Grade 4	該当せず
その他の有害事象：なし						
既往歴：なし						
合併症：肝細胞癌						
併用薬剤：アセトアミノフェン、トラマドール、ブプレノルフィン ＜重篤な有害事象（急性心筋梗塞）発現時の治療用薬剤＞ 鎮痛剤（薬剤名不明）						

日付	経過
Day 1	治験薬（マッチング・プラセボ 40 mg）を投与した（～Day 5 まで）。
Day 10	歯科処置の待機的処置を実施した（血小板輸血なし）。
Day 31	低酸素症及び全身倦怠感に加えて、重度の腹痛及び嘔吐（いずれも Grade 3、非重篤）を発現したため入院し、急性心筋梗塞（Grade 5、重篤）と診断された。 急性心筋梗塞の増悪因子として、脱水と嘔吐に伴う電解質失調の可能性が考えられた。鎮痛剤（薬剤名不明）が投与され、緩和治療として経鼻胃管が挿管された。 病状が部分的に改善したことから、退院した。 同日、多臓器機能不全症候群（Grade 4，重篤）と診断、生命を脅かすものと判断された。
Day 33	症状が急激に悪化し、落ち着きのなさと頻脈を発現した。 同日、死亡した。剖検は行われなかった。 死亡診断書によれば、死因は急性心筋梗塞、多臓器機能不全症候群及び肝細胞癌（死亡率の高い侵襲性疾患）であった。有害事象のため試験を中止した。試験中止時に、継続中の事象は認められなかった。
［因果関係に関する治験担当医師の見解］ 急性心筋梗塞及び多臓器機能不全症候群は治験薬と関連なしと判断した。	

重篤な有害事象は、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［2.6%（2/76 名）］の 4 名に 6 件発現し、いずれも治験薬と関連なしと判断された。併合アバトロンボパグ群（2 名）では、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 1 名（被験者番号 [redacted]）に麻痺性イレウス及び急性呼吸不全が、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（被験者番号 [redacted]）に吐血が発現した併合プラセボ群（2 名）では、ベースラインの血小板数が低いコホートの 1 名（被験者番号 [redacted]）に肝性脳症が、血小板数が高いコホートの 1 名（被験者番号 [redacted]）に急性心筋梗塞及び多臓器機能不全症候群が発現した。治験担当医師はいずれも治験薬と関連なしと判断し、用量による違いもみられなかった。重篤な有害事象を発現した被験者の一覧を表 2.7.6.19-3 に示す。重篤な有害事象の叙述を Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Section 14.3.3 に示す。

表 2.7.6.19-3　重篤な有害事象を発現した被験者の一覧

投与群	被験者番号 人種／性別／年齢（歳）	有害事象（基本語）	発現日	消失日	発現期間（日）	重症度	重篤度	治験薬との関連	処置（治験薬の投与）	転帰
アバトロンボパグ 40 mg	[redacted] 黒人又はアフリカ系アメリカ人／女性／5[redacted]	下痢	Day 2	Day 13	12	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		麻痺性イレウス	Day 16	Day 25	10	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		悪心	Day 2	Day 13	12	Grade 1	非重篤	あるかもしれない	変更なし	回復
		急性呼吸不全	Day 16	Day 25	10	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
プラセボ	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	急性心筋梗塞	Day 31	Day 33	3	Grade 5	重篤	なし	NA	死亡
		多臓器機能不全症候群	Day 31	Day 33	3	Grade 4	重篤	なし	NA	死亡
プラセボ	[redacted] 日本人／男性／7[redacted]	発熱	Day 11	Day 16	6	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
		肝性脳症	Day 30	Day 42	13	Grade 3	重篤	なし	NA	回復
		皮膚炎	Day 32	Day 34	3	Grade 1	非重篤	なし	NA	回復
アバトロンボパグ 60 mg	[redacted] 白人／男性／5[redacted]	吐血	Day 12	Day 12	1	Grade 3	重篤	なし	NA	後遺症あるが回復

MedDRA ver.19.1
NA=Not applicable.
Source：Module 5.3.5.1-4, Study 311 CSR, Listing 16.2.7.1

2.7.6.19.3.4.6 注目すべき有害事象

血栓・塞栓イベントは全体で 3 名（1.5%）［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（0.8%）及びプラセボ群 2 名（2.6%）］に発現した。アバトロンボパグ 40 mg 群の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）には、最終投与の 14 日後に門脈血栓症が発現し、治験担当医師は非重篤で治験薬と関連あるかもしれないと判断した。また、プラセボ群では 2 名に 3 件発現し、1 名（被験者識別コード：[redacted]）は急性心筋梗塞、1 名（被験者識別コード：[redacted]）は播種性血管内凝固及び肺塞栓症であった。

WHO Grade 2～4 の出血イベントは 4 名（2.0%）に発現した。内訳は併合アバトロンボパグ群 2 名（1.6%）（血小板数が低いコホートのアバトロンボパグ 60 mg 群 1 名に吐血、高いコホートのアバトロンボパグ 40 mg 群 1 名に歯肉出血）及び併合プラセボ群 2 名（2.6%）（高いコホートの 1 名に処置後出血、並びに 1 名に穿刺部位出血及び鼻出血）であった。

2.7.6.19.3.4.7 臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査の平均値及びベースラインからの平均変化量は、アバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であった。

血液学的検査値（血小板数を除く）及び血液生化学検査値の顕著な異常は、併合アバトロンボパグ群及び併合プラセボ群に認められ、そのうちリンパ球の異常低値［33.9%（43/127 名）及び 31.6%（24/76 名）］、直接ビリルビンの異常高値［8.7%（11/126 名）及び 2.8%（2/71 名）］及び血糖値の異常高値［7.1%（9/126 名）及び 2.8%（2/72 名）］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かった。これに対して、白血球の異常低値［26.8%（34/127 名）及び 34.2%（26/76 名）］、アルブミンの異常低値［12.1%（15/124 名）及び 16.9%（12/71 名）］、ビリルビンの異常高値［7.1%（9/126 名）及び 16.7%（12/72 名）］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの異常高値［7.1%（9/126 名）及び、13.9%（10/72 名）］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低かった。いずれも、用量間で一定の関係は認められなかった。

本試験全体を通して、ほとんどの被験者の心電図は正常であり、ベースライン後に Fridericia 式による心拍数で補正した QT（QTcF）間隔の最大値が異常であった被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［35.4%（45/127 名）］と併合プラセボ群［30.3%（23/76 名）］で同程度であった。しかし、QTcF のベースラインからの最大変化量が 30～60 ms であった被験者の割合は、併合アバトロンボパグ群［6.3%（8/127 名）］の方が併合プラセボ群［19.7%（15/76 名）］より低かった。

2.7.6.19.3.4.8 血小板機能検査の結果

フローサイトメトリーの特異的なマーカー又は血小板凝集測定法を用いて、血小板の機能を評価した。その結果、1) アバトロンボパグ（60 及び 40 mg）の投与により Visit 4（待機的処置日）の血小板数は統計学的に有意に増加し、2) 活性型血小板数は増加せず（循環血中の活性型血小板を血小板表面の活性型糖タンパク質 IIb～IIIa 及び血小板表面の P-セレクチンによ

り測定)、3) アバトロンボパグ群では低濃度及び高濃度のアデノシン 2 リン酸、並びに低濃度及び高濃度のトロンビン受容体活性化ペプチドに対する血小板の反応性は増加しなかった。

2.7.6.19.4 結論

- 主要評価項目で有効性が明確に検証された。待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者を対象として、ランダム割付けから待機的処置の 7 日後までの血小板輸血及び止血処置を回避した被験者（レスポンダー）の割合について、アバトロンボパグ群のプラセボ群に対する臨床的に意味のある統計学的に有意な優越性が示された。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レスポンダー割合が高かった（ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群 68.6%、プラセボ群 34.9%、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 87.9%、プラセボ群 33.3%)。
- 有効性の主要評価項目であるレスポンダー割合の群間差は、ベースラインの血小板数が低いコホートで 33.7%、高いコホートで 54.6%であり、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統計学的に顕著な有意差（それぞれ P=0.0006、P<0.0001、CMH 検定）が認められ、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群に優っていた。サブグループ解析や感度分析でも同様の結果であり、主要解析の結果を支持するものであった。
- 1 つ目の副次的評価項目である、待機的処置日に血小板数が目標の 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合も、アバトロンボパグ群はプラセボ群に対して統計学的に有意に優っており、主要評価項目と同様の結果であった。血小板数が目標に達した被験者の割合は、ベースラインの血小板数が低いコホートではアバトロンボパグ 60 mg 群 67.1%、プラセボ群 7.0%、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 93.1%、プラセボ群 39.4%であり、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高く、統計学的に顕著に有意であった（いずれも P<0.0001)。
- 2 つ目の副次的評価項目である、ベースラインから待機的処置日までの血小板数の変化量でもアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より統計学的に有意に優っており、主要評価項目や 1 つ目の副次的評価項目で示されたアバトロンボパグ群のプラセボ群に対する優越性を裏付けた。血小板数の平均変化量は、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 31.3×10^9/L、プラセボ群 3.0×10^9/L、高いコホートではアバトロンボパグ 40 mg 群 44.9×10^9/L、プラセボ群 5.9×10^9/L と、いずれのコホートでもアバトロンボパグ群の方が大きく統計学的に顕著に有意であった（いずれも P<0.0001)。
- 血小板数は、2 つのアバトロンボパグ群では Day 4 から増加して Day 10～13（Visit 4、待機的処置日）にピークとなった後、Day 35 までにベースラインと同程度まで減少した。待機的処置日（Visit 4）及び待機的処置の 7 日後（Visit 5）のベースラインからの平均変化量には、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統計学的に有意な群間差が認められた（待機的処置日はいずれのコホートも

P<0.0001、待機的処置の 7 日後は血小板数が低いコホートで P=0.0140 及び高いコホートで P=0.0015）。

- アバトロンボパグ群では多くの被験者で、待機的処置日（Visit 4）までに血小板数が目標（50×10^9/L 以上）に達し、待機的処置の 7 日後（Visit 5）まで持続した。しかし、プラセボ群ではいずれのコホートでも目標に達した被験者は少なかった。さらに、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ群の多くの被験者で、待機的処置日（Visit 4）に 75×10^9/L 以上となった。いずれも群でもほとんどの被験者で、概ね Day 35 の追跡調査（Visit 6）までにベースラインと同程度まで減少した。アバトロンボパグ群の 3 名で血小板数が試験中のいずれかの時点で 200×10^9/L を超えたが、いずれも無症状であった。
- 待機的処置の出血リスクによるサブグループ解析では、出血リスク（低・中・高）にかかわらず全体的にレスポンダー（血小板輸血及び止血処置を回避した被験者）の割合はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より一貫して高かった。血小板数が高いコホートのプラセボ群では低リスクでレスポンダー割合が高かったが、その一因として、プラセボ群では待機的処置日に 50×10^9/L 以上に達しなかったにもかかわらず血小板が輸血されずにレスポンダーとしてカウントされたことが考えられた。
- 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と併合プラセボ群で同程度であり［それぞれ 50.4%（64/127 名）及び 48.7%（37/76 名）］、各コホートでも同様であった。また、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［7.9%（10/127 名）］の方が併合プラセボ群［14.5%（11/76 名）］より低く、また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［8.6%（6/70 名）］の方がプラセボ群［20.9%（9/43 名）］より低かった。一方、ベースラインの血小板数が高いコホートでは、アバトロンボパグ 40 mg 群［7.0%（4/57 名）］とプラセボ群［6.1%（2/33 名）］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）］と 40 mg 群［7.0%（4/57 名）］は同程度であり、全有害事象や因果関係を否定できない有害事象に、アバトロンボパグの用量との関係は認められなかった。
- 両コホートの併合アバトロンボパグ群及び併合プラセボ群で発現した有害事象の多くは軽度又は中等度であった。Grade 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［10.2%（13/127 名）及び 10.5%（8/76 名）］。重篤な有害事象の発現割合も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）］で低くかつ同程度であり、各コホートでも同様であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連なしと判断され、いずれのアバトロンボパグ群でも死亡はなかった。

- いずれかの併合群で最もよくみられた有害事象（発現割合が 5%以上）は、発熱、悪心、腹痛、上腹部痛、浮動性めまい及び悪心で、併合アバトロンボパグ群で 5%以上の発現割合を示した有害事象は発熱及び腹痛のみであった。このうち発熱［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、両群で同程度か併合プラセボ群の方が高かった。また、多かっ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 群で概ね同程度であり、用量による一定の傾向はみられなかった。
- 注目すべき有害事象は両群で 3.0%（6/203 名）の被験者に 9 件発現した。血小板減少症の再発はなく、血栓・塞栓イベントが 3 名（1.5%）に発現した［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（0.8%）、プラセボ群 2 名（2.6%）］。アバトロンボパグ 40 mg 群の 1 名は最終投与の 14 日後に門脈血栓症が発現し、治験担当医師は非重篤で治験薬と関連あるかもしれないと判断した。WHO Grade 2～4 の出血イベントは 4 名（2.0%）に発現し、内訳は併合アバトロンボパグ群 2 名（1.6%）［吐血及び歯肉出血が各 1 名］、併合プラセボ群が 2 名（2.6%）［処置後出血が 1 名、穿刺部位出血及び鼻出血が 1 名］であった。
- 臨床検査値、バイタルサイン並びに心電図の平均値及びベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で概ね同程度であり、臨床的に意味のある違いはなかった。血液学的検査値（血小板数を除く）及び血液生化学検査値の顕著な異常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でも認められたが、用量との関係は認められず、いずれのパラメータにも一定の傾向はなく群間差も小さかった。
- 全体的にアバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボと同様で、アバトロンボパグの忍容性は良好であり、待機的処置を予定する血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者の治療に有効であることが示された。

2.7.6.20　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 2 相試験（CL-003 試験）

添付資料 5.3.5.4-2

2.7.6.20.1　試験の標題

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・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

2.7.6.20.2　試験方法

2.7.6.20.2.1　目的

主要目的

- 特発性血小板減少性紫斑病患者にアバトロンボパグ（AKR-501）を投与して Day 28 で血小板数のレスポンダーの割合を評価する（詳細は 2.7.6.20.2.6 項）。

副次目的

- アバトロンボパグの薬物動態及び薬力学的作用を評価する。
- 末梢血血小板数を含む、他の有効性指標を評価する。
- アバトロンボパグの安全性及び忍容性を評価する。

2.7.6.20.2.2　フェーズ

第 2 相

2.7.6.20.2.3　試験方法

本試験は、特発性血小板減少性紫斑病の成人患者に 4 用量（2.5、5、10 又は 20 mg）のアバトロンボパグを 1 日 1 回 28 日間投与する、前向き、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った。試験に組み入れた全ての被験者について、毎週（Day 7、14、21 及び 28）評価を行った。

2.7.6.20.2.4　対象

主な組み入れ基準

- Day 1（スクリーニング Visit B）の 3 ヵ月以上前に米国血液学会ガイドラインに従い特発性血小板減少性紫斑病と確定診断され、同意文書に署名が得られた 18 歳以上の被験者
- スクリーニング Visit A の時点とスクリーニング Visit B（Day 1）の 48 時間以内の時点で、ステロイド薬使用被験者は血小板数が 50000/mm^3 未満、ステロイド薬非使用被験者（スクリーニング Visit A 前 2 週間以内の使用がない）は血小板数が 30000/mm^3 未満であること
- 適切な腎機能［クレアチニンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下］及び適切な肝機能［総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN のそれぞれ 3 倍以下］を有する者

- 心血管疾患、血栓塞栓性疾患、深部静脈血栓症、及び 6 ヵ月を超える全身抗凝固療法を必要とする内科的疾患の病歴がない者
- アバトロンボパグ投与前 4 週間以内に脾臓摘出術を受けていない者

以下の患者は組み入れなかった。

- 妊娠中若しくは授乳中の者、又は重大な内科的疾患（精神疾患を含む）を有すると治験担当医師が判断した者
- ループスアンチコアグラント陽性若しくは抗カルジオリピン抗体症候群、又は抗 β_2 グリコプロテイン抗体陽性の病歴のある者
- 血小板機能に影響する他の薬剤を使用している者

2.7.6.20.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩 錠剤（2.5、5、10 又は 20 mg を含む）

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ

投与量・投与方法：空腹時（食事／軽食の 1 時間以上前、又は 2 時間以上後）にアバトロンボパグ（2.5、5、10 又は 20 mg 錠）又はマッチング・プラセボを 1 日 1 回 28 日間、毎朝ほぼ同じ時刻に経口投与した。

投与期間：以下の中止基準のいずれかに抵触しない限り、投与を 28 日間継続することとした。

- 女性被験者が妊娠した場合
- 被験者が治験実施計画書を遵守してないと治験担当医師が判断した場合
- 被験者が特発性血小板減少性紫斑病の救済処置を受けた場合
- 被験者が同意を撤回した場合、又は治験担当医師が被験者にとって治験中止が最善の選択であると判断した場合
- 被験者の血小板数が 500000/mm^3 超に増加した場合
- 重篤な有害事象、若しくは Grade 3 又は 4 の有害事象が発現し、（治験担当医師により）治験薬と関連ありと判断された場合

2.7.6.20.2.6 評価方法

(1) 有効性

主要評価項目

レスポンダーの割合：Day 1 の血小板数が 30000/mm^3 未満の被験者のうち Day 28 の血小板数が 50000/mm^3 以上に達した被験者の割合と、Day 1 の血小板数が 30000/mm^3 以上 50000/mm^3 未満のステロイド薬使用被験者のうち Day 28 の血小板数が Day 1 から 20000/mm^3 以上増加した被験者の割合を合計して算出した。

副次的評価項目

1） 血小板数のベースラインからの変化量

2） 血小板数が 50000/mm^3 以上及び 100000/mm^3 以上に達した被験者の割合

3） 投与中に血小板数が倍増した被験者の割合

(2) 薬物動態及び薬力学

Day 7、14、21、及び 28 に血液検体を採取した。Day 21 及び Day 28 の検体採取は治験薬投与前とした。Day 28 には治験薬投与後の検体採取も行うことを推奨した。評価項目は、アバトロンボパグの母集団薬物動態モデルとそのパラメータ、並びにアバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係についての母集団 PK/PD モデルとそのパラメータとした。

(3) 安全性

ベースライン及び試験期間中の有害事象、病歴、身体所見、バイタルサイン、併用薬、心電図及び臨床検査に基づき安全性を評価した。

2.7.6.20.2.7 目標被験者数

65 名

2.7.6.20.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

有効性の主解析には、Full Analysis Set（FAS）を用いた。また、Per Protocol（PP）集団についても有効性の解析を実施した。

FAS：	二重盲検投与にランダム割付けされ、ベースライン後の血小板数の測定値を 1 つ以上有する全ての被験者集団
PP 集団：	試験を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者集団
ランダム割付け集団：	ランダム割付けされた全ての被験者集団（すなわち、intent-to-treat 集団）
安全性解析対象集団：	治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者集団
薬物動態解析対象集団：	薬物動態評価のための採血が 1 回以上実施された全ての被験者集団

(2) 有効性

主要評価項目

Last observation carried forward（LOCF）法及び observed case（OC）法を用いて、被験者数とその割合から算出したレスポンダーの割合を投与群別に要約し、探索的なペアワイズ解析として Fisher の正確確率検定により比較した。

副次的評価項目

他の定義のよるレスポンダーの割合の評価項目については、LOCF 法及び OC 法を用いて被験者数とその割合を示した。

(3) 薬物動態及び薬力学

母集団薬物動態及び PK/PD 関係を検討した。

(4) 安全性

記述統計量を示した。

2.7.6.20.2.9 試験実施期間

2007 年[redacted]月～2009 年 1 月

2.7.6.20.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.20.3 結果

2.7.6.20.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

登録された 64 名の被験者を、4 用量のアバトロンボパグ群（2.5、5、10 又は 20 mg）又はプラセボ群のいずれかに 3:3:3:3:1 の比でランダム割付けした。割付け結果の内訳は、10 mg 群が 14 名であった以外は、各用量のアバトロンボパグ群に 15 名ずつ、プラセボ群は 5 名であった。試験を完了した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（88.1%、52/59 名）でプラセボ群（100%、5/5 名）よりやや低かった。アバトロンボパグ群で治験薬を中止した 7 名（11.9%）の中止理由は、有害事象、500000/mm^3 以上への血小板数増加、同意撤回が各 2 名（3.4%）ずつ、他の理由が 1 名（1.7%）であった。治験薬の投与中止はアバトロンボパグの全ての用量群でみられた（5 mg 群で 1 名、他の 3 用量群で 2 名ずつ）。500000/mm^3 以上への血小板数増加により中止した被験者 2 名はいずれも 20 mg 群であった。血小板数増加以外の中止理由は、偏りなく分布していた。64 名の被験者全てを、有効性及び安全性解析に含めた。

2.7.6.20.3.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

64 名の被験者のうち、男性は 24 名、女性は 40 名であった。被験者の多くは白人（48 名、75%）であり、平均年齢はアバトロンボパグ群で 53.4 歳（範囲 : 18～82 歳）、プラセボ群で 39.6 歳（範囲 : 23～73 歳）であった。ベースラインの血小板数が 15000/mm^3 以下の被験者は 18 名であった。

2.7.6.20.3.3 有効性

(1) 有効性の主要評価項目：レスポンダーの割合

Day 28 のレスポンダーの割合（FAS、LOCF 法）は、プラセボ群で 0%（0 名）、2.5 mg 群で 13.3%（2 名）、5 mg 群で 53.3%（8 名）、10 mg 群で 50.0%（7 名）、20 mg 群で 80.0%（12 名）であり、用量との関連がみられた。20 mg 群のレスポンダーの割合は、プラセボ群及び 2.5 mg 群に比べて統計学的に有意に高かった（それぞれ P=0.0036、P=0.0007）。

レスポンダーの割合のサブグループ解析

実施医療機関別（Site 132 vs それ以外の実施医療機関併合）、ベースラインの血小板数別（15000/mm^3 以下 vs 15000/mm^3 超）、前治療のライン数別（2 以下 vs 3 以上）、又は脾臓摘出術の有無別（あり vs なし）のサブグループ解析の結果、各部分集団間でレスポンダーの割合に違いは認められなかった。

血小板数データの解析

血小板数の反応は、Day 7 までに認められた。10 mg 群及び 20 mg 群では、血小板数の中央値は経時的に増加し、Day 14 に最大値を示した。2.5 mg 群及び 5 mg 群では、血小板数の中央値は Day 7 に最大値を示した。

Site 132 の被験者では、ベースライン以降の多くの測定時点の血小板数の中央値が、それ以外の実施医療機関併合の被験者に比べて高かった。

サブグループ解析の結果、アバトロンボパグ 20 mg に対する反応は、ベースラインの血小板数、特発性血小板減少性紫斑病の前治療、及び脾臓摘出術の有無によらず、大多数の被験者に認められた。

(2)　有効性の副次評価項目（別に記載しない限り FAS、LOCF 法）

Visit 別の反応

10 mg 群及び 20 mg 群では、血小板数の増加は Day 7 までに認められ、Day 14 で最大値を示した。

Day 28 に血小板数が 50000/mm^3 以上に達した被験者の割合は、20 mg 群（80.0%）の方がプラセボ群（0%）及び 2.5 mg 群（13.3%）に比べて有意に高かった（それぞれ P=0.0036、P=0.0007）。

Day 28 に血小板数が 100000/mm^3 以上に達した被験者の割合は、20 mg 群（53.3%）の方が 2.5 mg 群（6.7%）に比べて有意に高かったが（P=0.0142）、プラセボ群（0%）との比較では有意差は認められなかった（P=0.0547）。

Day 28 に血小板数が倍増した被験者の割合は、10 mg 群（57.1%）及び 20 mg 群（86.7%）の方が 2.5 mg 群（13.3%）に比べて有意に高かった（それぞれ P=0.0209、P=0.0001）。また、20 mg 群はプラセボ群（20.0%）に比べて有意に高かった（P=0.0139）。

PP 集団を対象とした解析結果及び FAS を対象として OC 法を用いた解析結果でも、概ね一貫した同様の傾向が認められた。

2.7.6.20.3.4　母集団 PK/PD

アバトロンボパグの血漿中濃度推移は、1 次及び 0 次の吸収過程と吸収時のラグタイムを持つ 1-コンパートメント薬物動態モデルにより適切に表現することができた。特発性血小板減少性紫斑病患者にアバトロンボパグ錠剤を投与したときのバイオアベイラビリティは、懸濁液製剤を投与したときの 71%であり、42.7%の中程度～大きな個体間変動を示した。また、特発

性血小板減少性紫斑病患者でのアバトロンボパグの見かけのクリアランスは 4.05 L/h であり、健康被験者より約 29%低く、見かけの分布容積は健康被験者と同程度であった（162 L）。これら見かけのクリアランス及び分布容積は用量に依存しなかった。

健康被験者及び特発性血小板減少性紫斑病患者での血小板数推移は、2 つの薬物動態コンパートメント及び 4 つの薬力学コンパートメントからなる 6-コンパートメント PK/PD life span モデルにより適切に表現することができた。アバトロンボパグに対する血小板数の反応は、特発性血小板減少性紫斑病患者が健康被験者と比較して平均で 34%高く、アバトロンボパグ濃度が 100 ng/mL 増加するごとに約 270%増加した。

混合 PK/PD モデル（good responder と poor responder の混合）により、全ての特発性血小板減少性紫斑病被験者がアバトロンボパグのレスポンダーであることを確認した。しかし、特発性血小板減少性紫斑病患者の反応には大きなばらつきが認められ、モデルから得た SLOP（アバトロンボパグ血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数）は被験者により 0.007 mL/ng（poor responder）～0.1262 mL/ng（good responder）までの幅があった（平均値は 0.0348 mL/ng、変動係数は 65%）。ベースラインの血小板数に依存して反応（SLOP）が変化する明確な兆候は認められなかった。

反応の大きなばらつきは、内因性要因に加えて、アバトロンボパグの曝露量のばらつきに一部起因すると考えられる。健康被験者に比べて特発性血小板減少性紫斑病患者でばらつきが大きくなった要因は、モデルでは説明できなかった。

PK/PD モデルでは、血小板産生に及ぼすステロイド薬の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.20.3.5　安全性

アバトロンボパグ併合群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を、重度の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象の発現割合とともに表 2.7.6.20-1 に示す。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.20-2 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.20-3 に、重篤な有害事象を表 2.7.6.20-4 に示す。

二重盲検下での投与期間中、アバトロンボパグ群の 50 名（84.7%）、プラセボ群の 4 名（80.0%）に 1 件以上の treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）が発現した。よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群の被験者の 10%以上で発現）は疲労、頭痛及び鼻出血であり、プラセボ群でも同様であった。アバトロンボパグ群の 3 名以上かつプラセボ群より高い割合で発現した有害事象は、下痢、挫傷、血小板数増加、嘔吐、斑状出血、悪心、四肢痛、及び上気道感染であった。20 mg 群の 4 名で発現した血小板数増加を除き、有害事象の発現割合に用量との関連は認められなかった。血小板数増加は、血栓性イベントや血栓塞栓性イベントを伴わなかった。

有害事象の多くは、治験担当医師によりアバトロンボパグと関連ありと判断されたが、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現は、それぞれ 4 名（6.8%）及び 3 名（5.1%）と少なかった。

重篤な有害事象について、用量又は器官別大分類に関連する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は 3 名の被験者で発現し、いずれもアバトロンボパグ群であった（5.1%）（表 2.7.6.20-4）。2.5 mg 群で血小板減少症（1 名）、出血性胃炎（1 名）、10 mg 群で心筋梗塞、一過性脳虚血発作、肺炎、及び網膜動脈閉塞（1 名、同一被験者）が発現した。このうち、心筋梗塞、一過性脳虚血発作、及び網膜動脈閉塞は、アバトロンボパグと「関連するかもしれない（possibly related）」と治験担当医師が判断した。治験依頼者は、重篤な血小板減少症とアバトロンボパグの因果関係を否定できなかった。死亡の報告はなかった。

表 2.7.6.20-1　アバトロンボパグ併合群で 5%以上の被験者に発現した有害事象、並びに対応する重度の有害事象及び因果関係が否定できない有害事象

TEAEs in ≥5% of Avatrombopag-Treated Subjects Preferred term	Placebo (N=5) All AE [a]	Total Avatrombopag (N=59)		
		All AE [a]	Severe AE [b]	Related AE [c]
Total n (%) of subjects with:				
≥1 total TEAE	4 (80.0)	50 (84.7)	10 (16.9)	35 (59.3)
疲労	1 (20.0) [d]	12 (20.3)	0	8 (13.6)
頭痛	1 (20.0) [d]	12 (20.3)	1 (1.7)	10 (16.9)
鼻出血	1 (20.0)	9 (15.3)	0	4 (6.8)
下痢	0	5 (8.5)	0	4 (6.8)
挫傷	0	4 (6.8)	0	0
血小板数増加	0	4 (6.8) [e]	4 (6.8)	4 (6.8)
嘔吐	0	4 (6.8)	1 (1.7)	3 (5.1)
斑状出血	0	3 (5.1)	0	0
悪心	0	3 (5.1)	1 (1.7)	3 (5.1)
四肢痛	0	3 (5.1)	0	2 (3.4)
上気道感染	0	3 (5.1)	0	1 (1.7)

AE=adverse event; n and N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Table sorted in descending order based on total incidence of AEs for Avatrombopag.
a) Any grade or relationship
b) Grade 3 or 4
c) Related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
d) Event considered drug related
e) All 4 events were Grade 3 and occurred in the 20-mg dose group
MedDRA ver. 10.1
Source: Module 5.3.5.4-2, Study CL-003 CSR, Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.7, Table 14.3.1.5

表 2.7.6.20-2　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
有害事象発現被験者数	4 (80.0)	12 (80.0)	13 (86.7)	11 (78.6)	14 (93.3)	50 (84.7)
血液およびリンパ系障害	2 (40.0)	1 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (5.1)
貧血	2 (40.0)	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
白血球増加症	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
血小板減少症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0	2 (3.4)
心筋梗塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
頻脈	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (20.0)	0	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (5.1)
耳垢栓塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
聴覚過敏	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
耳鳴	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
鼓膜障害	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
耳介腫脹	1 (20.0)	0	0	0	0	0
内分泌障害	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
クッシング様	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
眼障害	0	0	2 (13.3)	1 (7.1)	1 (6.7)	4 (6.8)
眼の異常感	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
流涙増加	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
羞明	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
硝子体浮遊物	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)

表 2.7.6.20-2　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
胃腸障害	1 (20.0)	6 (40.0)	6 (40.0)	5 (35.7)	4 (26.7)	21 (35.6)
下痢	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	2 (13.3)	5 (8.5)
嘔吐	0	1 (6.7)	0	1 (7.1)	2 (13.3)	4 (6.8)
悪心	0	0	0	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (5.1)
腹痛	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (3.4)
腹部圧痛	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0	2 (3.4)
消化不良	1 (20.0)	1 (6.7)	0	1 (7.1)	0	2 (3.4)
鼓腸	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (3.4)
歯肉出血	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (3.4)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
出血性胃炎	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
血便排泄	1 (20.0)	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
痔核	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
口腔内出血	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
口腔粘膜水疱形成	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
口腔粘膜点状出血	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
舌障害	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
歯痛	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
腸雑音異常	1 (20.0)	0	0	0	0	0
全身障害および投与局所様態	1 (20.0)	2 (13.3)	5 (33.3)	4 (28.6)	5 (33.3)	16 (27.1)
疲労	1 (20.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	4 (28.6)	2 (13.3)	12 (20.3)
無力症	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (3.4)
空腹	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
粘膜出血	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
末梢性浮腫	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
疼痛	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)

表 2.7.6.20-2　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
感染症および寄生虫症	0	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (28.6)	1 (6.7)	8 (13.6)
上気道感染	0	1 (6.7)	0	2 (14.3)	0	3 (5.1)
細菌感染	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
せつ	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
麦粒腫	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
肺炎	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
副鼻腔炎	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (7.1)	2 (13.3)	6 (10.2)
挫傷	0	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.7)	4 (6.8)
熱傷	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
外傷性血腫	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
臨床検査	0	0	3 (20.0)	2 (14.3)	4 (26.7)	9 (15.3)
血小板数増加	0	0	0	0	4 (26.7)	4 (6.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0	2 (3.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
血小板数減少	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (20.0)	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0	2 (3.4)
脱水	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	1 (20.0)	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
低カリウム血症	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
高コレステロール血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
高脂血症	1 (20.0)	0	0	0	0	0

表 2.7.6.20-2　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.7)	4 (26.7)	1 (7.1)	2 (13.3)	8 (13.6)
四肢痛	0	0	2 (13.3)	0	1 (6.7)	3 (5.1)
関節痛	0	1 (6.7)	0	0	1 (6.7)	2 (3.4)
背部痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (3.4)
四肢不快感	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
筋痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
神経系障害	1 (20.0)	4 (26.7)	3 (20.0)	3 (21.4)	5 (33.3)	15 (25.4)
頭痛	1 (20.0)	4 (26.7)	3 (20.0)	1 (7.1)	4 (26.7)	12 (20.3)
片頭痛	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (3.4)
傾眠	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (3.4)
浮動性めまい	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
精神障害	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (5.1)
不眠症	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (3.4)
不安	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
腎および尿路障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
尿管結石	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
生殖系および乳房障害	1 (20.0)	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
不規則月経	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
乳房痛	1 (20.0)	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (20.0)	5 (33.3)	5 (33.3)	1 (7.1)	3 (20.0)	14 (23.7)
鼻出血	1 (20.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	1 (7.1)	2 (13.3)	9 (15.3)
咳嗽	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)

表 2.7.6.20-2　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群				
		2.5 mg (N=15) n (%)	5 mg (N=15) n (%)	10 mg (N=14) n (%)	20 mg (N=15) n (%)	全体 (N=59) n (%)
労作性呼吸困難	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
喀血	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
咽喉頭疼痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	3 (60.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	4 (28.6)	3 (20.0)	10 (16.9)
斑状出血	0	0	0	3 (21.4)	0	3 (5.1)
点状出血	1 (20.0)	0	0	0	2 (13.3)	2 (3.4)
ざ瘡	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
色素沈着障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
そう痒症	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
発疹	1 (20.0)	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚変色	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
皮膚障害	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚出血	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
蕁麻疹	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
脱毛症	1 (20.0)	0	0	0	0	0
血管障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (3.4)
高血圧	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
血管収縮	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)

MedDRA ver. 10.1
Source: Module 5.3.5.4-2, Study CL-003 CSR, Table 14.3.1.2

表 2.7.6.20-3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	1 (20.0)	6 (40.0)	11 (73.3)	8 (57.1)	10 (66.7)	35 (59.3)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
白血球増加症	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
心臓障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
心筋梗塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
耳および迷路障害	1 (20.0)	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
聴覚過敏	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
耳介腫脹	1 (20.0)	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (5.1)
眼の異常感	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
流涙増加	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
羞明	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
胃腸障害	0	3 (20.0)	2 (13.3)	3 (21.4)	3 (20.0)	11 (18.6)
下痢	0	1 (6.7)	1 (6.7)	0	2 (13.3)	4 (6.8)
悪心	0	0	0	2 (14.3)	1 (6.7)	3 (5.1)
嘔吐	0	1 (6.7)	0	1 (7.1)	1 (6.7)	3 (5.1)
消化不良	0	1 (6.7)	0	1 (7.1)	0	2 (3.4)
上腹部痛	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
鼓腸	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
舌障害	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
全身障害および投与局所様態	1 (20.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (14.3)	3 (20.0)	10 (16.9)
疲労	1 (20.0)	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (14.3)	1 (6.7)	8 (13.6)
無力症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
空腹	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
疼痛	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)

表 2.7.6.20-3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.7)	0	1 (7.1)	0	2 (3.4)
せつ	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
上気道感染	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
臨床検査	0	0	2 (13.3)	0	4 (26.7)	6 (10.2)
血小板数増加	0	0	0	0	4 (26.7)	4 (6.8)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
ヘモグロビン減少	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	0	2 (3.4)
脱水	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (20.0)	1 (7.1)	1 (6.7)	5 (8.5)
四肢痛	0	0	2 (13.3)	0	0	2 (3.4)
背部痛	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
筋骨格系胸痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
筋痛	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
神経系障害	1 (20.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	3 (21.4)	5 (33.3)	13 (22.0)
頭痛	1 (20.0)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (7.1)	4 (26.7)	10 (16.9)
片頭痛	0	0	0	0	2 (13.3)	2 (3.4)
傾眠	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (3.4)
浮動性めまい	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
精神障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
不眠症	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)

表 2.7.6.20-3　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群				
		2.5 mg (N=15) n (%)	5 mg (N=15) n (%)	10 mg (N=14) n (%)	20 mg (N=15) n (%)	全体 (N=59) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (7.1)	0	5 (8.5)
鼻出血	0	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (7.1)	0	4 (6.8)
喀血	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (6.7)	1 (7.1)	3 (20.0)	5 (8.5)
ざ瘡	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
点状出血	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
色素沈着障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
そう痒症	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
発疹	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (1.7)
皮膚出血	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
皮膚刺激	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)
血管障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (6.7)	2 (3.4)
高血圧	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
血管収縮	0	0	0	0	1 (6.7)	1 (1.7)

MedDRA ver. 10.1
Related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
Source: Module 5.3.5.4-2, Study CL-003 CSR, Table 14.3.1.5

表 2.7.6.20-4　重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ投与群 (N=5) n (%)	E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%)	E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%)	E5501 投与群 全体 (N=59) n (%)
重篤な有害事象発現被験者数	0	2 (13.3)	0	1 (7.1)	0	3 (5.1)
血液およびリンパ系障害	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
血小板減少症	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
心臓障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
心筋梗塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
眼障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
網膜動脈閉塞	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
胃腸障害	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
出血性胃炎	0	1 (6.7)	0	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
肺炎	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
神経系障害	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)
一過性脳虚血発作	0	0	0	1 (7.1)	0	1 (1.7)

MedDRA ver. 10.1
Source: Module 5.3.5.4-2, Study CL-003 CSR, Table 14.3.1.8

試験対象集団の原疾患（特発性血小板減少性紫斑病）の特性から、いずれの被験者もベースラインの血小板数が異常に低値であった。その他の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見、及び補正 QT 間隔（QTc）について、臨床的に重要な変化は認められなかった。試験期間中、心電図の平均間隔は正常範囲内にあった。1 名の被験者に心筋梗塞及び一過性脳虚血発作が発現し、これらの事象は被験者の冠状動脈疾患及び脳血管疾患の病歴によるものである可能性が高いと考えられたが、治験薬との因果関係は否定できない。肝機能や腎機能への影響は認められなかった。

2.7.6.20.4　結論

特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、アバトロンボパグの 28 日間経口投与の有効性はプラセボより優れていることが示された。レスポンダーの割合は用量とともに増加し、20 mg 群で最も高く、プラセボ群及び 2.5 mg 群より有意に高かった。この結果は、有効性の副次評価項目の結果から裏付けられた。OC 法を用いた解析結果では、10 mg 群でもレスポンダーの割合がプラセボ群及び 2.5 mg 群より有意に高いことも示唆された。10 mg 群と 20 mg 群の間には有意差は認められなかった。重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は低く、検討した全ての用量で、アバトロンボパグは良好な忍容性と安全性プロファイルを示した。

2.7.6.21　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 2 相長期投与試験（CL-004 試験）

添付資料 5.3.5.4-3

2.7.6.21.1　試験の標題

CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした AKR-501 の第 2 相・並行群間比較・ロールオーバー試験

2.7.6.21.2　試験方法

2.7.6.21.2.1　目的

主要目的

- CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与期間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て、アバトロンボパグ（AKR-501）を 6 ヵ月間継続投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- アバトロンボパグの有効性を示す指標として、末梢血血小板数の変化及び持続性、並びに併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の必要性の低下を評価する。
- 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、アバトロンボパグの薬物動態及び PK/PD 関係を評価する。

2.7.6.21.2.2　フェーズ

第 2 相

2.7.6.21.2.3　試験方法

本試験は、CL-003 試験に登録され、28 日間の治験薬投与期間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するアバトロンボパグの第 2 相、並行群間比較、ロールオーバー試験であった。CL-003 試験を完了し、かつ本継続試験の組み入れ基準に合致した全ての被験者を登録し、CL-003 試験での Day 28 の最終 Visit 後、可能な限り速やかに治験薬の投与を開始した。

本試験での治験薬の投与開始にあたり、被験者を 2 つのグループに分け、1 つ目のグループには CL-003 試験の有効性主要評価項目の反応基準に合致した被験者（レスポンダー）を、2 つ目のグループには CL-003 試験の有効性反応基準に合致しなかった被験者（ノンレスポンダー）を含めた［2.7.6.21.2.4 項］。

CL-003 試験での Day 28 に有効性反応基準に合致した被験者では、本試験の参加登録時に、CL-003 試験での二重盲検下の用量（アバトロンボパグ 2.5、5、10 又は 20 mg）をそのまま継続投与した。一方、CL-003 試験での Day 28 に有効性反応基準に合致しなかった被験者では、非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg の 1 日 1 回投与を開始した。

本試験では、全ての被験者に対して、非盲検下での治験薬の用量増量と、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬（例：ステロイド薬）の減量を許容した。増量可能な最大用量は、ノンレスポンダーに対しては非盲検下でアバトロンボパグ 1 日用量として 40 mg、レスポンダーに対しては二重盲検下で割り付けられた用量と非盲検下での 1 日用量として 20 mg の合計とした。アバトロンボパグの用量増量や、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量を行う期間中は、血小板数測定検体を毎週採取した。

安全性及び有効性の評価は、本試験の Day 1 と、2 ヵ月までは 2 週ごと、その後 6 ヵ月までは 1 ヵ月ごとに行った。非盲検下でアバトロンボパグを投与した被験者では、Day 7 にも評価を行った。治験薬の最終投与後、被験者は 4 週間のフォローアップ期間に移行した。フォローアップ期間の Week 1 及び 2 では 1 週間に 2 回、Week 3 及び 4 では 1 週間に 1 回、血小板数及びトロンボポエチン濃度を評価した。フォローアップ期間中、アバトロンボパグの血漿中濃度は測定しなかった。

治験薬の投与中止後に血小板減少症（血小板数が 10000/mm^3 未満と定義）が再発した場合、当該被験者は治験薬の漸減プログラムへの参加が可能であった。

2.7.6.21.2.4　対象

主な組み入れ基準

CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与期間を完了し、有効性の主要評価項目である Day 28 の反応基準に合致した被験者を組み入れた。有効性反応基準は、以下の通りであった。

- ベースラインの血小板数が 30000/mm^3 未満の被験者：血小板数が 50000/mm^3 以上に達した
- ベースラインの血小板数が 30000/mm^3 以上 50000/mm^3 未満のステロイド薬使用被験者：血小板数がベースラインから 20000/mm^3 以上増加した

CL-003 試験での有効性反応基準に合致しなかった被験者も本試験に登録可能であり、これらの被験者には非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回投与した。

妊娠可能な女性被験者は、CL-003 試験での Day 28 の妊娠検査が陰性であることが必要で、本試験中は医学的に承認された避妊法を使用しなければならないこととした。

2.7.6.21.2.5　治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩 錠剤（2.5、5、10 及び 20 mg を含む）

投与量・投与方法：空腹時（食事／軽食の 1 時間以上前、又は 2 時間以上後）にアバトロンボパグ 2.5～40 mg を 1 日 1 回投与した。

投与期間：許容できない有害事象が発現、又は他の中止基準に抵触しない限り、6 ヵ月間投与を継続した。

2.7.6.21.2.6　評価方法

(1)　有効性

血小板数の変化、及び併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の使用状況の変化に基づき、レスポンダーの割合を探索的に検討した（これら有効性指標の詳細な定義は Module 5.3.5.4-3, Study CL-004 CSR, Section 9.9.1.6 参照）。

- CL-004 試験の各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量： Visit 別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）により要約した。
- CL-004 試験の各 Visit での血小板数及び CL-004 試験の Day 1 からの変化量： Visit 別に記述統計量により要約した。
- 血小板数が反応基準に達した被験者数及びその割合： Visit 別に要約した。
- 血小板数が 100000/mm^3 以上に達した被験者数及びその割合： Visit 別に要約した。
- 持続的反応を示した被験者の割合（第 3 相試験の有効性主要評価項目として計画）
- 一時的反応を示した被験者の割合
- 総合的反応（持続的反応又は一時的反応）を示した被験者の割合
- 血小板数が反応基準を維持した被験者の割合
- 血小板数が 100000/mm^3 以上を維持した被験者の割合
- ステロイド薬使用被験者のうち、併用ステロイド薬の使用を恒久的に中止することができた被験者数及びその割合
- 特発性血小板減少性紫斑病を適応とするステロイド薬使用被験者のうち、併用ステロイド薬を CL-004 試験開始前と比較して 50%以上減量することができた被験者数及びその割合
- 特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用した被験者数及びその割合、並びに救済処置が行われた被験者数及びその割合

さらに、有効性の感度分析として、CL-004 試験に参加しなかったものの、CL-003 試験でアバトロンボパグ 10 mg が投与され、そのデータが血小板数の持続的反応の解析に重要と判断された 2 名を含めた解析を実施した（総被験者数：55 名）。

(2)　薬物動態及び薬力学

血小板数及びアバトロンボパグの血漿中濃度の測定のため、24 週間のアバトロンボパグ投与期間中の各規定 Visit で血液検体を採取した。評価項目は、アバトロンボパグの母集団薬物動態モデル及びそのパラメータ、並びにアバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係についての母集団 PK/PD モデルとそのパラメータとした。

(3)　安全性

有害事象、病歴、身体所見、バイタルサイン、併用薬、12 誘導心電図、臨床検査及び脾臓の超音波検査の結果に基づき安全性を評価した。

2.7.6.21.2.7 目標被験者数

64 名（CL-003 試験に登録された被験者）

2.7.6.21.2.8 解析方法

(1) 解析対象集団

Full Analysis Set（FAS）: CL-003 試験及び CL-004 試験の両方に参加し、CL-004 試験の有効性評価指標を 1 つ以上評価するために必要なデータを有する全ての被験者と定義した。有効性の結果は、CL-004 試験期間中にアバトロンボパグが投与された 53 名のデータに基づくものとし、CL-003 試験のデータは含めなかった。ただし、ベースライン値、及び CL-004 試験でのアバトロンボパグ初回投与前 2 週間以内に使用された特発性血小板減少性紫斑病治療薬に関するデータは例外とした。全ての有効性の要約には FAS を用いた。

Sufficient Exposure（SE）集団：FAS のうち、投与期間が 12 週間に満たなかった被験者及び治験薬の用量漸増が必要なときに用量が変更されなかった被験者を除外した全ての被験者と定義した（被験者数：36 名）。

安全性解析対象集団 : CL-003 試験又は CL-004 試験で治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者と定義した。「治験薬投与後」とは、被験者に治験薬を少なくとも 1 回投与した後の評価時点を意味する。アバトロンボパグの安全性プロファイルをより包括的に理解するため、CL-003 試験と CL-004 試験を併合した安全性データを用いて安全性解析を実施した（被験者数：64 名）。全ての安全性の要約には安全性解析対象集団を用いた。

(2) 有効性

主要評価項目

CL-003 試験で投与された用量別及び Day 28 での反応の有無（レスポンダー又はノンレスポンダー）別に分類した被験者数及び割合に基づきレスポンダーの割合を算出し、observed case（OC）法を用いて要約した。

(3) 薬物動態及び薬力学

母集団薬物動態及び PK/PD 関係を検討した。

(4) 安全性

CL-003 試験及び CL-004 試験のデータを併合し、両試験でのアバトロンボパグの 1 日平均用量により被験者を低、中及び高用量に 3 分し、記述統計量により要約した。

2.7.6.21.2.9 試験実施期間

2007 年 5 月～2009 年 6 月

2.7.6.21.2.10 試験実施国

米国

2.7.6.21.3 結果

2.7.6.21.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

53 名の被験者が登録され、このうち 25 名（レスポンダー）には、初期用量として、二重盲検下でアバトロンボパグの 4 つの用量のうちの 1 つを投与した（2.5 mg：2 名、5 mg：6 名、10 mg：7 名、20 mg：10 名）。残りの 28 名（ノンレスポンダー）には、非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg を投与した。

CL-003 試験と併せて、両試験の計 64 名について安全性を解析した。また、CL-004 試験に登録された 53 名について有効性を評価した。

2.7.6.21.3.2 人口統計学的及びその他の基準値の特性

安全性評価対象集団の 64 名のうち、男性は 24 名、女性は 40 名であった。被験者の多くは白人（48 名、75%）であり、平均年齢は 52.3 歳（範囲：18～82 歳）であった。

FAS の 53 名のうち、男性は 15 名、女性は 38 名であった。被験者の多くは白人（40 名、75.5%）であり、平均年齢は 50.1 歳（範囲：18～81 歳）であった。ベースラインの血小板数が 15000/mm^3 以下の被験者は 18 名（28.1%）であった。

2.7.6.21.3.3 有効性

(1) 血小板数の反応

CL-004 試験では、被験者全体の 50%超がアバトロンボパグに対し総合的反応又は持続的反応を示した。CL-003 試験でのレスポンダー及びノンレスポンダーのいずれでも反応が認められた。

- 血小板数の持続的反応の割合：
  FAS：全体の 52.8%、CL-003 試験レスポンダーの 72.0%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 35.7%
  SE 集団：全体の 75.0%、CL-003 試験レスポンダーの 85.7%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 60.0%
  感度分析（被験者数：55 名）：全体の 50.9%、CL-003 試験レスポンダーの 72.0%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 33.3%
- 血小板数の総合的反応の割合：
  FAS：全体の 75.5%、CL-003 試験レスポンダーの 88.0%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 64.3%
  SE 集団：全体の 94.4%、CL-003 試験レスポンダーの 100%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 86.7%
- ノンレスポンダーでは、CL-003 試験でプラセボ又はアバトロンボパグ 2.5 mg 若しくは 5 mg が投与された被験者の方が、CL-003 試験でアバトロンボパグ 10 mg 又は 20 mg が投与された被験者よりも総合的反応を示す割合が高かった。持続的反応についても同様の傾向が認められた。

- CL-003 試験レスポンダーの多く（76%）では、6 ヵ月の継続投与期間でも当初の用量レベルが維持された。
- 治験実施計画書に従い用量の漸増が必要とされた被験者は 26 名［レスポンダー5/25 名（20.0%）、ノンレスポンダー21/28 名（75.0%）］であり、このうち 13 名［レスポンダー3 名、ノンレスポンダー10 名］に増量が実施された。
- 用量を漸量した 13 名のうち 10 名（76.9%）は、増量後に血小板数の総合的反応がみられ、このうち 7 名（レスポンダー3 名、ノンレスポンダー4 名）では持続的反応が認められた。用量の漸量が必要であったものの漸量しなかった 13 名のうち持続的反応が認められたのは 1 名（ノンレスポンダー）のみであった。

(2) ステロイド薬の使用

全体で、ステロイド薬を使用していた被験者の 33.3%が恒久的にステロイド薬の使用を中止し、54.2%がステロイド薬の使用を 50%以上減量した。レスポンダーとノンレスポンダーで差は認められなかった。

(3) 反応のサブグループ解析

血小板数の持続的反応及び総合的反応の割合は、以下のベースライン特性により高くなることが示された。

- 血小板数が 15000/mm^3 超
- 特発性血小板減少性紫斑病の前治療薬ラインが 2 以下
- 脾臓摘出術の手術歴なし

(4) SE 集団での有効性

SE 集団での有効性の結果は、FAS の結果と概ね同様であった。

2.7.6.21.3.4 母集団 PK/PD

アバトロンボパグの血漿中濃度時間推移は、1 次及び 0 次の吸収過程と吸収時のラグタイムを持つ 1-コンパートメント薬物動態モデルにより適切に表現することができた。特発性血小板減少性紫斑病患者に 20 mg 錠を投与したときのバイオアベイラビリティは、懸濁液製剤を投与したときの 71%であり、42.7%の中程度～大きな個体間変動を示した。また、特発性血小板減少性紫斑病患者でのアバトロンボパグの見かけのクリアランスは 4.05 L/h であり、健康被験者より約 29%低く、見かけの分布容積は健康被験者と同程度であった。これら見かけのクリアランス及び分布容積は用量に依存しなかった。

健康被験者及び特発性血小板減少性紫斑病患者での血小板数推移は、2 つの薬物動態コンパートメント及び 4 つの薬力学コンパートメントからなる 6-コンパートメント PK/PD life span モデルにより適切に表現することができた。アバトロンボパグに対する血小板数の反応は、特発性血小板減少性紫斑病患者が健康被験者と比較して平均で 34%高く、アバトロンボパグ濃度が 100 ng/mL 増加するごとに約 270%増加した。

混合 PK/PD モデル（good responder と poor responder の混合）により、全ての特発性血小板減少性紫斑病被験者がアバトロンボパグのレスポンダーであることを確認した。しかし、特発性血小板減少性紫斑病患者の反応には大きなばらつきが認められ、モデルから得た SLOP（アバトロンボパグ血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数）は被験者により 0.007 mL/ng（poor responder）～0.1262 mL/ng（good responder）までの幅があった（平均値は 0.0348 mL/ng、変動係数は 65%）。ベースラインの血小板数に依存して反応（SLOP）が変化する明確な兆候は認められなかった。

反応の大きなばらつきは、内因性要因に加えて、アバトロンボパグの曝露量のばらつきに一部起因すると考えられる。健康被験者に比べて特発性血小板減少性紫斑病患者でばらつきが大きくなった要因は、モデルでは説明できなかった。

PK/PD モデルでは、血小板産生に及ぼすステロイド薬の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

2.7.6.21.3.5　安全性

CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間

CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間でのアバトロンボパグの安全性プロファイルの概要を表 2.7.6.21-1 に示す。全ての被験者（100 %）で 1 件以上の treatment-emergent adverse event（以下、有害事象）が発現した。重度の有害事象の発現割合は高用量群で最も高かったものの、全体として、有害事象の発現に用量との関連は認められなかった。治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は少なかった。

表 2.7.6.21-1　平均 1 日用量別のアバトロンボパグの安全性プロファイルの概要（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間）

	Mean Daily Dose of Avatrombopag			
	Lower 1/3 (<8.85 mg) (N=22)	Middle 1/3 (≥8.85 – <13.5 mg) (N=22)	Upper 1/3 (≥13.5 mg) (N=20)	Total Avatrombopag (N=64)
AE Category [a)]	No.(%) of subjects with:			
≥1 TEAE during treatment	22 (100.0)	22 (100.0)	20 (100.0)	64 (100.0)
Severe (Grade 3-4) TEAEs	7 (31.8)	7 (31.8)	12 (60.0)	26 (40.6)
Suspected drug-related AEs [b)]	13 (59.1)	15 (68.2)	14 (70.0)	42 (65.6)
Serious TEAEs	3 (13.6)	6 (27.3)	3 (15.0)	12 (18.8)
Serious treatment-related TEAEs	1 (4.5)	3 (13.6)	0	4 (6.3)
Withdrawal of study drug due to TEAE	4 (18.2)	3 (13.6)	3 (15.0)	10 (15.6)
Dose interruption due to TEAE	3 (13.6)	3 (13.6)	2 (10.0)	8 (12.5)
Deaths	0	0	0	0

AE= adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event during combined study periods of 501-CL-003 and 501-CL-004.

a) Subjects may fall into more than one category.

b) Suspected drug-related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.

MedDRA ver. 10.1
Source: Module 5.3.5.4-3, Study CL-004, CSR Table 26

併合試験期間中に 5%以上の被験者に発現した有害事象を、重度及び重篤な事象の発現割合とともに表 2.7.6.21-2 に示す。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.21-3 に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.21-4 に、重篤な有害事象を表 2.7.6.21-5 に示す。

よくみられた有害事象は、疲労、頭痛、鼻出血及び挫傷であった。鼻出血及び挫傷は被験者の原疾患に関連する可能性がある。過度（500000/mm^3 超）の血小板数増加は、血栓性イベントや血栓塞栓性イベントを伴わなかった。

表 2.7.6.21-2　5%以上の被験者で発現した有害事象、並びに対応する重度及び重篤な事象の発現割合（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間）

Most Frequent TEAEs Preferred term	Total Avatrobopag (N=64) No.(%) of subjects with:		
	Any AEs [a)]	Severe AEs [b)]	Serious AEs
≥1 total TEAE	64 (100.0)	26 (40.6)	12 (18.8)
疲労	24 (37.5)	2 (3.1)	0
頭痛	21 (32.8)	1 (1.6)	0
鼻出血	16 (25.0)	1 (1.6)	0
挫傷	13 (20.3)	0	0
関節痛	9 (14.1)	0	0
下痢	9 (14.1)	1 (1.6)	1 (1.6)
血小板減少症	9 (14.1)	8 (12.5)	5 (7.8)
歯肉出血	8 (12.5)	0	0
背部痛	7 (10.9)	1 (1.6)	1 (1.6)
末梢性浮腫	7 (10.9)	1 (1.6)	0
点状出血	7 (10.9)	0	0
血小板数増加	7 (10.9)	7 (10.9)	0
嘔吐	7 (10.9)	2 (3.1)	2 (3.1)
呼吸困難	6 (9.4)	0	0
斑状出血	6 (9.4)	0	0
悪心	6 (9.4)	1 (1.6)	1 (1.6)
四肢痛	6 (9.4)	0	0
上気道感染	6 (9.4)	0	0
咳嗽	5 (7.8)	0	0
浮動性めまい	5 (7.8)	1 (1.6)	0
不眠症	5 (7.8)	0	0
無力症	4 (6.3)	1 (1.6)	0
高脂血症	4 (6.3)	0	0
鼻咽頭炎	4 (6.3)	0	0
咽喉頭疼痛	4 (6.3)	0	0
血小板数減少	4 (6.3)	3 (4.7)	1 (1.6)

AE= adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event during combined study periods of 501-CL-003 and 501-CL-004.
Data for Safety Set from combined study periods of 501-CL-003 and 501-CL-004
a) Any grade or relationship
b) Grade 3 or 4
MedDRA ver. 10.1

Source: Module 5.3.5.4-3, Study CL-004, CSR Table 14.3.1.3.2, Table 14.3.1.7.2, Table 14.3.2.1.2

CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間を通して、12 名（18.8%）の被験者に 26 件の非致死性の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.6.21-5）。このうち 16 件の重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に発現した。死亡は認められなかった。

試験対象集団の原疾患（特発性血小板減少性紫斑病）の特性から、いずれの被験者もベースラインの血小板数が異常に低値であった。臨床検査では、Grade 3 又は 4 の一過性の変化がアラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、白血球、リン、リンパ球及び好中球などに認められた。しかし、血小板数を除くいずれの項目でも、臨床検査値の平均値又は中央値が用量と関連する傾向は認められなかった。CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間では、バイタルサイン、身体所見及び心電図パラメータについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。CL-003 試験では、1 名の被験者に心筋梗塞及び一過性脳虚血発作が発現し、これらの事象は被験者の冠状動脈疾患及び脳血管疾患の病歴によるものである可能性が高いと考えられたが、治験薬との因果関係は否定できない。肝機能や腎機能への影響は認められなかった。

2.7.6.21.4　結論

結論として、6 ヵ月間の継続投与期間を通して、アバトロンボパグは良好な忍容性と安全性プロファイルを示した。新たな安全性の問題は認められなかった。血小板数の持続的反応及び総合的反応の割合、並びに併用ステロイド薬の減量又は中止を指標として、アバトロンボパグの有効性が慢性、難治性の特発性血小板減少性紫斑病患者で示された。

CL-003 試験のレスポンダーの大多数は、CL-004 試験の 6 ヵ月間の投与期間を通して当初の用量が継続投与され、血小板数の反応が維持された。一方、CL-003 試験のノンレスポンダーの大多数は、CL-004 試験で用量が増量され、より高い用量のアバトロンボパグに対して血小板数の反応を示した。本試験の結果から、医師は個々の患者に合わせてアバトロンボパグの効果を高めるために用量調整することを検討すべきである。CL-004 試験により、特発性血小板減少性紫斑病の成人患者に対するアバトロンボパグの長期安全性と有効性が裏付けられた。

表 2.7.6.21-3 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
有害事象発現被験者数	22 (100.0)	22 (100.0)	20 (100.0)	64 (100.0)
血液およびリンパ系障害	3 (13.6)	6 (27.3)	7 (35.0)	16 (25.0)
血小板減少症	2 (9.1)	2 (9.1)	5 (25.0)	9 (14.1)
貧血	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
脾腫	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
出血性素因	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
白血球増加症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
心臓障害	1 (4.5)	3 (13.6)	1 (5.0)	5 (7.8)
心血管障害	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
心筋梗塞	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
上室性頻脈	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
頻脈	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
耳および迷路障害	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (6.3)
耳垢栓閉	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
聴覚過敏	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
耳鳴	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
鼓膜障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
回転性めまい	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
内分泌障害	2 (9.1)	1 (4.5)	0	3 (4.7)
自己免疫性甲状腺炎	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
クッシング様	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
甲状腺腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
甲状腺機能低下症	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
眼障害	4 (18.2)	3 (13.6)	1 (5.0)	8 (12.5)
眼刺激	2 (9.1)	0	0	2 (3.1)
眼の異常感	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
眼の炎症	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
流涙増加	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
羞明	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
網脈動脈閉塞	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
強膜変色	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
霧視	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
視覚障害	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
硝子体浮遊物	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
胃腸障害	12 (54.5)	9 (40.9)	12 (60.0)	33 (51.6)
下痢	3 (13.6)	1 (4.5)	5 (25.0)	9 (14.1)
歯肉出血	1 (4.5)	2 (9.1)	5 (25.0)	8 (12.5)
嘔吐	1 (4.5)	2 (9.1)	4 (20.0)	7 (10.9)
悪心	0	2 (9.1)	4 (20.0)	6 (9.4)
上腹部痛	0	0	3 (15.0)	3 (4.7)
便秘	0	3 (13.6)	0	3 (4.7)
消化不良	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)

表 2.7.6.21-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
口腔内出血	1 (4.5)	0	2 (10.0)	3 (4.7)
口腔粘膜点状出血	1 (4.5)	0	2 (10.0)	3 (4.7)
腹痛	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
腹部圧痛	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
鼓腸	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
血便排泄	2 (9.1)	0	0	2 (3.1)
痔核	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
口内炎	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
口唇炎	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
齲歯	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
排便回数増加	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
出血性胃炎	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
メレナ	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
口腔内不快感	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
口腔粘膜水疱形成	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
直腸出血	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
直腸ポリープ	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
歯の知覚過敏	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
胃不快感	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
舌障害	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
歯痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	12 (54.5)	9 (40.9)	13 (65.0)	34 (53.1)
疲労	9 (40.9)	7 (31.8)	8 (40.0)	24 (37.5)
末梢性浮腫	2 (9.1)	2 (9.1)	3 (15.0)	7 (10.9)
無力症	3 (13.6)	0	1 (5.0)	4 (6.3)
浮腫	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
疼痛	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
易刺激性	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
胸部不快感	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
胸痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
悪寒	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
宿酔	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
ヘルニア	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
空腹	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
粘膜出血	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
発熱	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
血管穿刺部位血腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
血管穿刺部位出血	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
免疫系障害	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
季節性アレルギー	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
感染症および寄生虫症	5 (22.7)	8 (36.4)	7 (35.0)	20 (31.3)
上気道感染	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (15.0)	6 (9.4)
鼻咽頭炎	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (5.0)	4 (6.3)
歯肉感染	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)

表 2.7.6.21-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
口腔ヘルペス	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
副鼻腔炎	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
足部白癬	0	2 (9.1)	0	2 (3.1)
細菌感染	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
蜂巣炎	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
せつ	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
帯状疱疹	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
麦粒腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
限局性感染	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
肺炎	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
ウイルス感染	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
外陰膣真菌感染	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
傷害、中毒および処置合併症	4 (18.2)	4 (18.2)	7 (35.0)	15 (23.4)
挫傷	3 (13.6)	3 (13.6)	7 (35.0)	13 (20.3)
第 2 度熱傷	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
処置後出血	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
皮膚裂傷	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
熱傷	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
外傷性血腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
臨床検査	6 (27.3)	8 (36.4)	5 (25.0)	19 (29.7)
血小板数増加	2 (9.1)	2 (9.1)	3 (15.0)	7 (10.9)
血小板数減少	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (6.3)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (9.1)	0	2 (3.1)
出血時間延長	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
血中ブドウ糖増加	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
呼吸音異常	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
ヘモグロビン減少	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
心拍数増加	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
体重増加	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
代謝および栄養障害	4 (18.2)	2 (9.1)	4 (20.0)	10 (15.6)
高脂血症	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (5.0)	4 (6.3)
食欲減退	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
食欲不振	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
脱水	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
高トリグリセリド血症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
高尿酸血症	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
低カリウム血症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
鉄欠乏	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (18.2)	7 (31.8)	11 (55.0)	22 (34.4)
関節痛	1 (4.5)	4 (18.2)	4 (20.0)	9 (14.1)
背部痛	1 (4.5)	3 (13.6)	3 (15.0)	7 (10.9)

表 2.7.6.21-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
四肢痛	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (10.0)	6 (9.4)
筋骨格硬直	0	2 (9.1)	1 (5.0)	3 (4.7)
筋骨格系胸痛	2 (9.1)	0	0	2 (3.1)
筋痛	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
関節障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
結合組織障害	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
四肢不快感	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
筋痙縮	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
筋力低下	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
筋骨格不快感	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
筋骨格痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
骨壊死	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
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）	2 (9.1)	0	1 (5.0)	3 (4.7)
脂肪腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
骨髄増殖性疾患	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚乳頭腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
神経系障害	5 (22.7)	11 (50.0)	11 (55.0)	27 (42.2)
頭痛	4 (18.2)	9 (40.9)	8 (40.0)	21 (32.8)
浮動性めまい	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (15.0)	5 (7.8)
片頭痛	0	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (4.7)
感覚鈍麻	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
傾眠	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
脳血管発作	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
味覚異常	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
頭蓋内出血	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
嗜眠	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
神経痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
錯感覚	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
精神障害	2 (9.1)	5 (22.7)	2 (10.0)	9 (14.1)
不眠症	1 (4.5)	3 (13.6)	1 (5.0)	5 (7.8)
不安	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
うつ病	0	2 (9.1)	0	2 (3.1)
気分動揺	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	1 (4.5)	2 (9.1)	3 (15.0)	6 (9.4)
血尿	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
尿管結石	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
腎結石症	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
頻尿	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
尿路痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	2 (9.1)	3 (13.6)	3 (15.0)	8 (12.5)
月経過多	0	2 (9.1)	1 (5.0)	3 (4.7)
乳房萎縮	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)

表 2.7.6.21-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
乳房腫瘤	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
乳房痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
線維嚢胞性乳腺疾患	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
不規則月経	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
前立腺炎	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
膣出血	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (45.5)	9 (40.9)	14 (70.0)	33 (51.6)
鼻出血	4 (18.2)	4 (18.2)	8 (40.0)	16 (25.0)
呼吸困難	2 (9.1)	3 (13.6)	1 (5.0)	6 (9.4)
咳嗽	1 (4.5)	0	4 (20.0)	5 (7.8)
咽喉頭疼痛	2 (9.1)	1 (4.5)	1 (5.0)	4 (6.3)
労作性呼吸困難	1 (4.5)	0	1 (5.0)	2 (3.1)
鼻閉	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
鼻漏	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
アレルギー性副鼻腔炎	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
咽喉乾燥	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
発声障害	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
喀血	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
気道うっ血	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
低音性連続性ラ音	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
上気道うっ血	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	5 (22.7)	7 (31.8)	8 (40.0)	20 (31.3)
点状出血	3 (13.6)	1 (4.5)	3 (15.0)	7 (10.9)
斑状出血	1 (4.5)	3 (13.6)	2 (10.0)	6 (9.4)
血性水疱	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
挫傷発生の増加傾向	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
発疹	2 (9.1)	0	0	2 (3.1)
ざ瘡	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
多汗症	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
過角化	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
寝汗	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
爪破損	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
色素沈着障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
そう痒症	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
紫斑	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚変色	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚障害	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
皮膚出血	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚刺激	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚病変	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
顔面腫脹	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
蕁麻疹	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)

表 2.7.6.21-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
血管障害	0	3 (13.6)	5 (25.0)	8 (12.5)
高血圧	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
静脈瘤	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
血腫	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
出血	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
低血圧	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
骨盤静脈血栓症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
レイノー現象	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
表在性血栓性静脈炎	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
血管収縮	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
静脈不全	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)

MedDRA ver. 10.1
Source: Module 5.3.5.4-3, Study CL-004 CSR, Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.21-4 治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	13 (59.1)	15 (68.2)	14 (70.0)	42 (65.6)
血液およびリンパ系障害	1 (4.5)	4 (18.2)	2 (10.0)	7 (10.9)
血小板減少症	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
脾腫	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
貧血	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
白血球増加症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
心臓障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
心筋梗塞	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
耳および迷路障害	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
聴覚過敏	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
眼障害	1 (4.5)	2 (9.1)	1 (5.0)	4 (6.3)
眼の異常感	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
流涙増加	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
羞明	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
網脈動脈閉塞	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
霧視	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
視覚障害	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
胃腸障害	3 (13.6)	3 (13.6)	7 (35.0)	13 (20.3)
下痢	1 (4.5)	1 (4.5)	3 (15.0)	5 (7.8)
悪心	0	1 (4.5)	4 (20.0)	5 (7.8)
嘔吐	1 (4.5)	0	3 (15.0)	4 (6.3)
上腹部痛	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
消化不良	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
鼓腸	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
舌障害	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	6 (27.3)	6 (27.3)	5 (25.0)	17 (26.6)
疲労	5 (22.7)	6 (27.3)	3 (15.0)	14 (21.9)
無力症	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
空腹	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
末梢性浮腫	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
疼痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
せつ	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
上気道感染	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
臨床検査	3 (13.6)	4 (18.2)	4 (20.0)	11 (17.2)
血小板数増加	2 (9.1)	2 (9.1)	3 (15.0)	7 (10.9)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
血小板数減少	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
代謝および栄養障害	2 (9.1)	1 (4.5)	3 (15.0)	6 (9.4)
高脂血症	2 (9.1)	0	1 (5.0)	3 (4.7)
食欲減退	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)

表 2.7.6.21-4　治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
脱水	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
高トリグリセリド血症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	3 (13.6)	2 (9.1)	4 (20.0)	9 (14.1)
四肢痛	2 (9.1)	2 (9.1)	0	4 (6.3)
背部痛	0	1 (4.5)	2 (10.0)	3 (4.7)
関節痛	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
関節障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
筋痙縮	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
筋力低下	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
筋骨格系胸痛	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
筋痛	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
神経系障害	3 (13.6)	6 (27.3)	9 (45.0)	18 (28.1)
頭痛	3 (13.6)	4 (18.2)	6 (30.0)	13 (20.3)
浮動性めまい	1 (4.5)	1 (4.5)	2 (10.0)	4 (6.3)
片頭痛	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
傾眠	0	0	2 (10.0)	2 (3.1)
感覚鈍麻	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
精神障害	0	2 (9.1)	0	2 (3.1)
不眠症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
気分動揺	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
血尿	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
生殖系および乳房障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
月経過多	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (18.2)	2 (9.1)	3 (15.0)	9 (14.1)
鼻出血	3 (13.6)	1 (4.5)	2 (10.0)	6 (9.4)
呼吸困難	1 (4.5)	1 (4.5)	0	2 (3.1)
喀血	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
鼻閉	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.1)	2 (9.1)	2 (10.0)	6 (9.4)
発疹	2 (9.1)	0	0	2 (3.1)
ざ瘡	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
点状出血	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
色素沈着障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
そう痒症	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚出血	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
皮膚刺激	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
血管障害	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
高血圧	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
血管収縮	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)

Suspected drug-related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
MedDRA ver. 10.1
Source: Module 5.3.5.4-3, Study CL-004 CSR, Table 14.3.1.5.2

表 2.7.6.21-5　重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）

MedDRA 器官別大分類／基本語	低用量 (N=22) n (%)	中用量 (N=22) n (%)	高用量 (N=20) n (%)	全体 (N=64) n (%)
重篤な有害事象発現被験者数	3 (13.6)	6 (27.3)	3 (15.0)	12 (18.8)
血液およびリンパ系障害	2 (9.1)	3 (13.6)	2 (10.0)	7 (10.9)
血小板減少症	2 (9.1)	1 (4.5)	2 (10.0)	5 (7.8)
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
白血球増加症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
心臓障害	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
心筋梗塞	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
眼障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
網脈動脈閉塞	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
胃腸障害	1 (4.5)	1 (4.5)	1 (5.0)	3 (4.7)
嘔吐	0	1 (4.5)	1 (5.0)	2 (3.1)
下痢	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
出血性胃炎	1 (4.5)	0	0	1 (1.6)
悪心	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
全身障害および投与局所様態	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
胸痛	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
発熱	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
肺炎	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
臨床検査	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
血小板数減少	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
背部痛	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
神経系障害	0	2 (9.1)	1 (5.0)	3 (4.7)
脳血管発作	0	0	1 (5.0)	1 (1.6)
頭蓋内出血	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
嗜眠	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
一過性脳虚血発作	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
血管障害	0	2 (9.1)	0	2 (3.1)
低血圧	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)
骨盤静脈血栓症	0	1 (4.5)	0	1 (1.6)

MedDRA ver. 10.1

Source: Module 5.3.5.4-3, Study CL-004 CSR, Table 14.3.2.1.2

2.7.6.22　慢性 C 型肝炎患者での第 2 相試験（203 試験）

添付資料 5.3.5.4-1

2.7.6.22.1　試験の標題

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

2.7.6.22.2　試験方法

2.7.6.22.2.1　目的

主要目的

抗ウイルス治療を必要とする、血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者を対象とし、血小板数の反応を測定することによりアバトロンボパグ（E5501）の有効性を評価する。

副次目的

- アバトロンボパグの安全性及び忍容性を評価する。
- アバトロンボパグの薬物動態を評価する。

探索的目的

- アバトロンボパグの PK/PD 関係を探索的に検討する。
- 被験者がアバトロンボパグの投与を継続しながら抗ウイルス治療を開始し、12 週間継続できるかを評価する。

2.7.6.22.2.2　フェーズ

第 2 相

2.7.6.22.2.3　試験方法

本試験は、アバトロンボパグの 1 日 1 回投与の有効性をプラセボと比較して評価するためにデザインされた、多国籍、多施設共同、ランダム化、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験であった。

本試験は、ランダム化前期間（スクリーニング期）、ランダム化期間（コア試験）、及び非盲検延長（OLE）期間の 3 つの期間で構成された。

ランダム化前期間／スクリーニング期

スクリーニング期は 14 ± 7 日間で、同意が得られた全ての被験者について、ランダム化前の評価を実施した。

(1)　コア試験（パート A）

ランダム化期間

ランダム化期間は、本試験の二重盲検部分で、被験者にアバトロンボパグ又はプラセボを 21 日間投与し、血小板数が 100×10^9/L 以上に達するか否かを検討し、100×10^9/L 以上に達した場合には抗ウイルス治療を開始した。ランダム化期間は、投与期 A1 及び A2、並びにフォローアップ期（OLE 期間に移行しない被験者の場合）で構成された。

投与期 A1

被験者をプラセボ又はアバトロンボパグ 10、20 若しくは 30 mg を 21 日間投与する 4 つの群のいずれかに 1:1:1:1 の比でランダム割付けし、ベースラインの平均血小板数（20×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満 vs 50×10^9/L 以上 70×10^9/L 以下）に基づき層別した。血小板数が、抗ウイルス治療を開始するのに十分なレベル（すなわち 100×10^9/L 以上）に達した場合、投与期 A1 を成功裡に完了したものと判断し、これらの被験者は投与期 A2 へと移行した。血小板数が 150×10^9/L 以上に達した被験者は投与期 B2 へと移行し、抗ウイルス治療を開始するが、治験薬の投与は中断することとした。被験者は血小板数のモニタリングのため毎週来院し、血小板数が 100×10^9/L 以下に戻った場合には、治験薬投与を 1 日 1 回 10 mg の用量で再開することとした。投与期 A1 で投与 21 日後の血小板数が、抗ウイルス薬治療を開始できるレベルに達しなかった被験者は、コア試験（パート A）から脱落して OLE 期間（投与期 B1）に移行し、開始用量を 20 mg として非盲検下でアバトロンボパグの投与を開始できることとした。OLE 期間に移行しなかった被験者はフォローアップ期へと移行することとした。投与期 A1 を早期に中止した被験者は、アバトロンボパグ最終投与の 30 日後の追跡調査 Visit に来院することとした。

投与期 A2

被験者には、治験薬投与を継続しながら抗ウイルス治療を最長 13 週間行った。

12 週間の抗ウイルス治療（テラプレビル以外）後に、C 型肝炎ウイルス（HCV）のリボ核酸（RNA）レベルが 2log 以上減少することで定義される抗ウイルス反応を達成した適格な被験者は、投与期 A2 の終了時に、OLE 期間（投与期 B3）への移行を選択することができた。テラプレビルが投与された HCV の遺伝子型 1 型の被験者は、12 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが 1000 IU/mL 未満であった場合、投与期 B3 へと移行した。

投与期 A2（抗ウイルス治療）中に血小板数が 150×10^9/L 以上に達した場合、治験薬の投与を中断することとし、被験者は投与期 B2 へと移行した。血小板数のモニタリングを毎週実施し、血小板数が 100×10^9/L 以下に戻った場合には、治験薬投与を 10 mg の用量で再開することとした。投与期 A2 中に、血小板数が 75×10^9/L 未満となった場合、被験者は投与期 B2 へと移行し、20 mg の用量で治験薬投与を開始した。

(2)　OLE 期間（パート B）

OLE 期間（パート B）は、最大 3 つの非盲検投与期（B1、B2 及び B3）並びにフォローアップ期で構成された。

投与期 B1（抗ウイルス治療前）

コア試験の投与期 A1 が完了せず、抗ウイルス治療を開始できなかった被験者は、OLE 期間へと移行し、非盲検下でアバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回、用量を変更することなく 21 日間投与した。血小板数が抗ウイルス治療を開始するのに十分なレベル（すなわち 100×10^9/L 以上）に達した場合、被験者は投与期 B2 へと移行した。血小板数が 150×10^9/L 以上に達した被験者は投与期 B2 へと移行して抗ウイルス治療を開始するが、治験薬の用量調整規定に従い、アバトロンボパグの投与を中断することとした。血小板数のモニタリングを毎週実施し、血小板数が 100×10^9/L 以下に戻った場合には、治験薬投与を 10 mg の用量で再開することとした。ただし、血小板数が 75×10^9/L 以上 150×10^9/L 未満の場合は、アバトロンボパグの用量は維持することとした。血小板数が 75×10^9/L 未満に減少した場合、治験薬の用量調整規定に従い、アバトロンボパグを増量することとした。

投与期 B2（13 週間の抗ウイルス治療）

投与期 B1 を完了した被験者はアバトロンボパグの投与を継続しながら抗ウイルス治療を開始した。また、血小板数が 150×10^9/L 以上又は 75×10^9/L 未満となり、コア試験の投与期 A2 から脱落し、適格な被験者は OLE 期間の投与期 B2 へと移行し、非盲検下でアバトロンボパグの投与と抗ウイルス治療を 13 週間行った。

投与期 B3（Week 13 から Week 48 までの抗ウイルス治療）

投与期 A2 又は B2 を成功裡に完了した被験者は、非盲検下でのアバトロンボパグの投与に加えて、治験担当医師の判断により、最長 48 週間抗ウイルス治療を継続することができた（投与期 A2 又は B2 の 13 週間の抗ウイルス治療を含む）。投与期 B3 では、全ての被験者に非盲検下でアバトロンボパグが投与され、血小板数に基づき用量の漸増又は漸減が可能であった。

フォローアップ期

投与期 A1 又は B1 を早期に中止した被験者は、アバトロンボパグの最終投与 30 日後の追跡調査 Visit に来院した。投与期 A2、B2 又は B3 中に試験を早期に中止した被験者は、Day 7 及び 14 に血小板数測定のため来院し、30 日後の追跡調査 Visit で全ての評価項目を評価した。投与期 B2 又は B3 中に血小板数が 25×10^9/L 未満となったために抗ウイルス治療を中止し、血小板数が 50×10^9/L 以上に達するまで又は 4 週間のいずれか早い方まで治験薬投与が継続された被験者については、アバトロンボパグ最終投与の 30 日後の追跡調査 Visit に来院した。

コア試験及び OLE 期間（投与期 A1、A2、B1、B2 及び B3）中、血小板数が 150×10^9/L 以上に達した被験者は抗ウイルス治療を開始できるが、治験薬の投与は中断することとした。血

小板数のモニタリングを毎週実施し、血小板数が 100×10^9/L 以下に戻った場合には治験薬投与を再開した。

2.7.6.22.2.4　対象

診断及び主な選択基準

(1)　二重盲検投与期間であるコア試験（パート A）

- 年齢が 18 歳以上の男女
- 抗ウイルス治療を必要とする、血小板減少症（血小板数が 20×10^9/L 以上 70×10^9/L 以下と定義）を伴う慢性 C 型肝炎患者
- 慢性 HCV 感染（抗 HCV 抗体を有し、血清中に HCV の RNA が検出されることと定義）
- Model for End-stage Liver Disease（MELD）スコアが 20 以下、かつ Child-Pugh スコアが 6 以下
- Cockcroft-Gault 式による推算クレアチニン・クリアランスが 50 mL/min 以上であることが確認された、適切な腎機能を有する者
- 余命が 3 ヵ月以上の者

(2)　投与期 A2、B1、B2 及び B3

投与期 A2、B1、B2 及び B3 への被験者の移行には、以下の基準を満たすこととした。

（1） 投与期 A2
- 血小板数が十分な増加（100×10^9/L 以上）を達成した被験者

（2） 投与期 B1
- 投与期 A1 中に血小板数が十分な増加（100×10^9/L 以上）を示さず、21 日目までに抗ウイルス治療を開始できなかった被験者

（3） 投与期 B2
- 投与期 A2 中に抗ウイルス治療を継続するのに十分な血小板数（75×10^9/L 以上）を維持できなかった被験者、又は
- 投与期 A1 又は A2 中に血小板数が 150×10^9/L 以上に達した被験者、又は
- 投与期 B1 を成功裡に完了した被験者

（4） 投与期 B3
- 投与期 A2 又は B2 中の 12 週間の抗ウイルス治療の完了時に、HCV の RNA レベルが 2log 以上減少することで定義される抗ウイルス反応を達成した、テラプレビルが投与されなかった被験者
- 投与期 A2 又は B2 中の 12 週間の抗ウイルス治療の完了時に、HCV の RNA レベルが 1000 IU/mL 未満に達した、テラプレビルが投与された被験者

以下の主な除外基準のいずれかに合致した患者は、本試験の対象から除外した。

- 部分又は完全血栓症を含む、動脈又は静脈の血栓症（例：脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、深部静脈血栓症、又は肺塞栓症）、門脈本幹及び門脈枝の血栓症（部分又は完全）、並びに脾臓腸間膜系のいずれかの部位の血栓症の病歴を有する者
- スクリーニング期又はスクリーニング前の 30 日以内にドップラー超音波検査及び門脈血流量が 15 cm/sec 未満であることにより門脈血栓症の現病のエビデンスが認められた者
- 直近 6 ヵ月以内の心筋梗塞、又は非代償性うっ血性心不全（New York Heart Association 心機能分類で III 度又は IV 度）のエビデンスを有する者
- 悪性貧血の病歴を有する、又はビタミン B_{12} 欠乏症（基準値下限未満と定義）を有し、病因として悪性貧血が否定できない者
- プロトンポンプ阻害薬又はヒスタミン（H_2）受容体拮抗薬による治療を現在受けていて、ランダム化前 6 週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前 2 週間超の時点でこれらの治療薬による治療を完了していない者
- スクリーニング期の空腹時ガストリン 17 の血中濃度が基準値上限の 1.5 倍を超える者（プロトンポンプ阻害薬又は H_2 受容体拮抗薬を使用中の者を含む）
- 胃萎縮の病歴を有する者

2.7.6.22.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ錠

対照薬：アバトロンボパグ錠のマッチング・プラセボ錠（コア試験でのみ使用）

併用薬（抗ウイルス治療）：リバビリン、ペグインターフェロン、又はテラプレビル

投与量・投与方法：

（1） 試験薬：コア試験中は、アバトロンボパグ 10、20 又は 30 mg の固定用量を 1 日 1 回、可能な限り食後に経口投与した。投与期 B1 では、全ての被験者に非盲検下でアバトロンボパグ 1 日 1 回投与を 20 mg の用量で開始し、OLE 期間の投与期 B2 及び B3 中は、個々の被験者の血小板数の反応に応じてアバトロンボパグの用量を最小 5 mg、最大 50 mg の範囲で漸増又は漸減した。

（2） 対照薬：コア試験中は、マッチング・プラセボ錠を 1 日 1 回、可能な限り食後に経口投与した。

（3） 併用薬（抗ウイルス治療）：投与期 A2、B2 及び B3 に、被験者にリバビリン、ペグインターフェロン、又はテラプレビルを投与することとした。標準治療にプロテアーゼ阻害薬が含まれている場合には、テラプレビルを投与することとした。

試験期間：各被験者の試験期間は、以下のとおりであった。

（1） ランダム化前期間（スクリーニング期）：14 ± 7 日間

（2） コア試験（パート A）

- ベースライン／ランダム割付け：1 日

- ランダム化投与期 A1：21 日間
- ランダム化投与期 A2：最長 13 週間
- フォローアップ期：30 日間（OLE 期間に移行しなかった場合）

（3） OLE 期間（パート B）

- 非盲検投与期 B1：21 日間
- 非盲検投与期 B2：最長 13 週間（コア試験と OLE 期間の合計）
- 非盲検投与期 B3：35 週間（治験担当医師の判断による）

（4） フォローアップ期：30 日間

（5） 持続的ウイルス陰性化（SVR）のフォローアップ期：抗ウイルス治療の最終投与後 6 ヵ月間

2.7.6.22.2.6 評価方法

(1) 有効性

コア試験：

有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目は、投与期 A1 のレスポンダーの割合とした。ベースラインの平均血小板数である 20×10^9/L 以上 70×10^9/L 以下から Day 21 までに血小板数が 100×10^9/L 以上に達した被験者をレスポンダーと定義した。

有効性の副次評価項目

- Day 7 及び Day 14 の血小板数のベースラインからの変化量
- Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30×10^9/L 超に達した被験者の割合
- 抗ウイルス治療を開始した被験者の割合

探索的評価項目

- 抗ウイルス治療を開始し、12 週間の抗ウイルス治療を完了した被験者の割合
- 12 週間の抗ウイルス治療期間に 75×10^9/L 以上の血小板数が維持された被験者の割合
- テラプレビルが投与されなかった被験者のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応（RT PCR）による HCV の RNA レベルが検出不能（50 IU/mL 未満）に達した被験者の割合
- テラプレビルが投与された被験者のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に、HCV の RNA レベルが 1000 IU/mL 未満に達した被験者の割合

OLE 期間（パート B）:

有効性の評価項目

- 投与期 B1 に移行した被験者のうち、Day 21 までに血小板数が 100×10^9/L 以上に達した被験者（レスポンダー）の割合
- 投与期 B1 に移行した被験者について、非盲検下でのアバトロンボパグ投与の Day 7 及び Day 14 の血小板数の変化量
- 投与期 B1 に非盲検下でアバトロンボパグが投与された被験者のうち、Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30×10^9/L 超に達した被験者の割合
- 抗ウイルス治療を開始した被験者の割合

探索的評価項目

- 投与期 B2 に非盲検下でアバトロンボパグが投与された被験者のうち、12 週間の抗ウイルス治療を完了した被験者の割合
- 非盲検下でアバトロンボパグが投与された被験者のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に、RT PCR による HCV の RNA レベルが検出不能（50 IU/mL 未満）に達した、テラプレビルが投与されなかった被験者の割合
- 12 週間の抗ウイルス治療後に、HCV の RNA レベルが 1000 IU/mL 未満に達した、テラプレビルが投与された被験者の割合
- 投与期 B3 に非盲検下でアバトロンボパグが投与された被験者のうち、48 週後までに、RT PCR による HCV の RNA レベルが検出不能（50 IU/mL 未満）に達した被験者の割合

なお、投与期 B2 又は B3 に非盲検下でアバトロンボパグが投与された被験者のうち SVR に達した被験者の割合は、治験実施計画書で OLE 期間の探索的評価項目に含めていたが、統計解析計画書で除外された。

(2) 薬物動態

アバトロンボパグの薬物動態を明らかにし、アバトロンボパグの薬物動態に有意な影響を与える可能性がある共変量を探索するため、母集団薬物動態解析を行った。アバトロンボパグの曝露量［濃度－時間曲線下面積（AUC）及び最高濃度（C_{max}）］は、コア試験及び OLE 期間について、最終母集団薬物動態モデルから推定した個人ごとの薬物動態パラメータから算出した。

本試験での母集団薬物動態解析の成績は、本概要に含めない。

(3) 薬力学

治験実施医療機関の検査施設で測定された血小板数を用いて、治験薬に対する血小板数の反応を評価した。血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者での血小板数増加に基づいたアバトロンボパグの用量-反応関係は、抗ウイルス治療前に評価した。

(4)　薬物動態／薬力学（PK/PD）

血小板減少症を伴う慢性 C 型肝炎患者でのアバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数（絶対値）の関係を明らかにし、薬力学パラメータに有意な影響を与える可能性がある共変量を探索するため、血小板の life span モデルを用いた母集団 PK/PD 解析を行った。

本試験での PK/PD 解析の成績は、本概要に含めない。

(5)　ファーマコゲノミクス

被験者の吸収、分布、代謝及び排泄、並びに有害事象の発現に対する遺伝子変異の役割を調べるため、同意が得られた被験者のデオキシリボ核酸（DNA）検体を用いた。アバトロンボパグの曝露量のばらつき及び有害事象について、一塩基多型と薬物動態、有効性、安全性又は薬力学データの相関関係から評価した。

(6)　安全性

安全性の評価項目として、有害事象、重篤な有害事象、安全性に関する一般的臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）、胃バイオマーカー、内視鏡検査（実施された場合）、身体所見、バイタルサイン、ドップラー超音波検査、及び心電図検査を実施した。

安全性の評価は、コア試験の各群及び OLE 期間の全体で、有害事象の発現割合を比較することにより行った。試験中に門脈血栓症（部分又は完全）が検出された場合、直ちに試験を中止し、治験担当医師の判断で被験者に適切な治療を行った。

安全性をモニタリングするため、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。DSMB は非盲検下で全ての安全性データのレビューを担当した。胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）のデータは、その解釈のため胃バイオマーカー専門審査委員会もレビューを行い、胃に関する追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。胃萎縮イベントは全て重篤な有害事象としてデータを収集した。

2.7.6.22.2.7　目標被験者数

ランダム化被験者数として少なくとも 52 名（計画時）

設定根拠

目標被験者数は、有効性の主要評価項目である投与期 A1 のレスポンダーの割合について、最大の解析対象集団（FAS）で解析するのに必要な被験者数に基づき算出した。評価不能な被験者の割合を 10%とし、評価不能な被験者をノンレスポンダーと仮定したとき、最も有効なアバトロンボパグの用量群で予想されるレスポンダーの割合は 80%から 72%へ、プラセボ群では 10%から 9%へとそれぞれ低下した。これらの仮定は、最近得られた 202 試験（血小板減少症を伴う慢性肝疾患患者）でのアバトロンボパグの有効性データ、及び抗ウイルス治療が行われた HCV 感染患者を対象に実施された類薬の公表結果に基づいた。

ランダム化する被験者総数を 52 名（各群 13 名）、レスポンダーの割合をプラセボ群で 9%、アバトロンボパグの 1 用量群で 72%、第 1 種の過誤確率を両側 0.05 としたとき、Fisher の正確確率検定による群間差の検出力は 91%となった。

2.7.6.22.2.8　解析方法

(1)　解析対象集団

コア試験の解析対象集団を以下のとおり定義した。

FAS：全てのランダム割付けされた被験者集団。

Per-Protocol（PP）集団：FAS の部分集団で、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった全ての被験者を含めた。重大な逸脱の基準の詳細は、盲検を解除する前に決定し、統計解析計画書に明示した。

安全性解析対象集団：治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された被験者集団。

薬物動態解析対象集団：アバトロンボパグが投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度が投与記録とともに得られた全ての被験者集団。

PK/PD 解析対象集団：アバトロンボパグが投与され、1 つ以上の定量可能なアバトロンボパグ濃度及び血小板数が投与記録とともに得られた全ての被験者集団。

OLE 期間の解析対象集団を以下のとおり定義した。

OLE 期間の FAS（OLE FAS）：非盲検下で治験薬が投与され、非盲検下での投与開始後に有効性評価が実施された、全てのランダム割付けされた被験者集団。

OLE 期間の安全性解析対象集団：（コア試験又は OLE 期間のいずれかで）アバトロンボパグが 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が実施された全ての被験者集団。

(2)　有効性

有効性の主解析では、FAS を主要な解析対象集団、PP 集団を補足的な解析対象集団とした。

有効性の主要評価項目（投与期 A1 のレスポンダーの割合）の解析では、全体として第 1 種の過誤を制御するため固定順序法を用いることとした。有効性の主要評価項目について、ベースラインの血小板数の層別レベルで調整した一般化 Cochran-Mantel-Haenzel（CMH）検定を用いて（有意水準：α=0.05）、4 群のうち 1 群以上が残りの群と異なるか否かを明らかにするため、全体的な検定を行った。

当該検定が統計学的に有意であり、全体としての群間差が確認された場合、主要評価項目についてのアバトロンボパグの各用量群とプラセボ群との比較を、ベースラインの血小板数を調整した CMH 検定を用いて行った（有意水準：α=0.05）。アバトロンボパグの各用量群とプラセボ群との比較は、プラセボ群に対して高用量から低用量の順に実施した。

コア試験の有効性の副次及び探索的評価項目のカテゴリカル変数については、Fisher の正確確率検定を用いて検定した。一方、連続変数については、Wilcoxon Rank Sum 検定を用いて群間比較するか又は群別に記述統計量を用いて要約した。2 つの探索的評価項目［12 週間の抗ウイルス治療後に、RT PCR による HCV の RNA レベルが検出不能（50 IU/mL 未満）に達した、テラプレビルが投与されなかった被験者の割合、及び 12 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが 1000 IU/mL 未満に達した、テラプレビルが投与された被験者の割合］では、それぞれテラプレビルが投与されなかった又は投与された FAS の被験者数に基づき解析を行った。副次評価項目及びその他の探索的評価項目の解析では、FAS を解析対象集団とした。

OLE 期間での統計学的解析の焦点は、正式な比較ではなく推定であり、適宜、信頼区間を用いた。有効性の評価項目及び探索的評価項目を要約するため、記述統計量を算出した。

(3)　安全性

投与期 A1 又はコア試験では安全性解析対象集団を用いて全ての安全性解析を実施した。OLE 期間又は試験全体では、OLE 期間の安全性解析対象集団を用いて全ての安全性解析を実施した。

有害事象、安全性に関する一般的な臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、及び尿検査）、バイタルサイン、胃バイオマーカー、内視鏡検査（実施された場合）、ドップラー超音波検査及び心電図検査のデータにより安全性を評価した。コア試験では、投与期 A1 及びコア試験（すなわち、投与期 A1 と A2 を併合）で群別に安全性データを示した。一方、OLE 期間の安全性解析対象集団では、OLE 期間中又は試験全体で収集された安全性データを、用量に関係なくアバトロンボパグが投与された被験者全体について示した。

(4)　中間解析

有効性データの中間解析は計画されなかったが、蓄積された安全性データをモニタリングするため、DSMB を設置した。DSMB による安全性解析は独立した統計学者が実施し、社外の DSMB が管理した。試験の盲検性及び完全性を維持するため、DSMB 及び独立した統計学者のみが非盲検下で暫定の安全性データにアクセスできることとし、そのことを確実にする手順を定めた。

DSMB 手順の詳細は、DSMB の主な責任、試験に関わる他の関係者との関係、委員の資格、並びに会議の目的及び時期を含めて、DSMB 憲章として文書化した。また、これらの詳細には、機密性及び適切なコミュニケーションを確保するための手順、DSMB が履行すべきガイドライン、並びに DSMB に提出する非公開（非盲検下）及び公開（盲検下）の報告書の内容の概要を含めた。

2.7.6.22.2.9　試験実施期間

2011 年 11 月～2014 年 [redacted] 月

2.7.6.22.2.10 試験実施国

ブルガリア、ドイツ、フランス、イスラエル、及び米国

2.7.6.22.3　結果

2.7.6.22.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

本試験は、2011 年 11 月 [redacted] 日～2014 年 [redacted] 月 [redacted] 日に、世界の 18 施設で実施された。被験者の内訳及び試験の主な中止理由を表 2.7.6.22-1（コア試験）及び表 2.7.6.22-2（OLE 期間）に示す。

計 65 名の被験者がコア試験にランダム割付けされ（プラセボ群 17 名、アバトロンボパグ 10 mg 群 16 名、20 mg 群 18 名、及び 30 mg 群 14 名）、治験薬が 1 回以上投与された。全ての被験者をコア試験の FAS 及び安全性解析対象集団の両方に含め、45 名を PP 集団に含めた。アバトロンボパグ群全体では 46 名（95.8%）がコア試験を完了したのに対し、プラセボ群では 16 名（94.1%）が完了した。アバトロンボパグ 30 mg 群で 2 名（14.3%）がコア試験を中止し、中止理由は 1 名が治療効果不十分、1 名が他の理由（理由不明）であった。また、プラセボ群では、1 名（5.9%）が有害事象（発疹）のため中止した。

計 62 名の被験者が OLE 期間に移行し、全ての被験者に治験薬が 1 回以上投与され、全被験者を OLE FAS に含めた。計 28 名（45.2%）が OLE 期間を完了し、34 名（54.8%）が試験を中止した。中止理由は、29 名（46.8%）が治療効果不十分、3 名（4.8%）が他の理由（内訳は「被験者の血小板輸血」、「HCV RNA の SVR なし」及び「治験実施計画書の不遵守」）、1 名（1.6%）が有害事象（腹水）による中止、並びに 1 名（1.6%）が追跡不能であった。

表 2.7.6.22-1　コア試験の被験者の内訳及び試験の主な中止理由（コア試験の FAS）

	Placebo	Avatrombopag			
		10 mg	20 mg	30 mg	Total
Randomized, n	17	16	18	14	48
Not treated, n	0	0	0	0	0
Treated, n (%)	17 (100)	16 (100)	18 (100)	14 (100)	48 (100)
Completed Core Study, n (%)	16 (94.1)	16 (100)	18 (100)	12 (85.7)	46 (95.8)
Discontinued from Core Study, n (%)	1 (5.9)	0	0	2 (14.3)	2 (4.2)
Primary reason for discontinuation [a], n (%)					
Adverse event [b]	1 (5.9)	0	0	0	0
Lost to follow-up	0	0	0	0	0
Subject choice	0	0	0	0	0
Inadequate therapeutic effect	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
Progression of disease	0	0	0	0	0
Withdrawal of consent	0	0	0	0	0
Pregnancy	0	0	0	0	0
Study terminated by sponsor	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
CRF=case report form; FAS=Full Analysis Set; n=number of subjects.

a) As reported on the Subject Disposition (Core Study) CRF.

b) Corresponding adverse events leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.1.1.2.1

表 2.7.6.22-2　OLE 期間の被験者の内訳及び試験の主な中止理由（OLE FAS）

	Avatrombopag (N=62)
Entered into OLE study phase, n	62
Not treated, n	0
Treated, n (%)	62 (100)
Completed OLE study, n (%)	28 (45.2)
Discontinued from OLE study, n (%)	34 (54.8)
Primary reason for discontinuation [a], n (%)	
Adverse event [b]	1 (1.6)
Lost to follow-up	1 (1.6)
Subject choice	0
Inadequate therapeutic effect	29 (46.8)
Progression of disease	0
Withdrawal of consent	0
Pregnancy	0
Study terminated by sponsor	0
Other	3 (4.8)

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
CRF=ccase report form; n=number of subjects; OLE=open-label extension, OLE FAS=Open-label Extension Full Analysis Set.

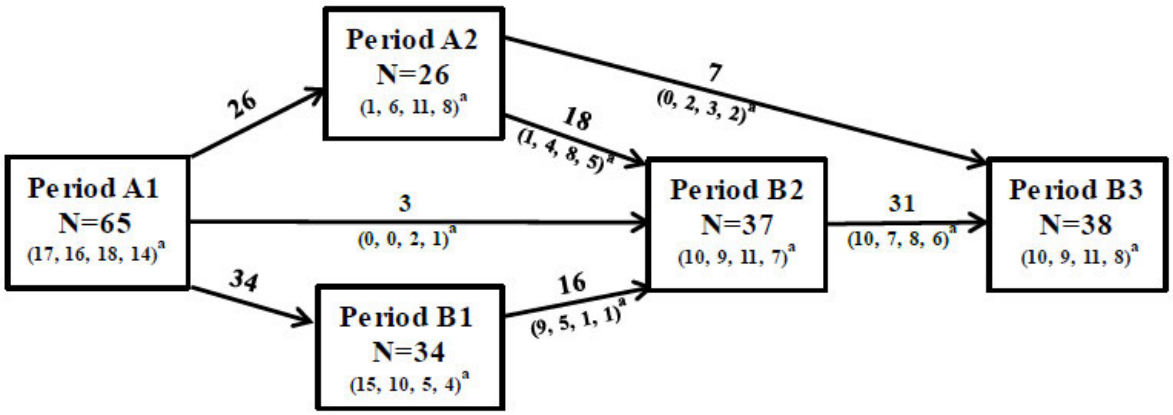
a) As reported on the Subject Disposition (Open-label Extension Phase) CRF.

b) Corresponding adverse events leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.1.1.2.3

試験期間を通しての被験者の内訳の概観を図 2.7.6.22-1 に示す。

投与期 A1 でアバトロンボパグ又はプラセボの投与を開始した後､血小板数の反応に応じて、被験者は投与期 A2 又は OLE 期間に移行した。投与期 A1 に組み入れられた 65 名のうち、26 名（プラセボ群 1 名、アバトロンボパグ 10 mg 群 6 名、20 mg 群 11 名、及び 30 mg 群 8 名）が投与期 A2 に、34 名（プラセボ群 15 名、アバトロンボパグ 10 mg 群 10 名、20 mg 群 5 名、及び 30 mg 群 4 名）が投与期 B1 に移行した。また、投与期 B2 には計 37 名（投与期 A1 から 3 名、投与期 A2 から 18 名、投与期 B1 から 16 名）が、投与期 B3 には計 38 名（投与期 A2 から 7 名、投与期 B2 から 31 名）が移行した。

図 2.7.6.22-1　試験期間を通しての被験者の内訳（ランダム化された全被験者）



N=number of subjects.
a) The number of subjects randomized to placebo, avatrombopag 10 mg, 20 mg, and 30 mg, respectively.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.1.1.2.4

2.7.6.22.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

コア試験の被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性の要約を表 2.7.6.22-3 に示す。

全体として、人口統計学的及びその他の基準値の特性は全ての投与群で同様であった。被験者の多くは男性［アバトロンボパグ群全体で 34 名（70.8%）、プラセボ群で 14 名（82.4%）］及び白人［アバトロンボパグ群全体で 40 名（83.3%）、プラセボ群で 16 名（94.1%）］であった。平均年齢はアバトロンボパグ群全体で 54.7 歳、プラセボ群で 50.2 歳であった。

全被験者の約半数がベースラインの血小板数が低いカテゴリー（20×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満）に含まれ、HCV の遺伝子型は 1 型が最も多かった。ベースラインの MELD の平均スコアは各投与群で 8.2～9.7 の範囲にあり、被験者が軽度の肝疾患であることを示していた。また、アバトロンボパグ群全体の 47.9%及びプラセボ群の 23.5%の被験者は、既往歴又は現病として肝硬変を有していた。さらに、併用薬としてのプロトンポンプ阻害薬の使用は、コア試験中にアバトロンボパグ群全体の被験者の 25.0%及びプラセボ群の被験者の 23.5%、コア試験及び OLE 期間を通してアバトロンボパグ投与被験者の 32.8%にみられた。

表 2.7.6.22-3　コア試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性（コア試験の FAS）

	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)
Weight (kg)						
n	17	16	18	14	48	65
Mean (SD)	86.6 (15.62)	82.9 (14.15)	91.4 (18.00)	84.8 (19.69)	86.6 (17.41)	86.6 (16.84)
Median	84.5	84.0	94.4	82.3	86.9	86.4
Min, Max	65, 112	64, 116	60, 126	58, 117	58, 126	58, 126
Height (cm)						
n	15	15	17	11	43	58
Mean (SD)	169.7 (10.09)	173.0 (10.53)	173.7 (8.24)	167.5 (11.03)	171.9 (9.93)	171.3 (9.92)
Median	169.0	174.0	174.0	168.0	172.7	172.1
Min, Max	150, 187	152, 195	150, 186	153, 188	150, 195	150, 195
BMI (kg/m^2)						
n	15	15	17	11	43	58
Mean (SD)	30.2 (4.48)	27.5 (3.74)	30.6 (4.81)	31.1 (8.27)	29.7 (5.68)	29.8 (5.36)
Median	31.2	27.7	30.2	26.8	28.1	28.6
Min, Max	22, 37	22, 36	24, 40	23, 46	22, 46	22, 46

表 2.7.6.22-3 コア試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性（コア試験の FAS）（続き）

	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	Avatrombopag 20 mg (N=18)	Avatrombopag 30 mg (N=14)	Avatrombopag Total (N=48)	Combined Total (N=65)
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
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.

BMI=body mass index; FAS=Full Analysis Set; HCV=hepatitis C virus; MELD=Model for End-stage Liver Disease; Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.

a) Age is calculated at date of informed consent.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.1.2.1.1

コア試験中の服薬遵守率が 80%以上 100%以下のカテゴリーに含まれた被験者は、アバトロンボパグ 10 mg 群、20 mg 群及びプラセボ群で 87%超であった。アバトロンボパグ 30 mg 群では、4 名（28.6%）が 80%未満の服薬遵守率を示し、このことが 30 mg 群全体で認められた血小板数の反応に影響を与えた可能性がある。投与期 A1 中の服薬遵守率はコア試験と同程度であった。

2.7.6.22.3.3　有効性

2.7.6.22.3.3.1　コア試験

(1)　有効性の主要評価項目

有効性の主要評価項目である、投与期 A1 の Day 21 までに血小板数が 100×10^9/L 以上に達した被験者の割合を表 2.7.6.22-4 に示す。

投与期 A1 の Day 21 までに血小板数が 100×10^9/L 以上に達した被験者の割合は、プラセボ群で 5.88%、アバトロンボパグ 10 mg 群で 37.50%、20 mg 群で 66.67%、30 mg 群で 64.29%であった。全体の CMH 検定により、群間に統計学的な有意差が認められ（P=0.0004）、アバトロンボパグの各用量群別の CMH 検定でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（10 mg 群 P=0.0236、20 mg 群 P=0.0003、30 mg 群 P=0.0003）。Cochran-Armitage 検定により、全体で用量反応性の傾向が確認された（P=0.0002）。プラセボ群との群間差は、アバトロンボパグ 20 mg 群及び 30 mg 群の方が 10 mg 群に比べて大きく、20 mg 群と 30 mg 群の間では明らかな群間差は認められなかった。

表 2.7.6.22-4　コア試験の投与期 A1 の Day 21 までに血小板数が 100 × 10^9/L 以上に達した被験者の割合（コア試験の FAS）

Category	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	Avatrombopag 20 mg (N=18)	Avatrombopag 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; CMH=Cochran-Mantel-Haenszel; FAS=Full Analysis Set; N and n=number of subjects.
a) Percentages are based on total number of subjects in relevant treatment group.
b) 2-sided 95% exact CI.
c) 2-sided 95% CI based on normal approximation.
d) P value is based on CMH test stratified by baseline platelet count strata for overall treatment comparison.
e) P value is based on CMH 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 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

有効性の主要評価項目について、コア試験の PP 集団で実施した補足的解析の結果は FAS で実施した結果と同様であった。全体の CMH 検定により、群間に統計学的な有意差が認められ（P=0.0002）、アバトロンボパグの各用量群別の CMH 検定で 20 mg 群及び 30 mg 群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（20 mg 群 P=0.0002、30 mg 群 P=0.0006）。また、全体での用量反応性の傾向も統計学的に有意であった（P<0.0001）。

(2)　有効性の副次評価項目

投与期 A1 の各 Visit で実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量の要約を表 2.7.6.22-5 に示す。

全てのアバトロンボパグ群で、実施医療機関で測定された平均血小板数のベースラインからの増加が Day 7、14 及び 21 で認められたのに対して、プラセボ群ではいずれの時点でも平均値の低下が認められた。血小板数のベースラインからの変化量には、アバトロンボパグの各用量群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（Day 7 の 10 mg 群 P=0.0003、20 mg 群 P<0.0001、30 mg 群 P=0.0042、Day 14 の 10、20 及び 30 mg 群 P<0.0001、並びに Day 21 の 10、20 及び 30 mg 群 P<0.0001）。

表 2.7.6.22-5　コア試験の投与期 A1 の各 Visit で実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量（コア試験の FAS、LOCF 法）

Visit Statistic	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	 20 mg (N=18)	 30 mg (N=14)
Baseline, $\times 10^9$/L				
n	17	16	18	14
Mean (SD)	51.1 (16.99)	52.2 (8.55)	50.2 (15.06)	50.4 (9.29)
Median	43.0	52.5	52.3	49.5
Min, Max	29, 88	42, 69	28, 74	36, 66
Visit 4 (A1 Day 7), $\times 10^9$/L				
n	17	16	18	14
Mean (SD)	50.9 (20.17)	72.0 (23.34)	76.7 (28.52)	81.3 (43.09)
Median	44.0	68.5	75.5	72.0
Min, Max	11, 85	36, 110	40, 153	34, 174
Change from baseline				
n	17	16	18	14
Mean (SD)	-0.1 (7.15)	19.8 (17.59)	26.5 (22.06)	30.9 (37.65)
Median	-1.0	14.8	23.5	24.0
Min, Max	-19, 15	-8, 50	-3, 89	-19, 120
Difference vs placebo (95% CI) [a)]		16.25 (7.5, 32.5)	23.5 (15.5, 32)	23.25 (5, 49)
P value [b)]		0.0003	<0.0001	0.0042
Visit 5 (A1 Day 14), $\times 10^9$/L				
n	16	16	18	14
Mean (SD)	51.8 (25.65)	81.4 (23.10)	107.4 (33.49)	105.8 (42.80)
Median	43.0	79.0	107.5	102.5
Min, Max	7, 111	44, 110	54, 175	42, 187
Change from baseline				
n	16	16	18	14
Mean (SD)	-0.2 (13.79)	29.2 (18.32)	57.2 (31.39)	55.4 (37.47)
Median	-2.3	33.5	52.5	50.8
Min, Max	-23, 45	1, 55	13, 144	6, 136
Difference vs placebo (95% CI) [a)]		33 (14.5, 44)	55 (41, 69)	52.25 (31.5, 71)
P value [b)]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

表 2.7.6.22-5　コア試験の投与期 A1 の各 Visit で実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量（コア試験の FAS、LOCF 法）（続き）

Visit Statistic	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	 20 mg (N=18)	 30 mg (N=14)
Visit 6 (A1 Day 21), $\times 10^9$/L				
n	16	16	18	14
Mean (SD)	49.9 (24.86)	79.4 (22.92)	111.1 (33.87)	109.1 (40.35)
Median	41.5	74.5	114.0	107.5
Min, Max	9, 111	45, 110	50, 175	55, 187
Change from baseline				
n	16	16	18	14
Mean (SD)	-2.1 (14.22)	27.2 (18.10)	60.9 (32.64)	58.7 (35.35)
Median	-3.3	24.8	61.3	57.3
Min, Max	-21, 45	3, 55	4, 144	16, 136
Difference vs placebo (95% CI) [a)]		28.5 (16.5, 44.5)	61.75 (46, 76.5)	60.25 (38, 72.5)
P value [b)]		<0.0001	<0.0001	<0.0001

The missing platelet counts were imputed using LOCF approach for subjects who achieved platelet response at prior visits.

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; LOCF=last observation carried forward; Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.

a) Difference in change from baseline of platelet count for each avatrombopag group vs placebo was based on Hodges-Lehmann estimation, 95% CI is the asymptomatic (Moses) CI.

b) P value is based on Wilcoxon ranks sum test for each avatrombopag treatment group vs placebo.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.2.2.1

投与期 A1 の Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30×10^9/L 超に達した被験者の要約を表 2.7.6.22-6 に示す。

投与期 A1 の Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30×10^9/L 超に達した被験者の割合は、プラセボ群で 5.88%、アバトロンボパグ 10 mg 群で 56.25%、20 mg 群で 88.89%、30 mg 群で 78.57%であった。アバトロンボパグの各用量群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（10 mg 群 P=0.0024、20 及び 30 mg 群 P<0.0001）。

表 2.7.6.22-6　コア試験の投与期 A1 の Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30 × 10^9/L 超に達した被験者（コア試験の FAS）

Category	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	Avatrombopag 20 mg (N=18)	Avatrombopag 30 mg (N=14)
Responder, n (%) [a]				
Yes	1 (5.88)	9 (56.25)	16 (88.89)	11 (78.57)
No	16 (94.12)	7 (43.75)	2 (11.11)	3 (21.43)
95% CI of response rate [b]	(0.15, 28.69)	(29.88, 80.25)	(65.29, 98.62)	(49.20, 95.34)
Difference of response rate vs placebo (95% CI) [c]		50.37 (23.61, 77.12)	83.01 (64.68, 100.00)	72.69 (48.46, 96.92)
Fisher's exact test P value vs placebo [d]		0.0024	<0.0001	<0.0001

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; N and n=number of subjects.
a) Percentages are based on total number of subjects in relevant treatment group.
b) 2-sided 95% exact CI.
c) 2-sided 95% CI based on normal approximation.
d) P value is based on Fisher's exact test for comparison of response rate for each avatrombopag treatment group vs placebo.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.2.2.2

投与期 A1 の投与終了時に抗ウイルス治療を開始した被験者の要約を表 2.7.6.22-7 に示す。

投与期 A1 の投与終了時に抗ウイルス治療を開始した被験者の割合は、プラセボ群で 5.88%、アバトロンボパグ 10 mg 群で 37.50%、20 mg 群で 72.22%、30 mg 群で 64.29%であった。アバトロンボパグの各用量群でプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた（10 mg 群 P=0.0391、20 mg 群 P<0.0001、30 mg 群 P=0.0012）。

表 2.7.6.22-7　コア試験の投与期 A1 の投与終了時に抗ウイルス治療を開始した被験者（コア試験の FAS）

Category	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	Avatrombopag 20 mg (N=18)	Avatrombopag 30 mg (N=14)
Responder, n (%) [a]				
Yes	1 (5.88)	6 (37.50)	13 (72.22)	9 (64.29)
No	16 (94.12)	10 (62.50)	5 (27.78)	5 (35.71)
95% CI of response rate [b]	(0.15, 28.69)	(15.20, 64.57)	(46.52, 90.31)	(35.14, 87.24)
Difference of response rate vs placebo (95% CI) [c]		31.62 (5.39, 57.84)	66.34 (42.82, 89.86)	58.40 (30.92, 85.88)
Fisher's exact test P value vs placebo [d]		0.0391	<0.0001	0.0012

CI=confidence interval; FAS=Full Analysis Set; N and n=number of subjects.
a) Percentages are based on total number of subjects in relevant treatment group.
b) 2-sided 95% exact CI.
c) 2-sided 95% CI based on normal approximation.
d) P value is based on Fisher's exact test for comparison of response rate for each avatrombopag treatment group vs placebo.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.2.2.3

(3)　探索的評価項目

投与期 A2 でアバトロンボパグが投与された 25 名のうち、11 名にはテラプレビルを含まない抗ウイルス治療が、14 名にはテラプレビルを含む抗ウイルス治療が行われた。投与期 A2 中にテラプレビルを含まない抗ウイルス治療が行われた 11 名のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが検出不能（50 IU/mL 未満）に達した被験者は 5 名（45.45%）で、群別の被験者の割合はアバトロンボパグ 10 mg 群で 50.00%（2/4 名）、20 mg 群で 33.33%（1/3 名）、30 mg 群で 50.00%（2/4 名）であった。残り 6 名は、投与期 A2 を完了する前に用量変更のため投与期 B2 に移行し、そのため Week 12 で HCV の RNA が測定されなかった。プラセボ群では、投与期 A2 中にテラプレビルを含まない抗ウイルス治療が行われた被験者はいなかった。このため、テラプレビルを含まない抗ウイルス治療が行われた被験者について、アバトロンボパグ群とプラセボ群を比較する統計学的検定は実施しなかった。

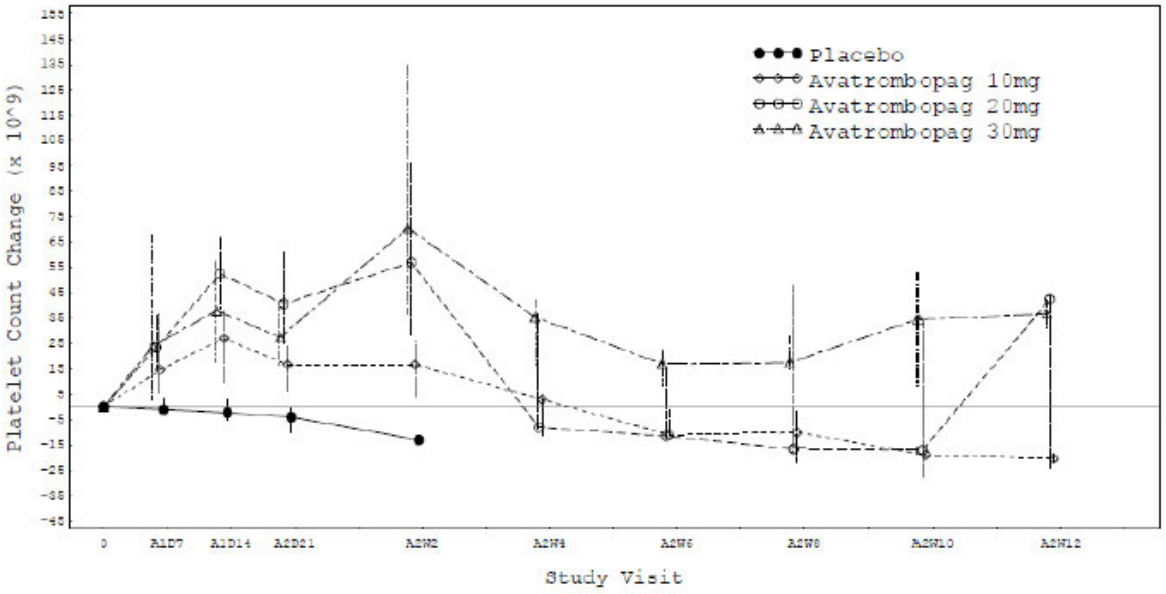
投与期 A2 中にテラプレビルを含む抗ウイルス治療が行われた 15 名のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが検出不能（1000 IU/mL 未満）に達した被験者は 2 名（13.33%）で、群別の被験者の割合はプラセボ群が 0%（0/1 名）、アバトロンボパグ 10 mg 群が 0%（0/2 名）、20 mg 群が 25.00%（2/8 名）、30 mg 群が 0%（0/4 名）であった。残り 13 名のうち、12 名は投与期 A2 を完了する前に用量変更のため投与期 B2 に移行し、1 名は投与期 A2 の Week 12 前に試験を中止した。そのため Week 12 で HCV の RNA が測定されなかった。

投与期 A2 中に 12 週間の抗ウイルス治療を開始し、完了した被験者は、アバトロンボパグ 10 mg 群の 2 名（33.33%）、20 mg 群の 3 名（27.27%）及び 30 mg 群の 2 名（25.00%）であった。プラセボ群では、12 週間の抗ウイルス治療を開始し、完了した被験者はいなかった。アバトロンボパグのいずれの用量群でもプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、投与期 A2 に移行した被験者が各群で少なかったことに留意する必要がある。

コア試験中に実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.22-2 に示す。

コア試験中に測定した血小板数の Visit 別のベースラインからの変化量を検討した結果、主要評価項目の結果と同様に、投与期 A1 中はアバトロンボパグ 10 mg 群より 20 mg 群で有効性が高いことが示唆されたが、20 mg 群と 30 mg 群の間に明らかな群間差は認められなかった（図 2.7.6.22-2）。先に述べたように、アバトロンボパグ 30 mg 群の 4 名では服薬遵守率が 80%未満であり、このことが 30 mg 群全体でみられた血小板数の反応に影響を及ぼした可能性がある。アバトロンボパグ 30 mg 群では、血小板数のベースラインからの変化量の中央値は全ての測定時点で正の値であり、投与期 A2 中の抗ウイルス治療による血小板数低下作用に対してアバトロンボパグ 30 mg はより強い回復力を有する可能性が示唆された。

図 2.7.6.22-2　コア試験中に実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量の推移（コア試験の FAS）



FAS=Full Analysis Set.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Figure 14.2.3.6.1

投与期 A2 中の 12 週間の抗ウイルス治療期間中 75 × 10^9/L 以上の血小板数を維持した被験者は、アバトロンボパグ 20 mg 群で 2 名（18.18%）みられたが、プラセボ群、アバトロンボパグ 10 mg 群及び 30 mg 群ではいなかった。アバトロンボパグのいずれの用量群でもプラセボ群との間に統計学的有意差は認められなかった。しかし、投与期 A2 に移行した被験者が各群で少なかったことに留意する必要がある。

2.7.6.22.3.3.2　OLE 期間

(1)　有効性の評価項目

OLE 期間の投与期 B1 中にアバトロンボパグが投与された 34 名のうち、Day 21 までに血小板数が 100 × 10^9/L 以上に達した被験者は 17 名（50.00%）であった。

投与期 B1 でのベースラインからの血小板数の平均増加量［標準偏差（SD）］は、Day 7 で 23.2（18.45）× 10^9/L、Day 14 で 32.9（19.61）× 10^9/L、Day 21 で 45.3（23.59）× 10^9/L であった。

投与期 B1 でアバトロンボパグが投与された 34 名のうち、Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30 × 10^9/L 超に達した被験者の割合は 79.41%であった。

投与期 B1 でアバトロンボパグが投与された 34 名のうち、投与期 B1 の終了時点で抗ウイルス治療を開始した被験者の割合は 47.06%であった。

(2)　探索的評価項目

OLE 期間の投与期 B2 中にアバトロンボパグが投与された 37 名（テラプレビルを含まない抗ウイルス治療が 13 名、テラプレビルを含む抗ウイルス治療が 24 名）のうち、12 週間の抗ウイルス治療が完了した被験者は 35 名であった。

投与期 B2 でテラプレビルを含まない抗ウイルス治療が行われた 13 名のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが検出不能（50 IU/mL 未満）に達した被験者は 6 名であった。

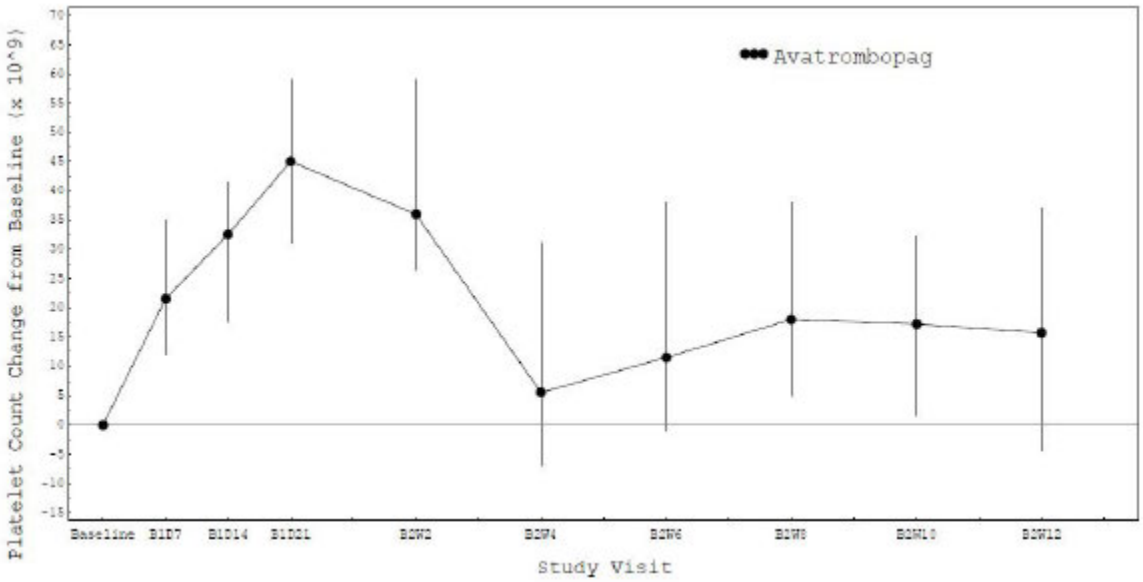
投与期 B2 でテラプレビルを含む抗ウイルス治療が行われた 24 名のうち、12 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが検出不能（1000 IU/mL 未満）に達した被験者は 20 名であった。

OLE 期間の投与期 B3 中にアバトロンボパグが投与された 38 名のうち、48 週間の抗ウイルス治療後に HCV の RNA レベルが検出不能に達した被験者は 24 名であった。

投与期 B1 及び B2 中に実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量の推移を図 2.7.6.22-3 に示す。

OLE 期間中に測定した血小板数の Visit 別のベースラインからの変化量を検討した結果、投与期 B1 中は平均血小板数の経時的な増加が認められた。投与期 B2 中は、抗ウイルス治療の血小板数低下作用により、Week 4 で血小板数の減少が認められた。投与期 B3 中は、全ての時点で平均血小板数の増加が認められた。

図 2.7.6.22-3　OLE 期間の投与期 B1 及び B2 中に実施医療機関により測定された血小板数のベースラインからの変化量の推移（OLE FAS）



OLE=open-label extension; OLE FAS=Open-label Extension Full Analysis Set.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Figure 14.2.4.10.1

2.7.6.22.3.4　安全性

2.7.6.22.3.4.1　曝露状況

コア試験中の治験薬の累積曝露状況の要約を表 2.7.6.22-8 に示す。

コア試験中に治験薬が 1 回以上投与された被験者は計 65 名であった（プラセボ群 17 名、アバトロンボパグ 10 mg 群 16 名、20 mg 群 18 名、30 mg 群 14 名）。コア試験中の平均曝露期間（SD）はアバトロンボパグの各用量群でプラセボ群に比べて長かった［プラセボ群 2.89（0.717）週、アバトロンボパグ 10 mg 群 5.26（4.231）週、20 mg 群 6.15（5.030）週、30 mg 群 6.17（4.647）週］。これは、プラセボ群の被験者の多く［16 名（94.12%）］は血小板数が 100 × 10^9/L 以上に達せず、このため投与期 A2 中に抗ウイルス治療を開始できなかったことによる。

表 2.7.6.22-8　コア試験での累積曝露状況（コア試験の安全性解析対象集団）

Category	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	Avatrombopag 20 mg (N=18)	Avatrombopag 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 subjects-weeks [c]	49	84	111	86

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
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 14.3.1.3

コア試験及び OLE 期間中の治験薬の累積曝露状況の要約を表 2.7.6.22-9 に示す。

コア試験と OLE 期間の併合期間中に、アバトロンボパグが 1 回以上投与された被験者は計 64 名であった。累積曝露期間は過半数の被験者（57.8%）で 16 週間超であり、32 週間超が 40.6%、51 週間超が 12.5%であった。アバトロンボパグが投与された被験者の平均累積曝露期間は 27.84 週間であり、最長期間は 59.0 週間であった。

表 2.7.6.22-9　コア試験及び OLE 期間での累積曝露状況（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 subjects-weeks [c]	1726

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; OLE = open-label extension; SD=standard deviation.
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 14.3.1.5

コア試験、並びにコア試験及び OLE 期間での抗ウイルス治療の累積曝露期間の要約をそれぞれ表 2.7.6.22-10 及び表 2.7.6.22-11 に示す。

コア試験では、ペグインターフェロン、リバビリン、及びテラプレビルの平均累積曝露期間は、アバトロンボパグ群の各用量群でプラセボ群に比べて長かった。プラセボ群では、ペグインターフェロン、リバビリン、及びテラプレビルが投与された被験者は 1 名のみであった（表 2.7.6.22-10）。コア試験及び OLE 期間の併合期間中に、抗ウイルス治療が行われた被験者の平均累積曝露期間は、ペグインターフェロンが 31.7 週間、リバビリンが 32.1 週間、テラプレビルが 16.7 週間であった（表 2.7.6.22-11）。

表 2.7.6.22-10 コア試験での抗ウイルス治療の累積曝露期間（コア試験の安全性解析対象集団）

Antiviral Treatment Duration of Exposure [a], weeks	Placebo (N=17)	Avatrombopag 10 mg (N=16)	Avatrombopag 20 mg (N=18)	Avatrombopag 30 mg (N=14)
PEG-IFN				
n	1	6	13	9
Mean (SD)	1.0 (-)	7.4 (4.91)	5.3 (5.53)	6.2 (4.80)
Median	1.0	6.2	2.1	5.7
Min, Max	1, 1	2, 13	0, 13	0, 13
Ribavirin				
n	1	6	13	9
Mean (SD)	1.0 (-)	7.4 (4.89)	5.4 (5.53)	6.2 (4.78)
Median	1.0	6.2	2.1	5.7
Min, Max	1, 1	2, 13	0, 13	0, 13
Telaprevir				
n	1	2	10	4
Mean (SD)	1.0 (-)	3.7 (0.81)	3.4 (4.87)	6.3 (3.58)
Median	1.0	3.7	1.1	6.1
Min, Max	1, 1	3, 4	0, 13	2, 11

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; PEG-IFN=pegylated interferon; SD=standard deviation.

a) Duration of exposure=date of last dose during Core Study – date of first dose + 1.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.1.7

表 2.7.6.22-11 コア試験及び OLE 期間での抗ウイルス治療の累積曝露期間（OLE 期間の安全性解析対象集団）

Antiviral Treatment Duration of Exposure [a], weeks	Avatrombopag (N=64)
PEG-IFN	
n	44
Mean (SD)	31.7 (15.39)
Median	34.5
Min, Max	1, 48
Ribavirin	
n	44
Mean (SD)	32.1 (15.01)
Median	35.2
Min, Max	2, 48
Telaprevir	
n	25
Mean (SD)	16.7 (13.29)
Median	12.1
Min, Max	2, 52

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; PEG-IFN=pegylated interferon; SD=standard deviation.

a) Duration of exposure=date of last dose – date of first dose + 1.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.1.8

2.7.6.22.3.4.2　有害事象

2.7.6.22.3.4.2.1　有害事象の概要

コア試験の投与期 A1 に発現した treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）の概要を表 2.7.6.22-12 に示す。

有害事象、治験薬との因果関係を否定できない有害事象、及び有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、いずれもアバトロンボパグ群全体の方がプラセボ群に比べて高かった。アバトロンボパグ群全体で 21 名（43.8%）、プラセボ群で 5 名（29.4%）に有害事象が発現した。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、プラセボ群で 17.6%であったのに対し、アバトロンボパグ 10 mg 群で 31.3%、20 mg 群で 11.1%、30 mg 群で 50.0%であった。有害事象及び治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合はアバトロンボパグ 30 mg 群で最も高かったものの、用量に依存する傾向は認められなかった。CTCAE Grade 3 の有害事象である高尿酸血症がアバトロンボパグ 20 mg 群の 1 名に、同じく CTCAE Grade 3 の有害事象であるリンパ球減少症が 30 mg 群の 1 名にそれぞれ発現した。投与期 A1 中はいずれの被験者にも重篤な有害事象は発現しなかったが、プラセボ群の 1 名（5.9%）で治験薬の投与中止に至った有害事象（発疹）が発現した。

表 2.7.6.22-12　コア試験の投与期 A1 に発現した有害事象の概要（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
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 Treatment Period A1 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 during Treatment Period A1 (and before the date of the first dose of next treatment period if the subject progressed into Treatment Period A2, B2, or B1).
For each row category, a subject with 2 or more TEAEs in that category was counted only once.
MedDRA ver. 16.0.
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; 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 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.3

コア試験の投与期 A1 及び A2 に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.22-13 に、コア試験での曝露量で調整した有害事象の概要を表 2.7.6.22-14 に示す。

コア試験の投与期 A1 及び A2 での有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群全体［70.8%（34/48 名）］の方がプラセボ群［35.3%（6/17 名）］に比べて高かったものの、曝露量で調整した有害事象の発現率はアバトロンボパグ群全体（100 被験者-週当たり 12.1 名）とプラセボ群（100 被験者-週当たり 12.2 名）で同程度であった。発現割合の群間差は、アバトロンボパグ群での治験薬の曝露期間がプラセボ群の約 2 倍であったことによるものであった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者は、アバトロンボパグ群全体で 13 名（27.1%、10 mg 群で 4 名、20 mg 群で 4 名、30 mg 群で 5 名）、プラセボ群ではいなかった。

コア試験でアバトロンボパグ群とプラセボ群の有害事象の発現割合を比較する際には、以下の事項を考慮すべきである。

- 抗ウイルス治療が行われた被験者は、アバトロンボパグ群全体で 28 名であったのに対し、プラセボ群では 1 名のみであった（表 2.7.6.22-10）。
- アバトロンボパグ群での曝露期間がプラセボ群の約 2 倍であった（表 2.7.6.22-8、表 2.7.6.22-14）。

表 2.7.6.22-13　コア試験の投与期 A1 及び A2 に発現した有害事象の概要（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 or 4	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
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 the Core Study 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 during the Core Study (and before the date of the first dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).

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

MedDRA ver. 16.0.

AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; 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 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.1

表 2.7.6.22-14　コア試験での曝露量で調整した有害事象の概要（コア試験の安全性解析対象集団）

Category	Placebo (N=17) n (Rate [a)])	Avatrombopag			
		10 mg (N=16) n (Rate [a)])	20 mg (N=18) n (Rate [a)])	30 mg (N=14) n (Rate [a)])	Total (N=48) n (Rate [a)])
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 [b)]	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 the Core Study 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 during the Core Study (and before the date of the first dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).
For each row category, a subject with 2 or more TEAEs in that category is counted only once.
MedDRA ver. 16.0.
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.

a) Rate is calculated as 100 × (the number of subjects with events/total exposure in subject-weeks) within each category.

b) 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 14.3.2.1.6

コア試験での抗ウイルス治療と関連する有害事象の概要を表 2.7.6.22-15 に示す。

コア試験中にアバトロンボパグ群の 34 名（70.8%）及びプラセボ群の 6 名（35.3%）に有害事象が発現し（表 2.7.6.22-13）、各群それぞれ 23 名（47.9%）及び 1 名（5.9%）に発現した有害事象について、治験担当医師は抗ウイルス治療に関連すると判定した。また、CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象を発現したアバトロンボパグ群の 13 名のうち 11 名について、治験担当医師は抗ウイルス治療に関連すると判定した（表 2.7.6.22-13、表 2.7.6.22-15）。

表 2.7.6.22-15　コア試験で発現した抗ウイルス治療と関連する有害事象の概要（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	1 (5.9)	4 (25.0)	11 (61.1)	8 (57.1)	23 (47.9)
Treatment-related TEAEs [a)]	0	2 (12.5)	2 (11.1)	4 (28.6)	8 (16.7)
TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4	0	4 (25.0)	3 (16.7)	4 (28.6)	11 (22.9)
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 threatning	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	0	0	0	0	0
TEAEs leading to study drug withdrawal	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 the Core Study 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 during the Core Study (and before the date of the first dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).
For each row category, a subject with 2 or more TEAEs in that category is counted only once.
MedDRA ver. 16.0.
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; 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 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.2

コア試験及び OLE 期間を通してアバトロンボパグが投与された被験者に発現した有害事象の概要を表 2.7.6.22-16 に示す。

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それぞれ 87.5%及び 50.0%であった。また、アバトロンボパグが投与された被験者全体で 37 名（57.8%）に CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。重篤な有害事象が 13 名（20.3%）に、治験薬の投与中止に至った有害事象（腹水）が 1 名（1.6%）に発現した。

表 2.7.6.22-16　コア試験及び OLE 期間中に発現した有害事象の概要（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)
TEAEs leading to study drug dose increase	0
TEAEs leading to study drug dose reduction	0
TEAEs leading to study drug dose interruption	0

A TEAE (during Core Study and OLE) was defined as an AE 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 OLE Phase.
For each row category, a subject with 2 or more TEAEs in that category is counted only once.
MedDRA ver. 16.0.
AE=adverse event; CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; 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 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.1.4

2.7.6.22.3.4.2.2　よくみられた有害事象

投与期 A1 中に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.22-22 に示す。投与期 A1 中にアバトロンボパグ群全体で最もよくみられた有害事象は悪心であった（アバトロンボパグ群全体 12.5%、プラセボ群 0%）。投与期 A1 中にアバトロンボパグ群全体とプラセボ群間でみられた有害事象発現割合の差（表 2.7.6.22-12）は、主に悪心の発現によるものであり、アバトロンボパグ群で 1 回以上有害事象を発現した被験者の 28.6%が有害事象として悪心を発現した。

コア試験中によくみられた有害事象（アバトロンボパグ群全体で 10%超の被験者に発現）の要約を発現割合の高い順に表 2.7.6.22-17 に、全ての有害事象を表 2.7.6.22-23 に示す。

アバトロンボパグ群全体で最もよくみられた有害事象は、悪心（アバトロンボパグ群全体 18.8%、プラセボ群 0%、以下同順）、インフルエンザ様疾患（16.7%、11.8%）及び好中球減少症（16.7%、0%）であった。プラセボ群で最もよくみられた有害事象は、インフルエンザ様疾患（アバトロンボパグ群全体 16.7%、プラセボ群 11.8%、以下同順）及び発疹（8.3%、11.8%）であった。

表 2.7.6.22-17　コア試験のアバトロンボパグ群全体で 10%超の被験者に発現した有害事象（発現割合が高い順、コア試験の安全性解析対象集団）

PT	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 (%)
Subjects with any TEAE	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)

A TEAE (during the Core Study) 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 during the Core Study (and before the date of first dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).
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 ver. 16.0.
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE= open-label extension; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.4

コア試験及び OLE 期間を通して最もよくみられた有害事象（アバトロンボパグが投与された被験者の 10%超で発現）の要約を、抗ウイルス治療前の発現割合とともに、発現割合の高い順に表 2.7.6.22-18 に、全ての有害事象を表 2.7.6.22-24 に示す。最もよくみられた有害事象は、貧血（32.8%）、好中球減少症（32.8%）、及び悪心（31.3%）であった。

抗ウイルス治療（インターフェロン、リバビリン、又はテラプレビルなど）は、一般的に血液学的及び全身性の有害反応を伴うことが多く、これらには頭痛、発熱、咳嗽、悪寒、そう痒症、不眠症、易刺激性、脱力感、貧血、白血球減少症、血小板減少症、疲労、悪心、嘔吐、下痢及び発疹が含まれる。これらのよくみられる有害事象の試験期間全体での発現割合が、抗ウイルス治療前の発現割合に比べて高かったことは、アバトロンボパグが投与された被験者に最もよくみられた有害事象が、抗ウイルス治療を開始したことに関連する可能性が非常に高いことを示唆すると考えられた。

表 2.7.6.22-18　コア試験及び OLE 期間中に 10%超の被験者に発現した有害事象（発現割合が高い順、OLE 期間の安全性解析対象集団）

PT	Avatrombopag (N=64)	
	TEAEs Before Antiviral Treatment n (%)	All TEAEs n (%)
Subjects with any TEAE	26 (40.6)	56 (87.5)
貧血	0	21 (32.8)
好中球減少症	0	21 (32.8)
悪心	6 (9.4)	20 (31.3)
疲労	3 (4.7)	16 (25.0)
そう痒症	2 (3.1)	15 (23.4)
白血球減少症	0	14 (21.9)
悪寒	2 (3.1)	13 (20.3)
不眠症	0	13 (20.3)
頭痛	2 (3.1)	12 (18.8)
発疹	0	12 (18.8)
下痢	1 (1.6)	11 (17.2)
インフルエンザ様疾患	0	11 (17.2)
咳嗽	3 (4.7)	9 (14.1)
発熱	1 (1.6)	9 (14.1)
無力症	0	8 (12.5)
嘔吐	1 (1.6)	8 (12.5)
易刺激性	0	7 (10.9)

A TEAE (during the Core Study and OLE) was defined as an AE 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 OLE Phase.
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 ver. 16.0.
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; PT=preferred term; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.3, Table 14.3.2.2.6

2.7.6.22.3.4.3　有害事象の分析

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、投与期 A1 中はアバトロンボパグ群全体（29.2%）の方がプラセボ群（17.6%）より高かった（表 2.7.6.22-12）。コア試験でも同様に、アバトロンボパグ群全体（39.6%）の方がプラセボ群（17.6%）より高かった（表 2.7.6.22-13）。コア試験及び OLE 期間を通して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 50.0%であった（表 2.7.6.22-16）。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.22-25（投与期 A1）、表 2.7.6.22-26（コア試験）、及び表 2.7.6.22-27（コア試験及び OLE 期間）に示す。

2.7.6.22.3.4.4　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

投与中の死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の変更に至った有害事象の概要を表 2.7.6.22-12（投与期 A1）、表 2.7.6.22-13（コア試験）、及び表 2.7.6.22-16（コア試験及び OLE 期間）に示す。

本試験では、治験薬投与中の死亡は認められなかった。OLE 期間のアバトロンボパグの最終投与 101 日後に、投与中ではない死亡が 1 名（被験者識別コード：[redacted]）に認められた。本被験者は OLE 期間中、アバトロンボパグ 1 日 20～50 mg が投与されている間に重度の好中球減少症を発現し、治験担当医師はアバトロンボパグとの関連はなく、インターフェロンに多分関連すると判断した。インターフェロンとアバトロンボパグの投与は、いずれも 20[redacted] 年[redacted] 月（それぞれ Day 178 及び Day 182）に中止された。20[redacted] 年[redacted] 月（Day 228）、合併症である肝硬変の代償不全及び腎機能の低下を発現したため入院した。20[redacted] 年[redacted] 月、肝移植手術の後、被験者の病態はさらに悪化し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日（Day 283）に死亡した。死因は、合併症である肝硬変の代償不全の結果としての多臓器不全とされた。

コア試験中に発現した重篤な有害事象の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別の要約を表 2.7.6.22-19 に示す。

コア試験中に、血小板減少症の重篤な有害事象（治験薬と関連なし、発現の 4 日後に回復）がアバトロンボパグ 10 mg 群の 1 名（6.3%）（被験者識別コード：[redacted]）に、錯感覚の重篤な有害事象［治験薬と関連するかもしれない（possibly related）、発現の 34 日後に回復］がアバトロンボパグ 30 mg 群の 1 名（7.1%）（被験者識別コード：[redacted]）にそれぞれ発現した（表 2.7.6.22-19）。投与期 A1 中は、重篤な有害事象は発現しなかった。

コア試験及び OLE 期間中に発現した重篤な有害事象の SOC 及び PT 別の要約を表 2.7.6.22-20 に示す。

コア試験及び OLE 期間を通して、計 13 名（20.3%）に重篤な有害事象が発現し、このうち 3 名（被験者識別コード[redacted]：好中球減少症、[redacted]：血小板減少症、[redacted]：白血球減少症）は「生命を脅かすもの」と判断された。最もよくみられた重篤な有害事象（MedDRA の SOC）は、「血液およびリンパ系障害」8 名（12.5%）、「代謝および栄養障害」2 名（3.1%）及び「腎および尿路障害」2 名（3.1%）であった。

コア試験中に、プラセボ群の 1 名（5.9%）（被験者識別コード[redacted]：発疹）が投与期 A1 中に有害事象のため治験薬の投与を中止したが、アバトロンボパグ群全体では有害事象のため治験薬の投与を中止した被験者はいなかった。OLE 期間中は、アバトロンボパグが投与された 1 名（1.6%）（被験者識別コード[redacted]：腹水）が有害事象のため治験薬の投与を中止した。

注目すべき有害事象は、コア試験中及び OLE 期間中のいずれでも発現しなかった。コア試験中にアバトロンボパグ 10 mg 群の 1 名及び OLE 期間中に 2 名の被験者に治験薬投与中の血小板減少症が発現したが、これらの事象は血小板減少症の再発の基準（血小板減少症の発現日が治験薬の投与中止後でかつ治験薬の最終投与から 30 日以内であり、また血小板数が 10×10^9/L 未満かつベースラインの血小板数より 10×10^9/L 以上少ないこと）には合致しなかった。

表 2.7.6.22-19　コア試験で発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT 別、コア試験の安全性解析対象集団）

SOC PT	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 (%)
Subjects with any SAE	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 the Core Study) 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 during the Core Study (and before the date of first dose of the OLE if the subject progressed into the OLE).

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 ver. 16.0.

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.3.1.1

表 2.7.6.22-20 コア試験及び OLE 期間中に発現した重篤な有害事象（SOC 及び PT 別、OLE 期間の安全性解析対象集団）

SOC PT	Avatrombopag (N=64) n (%)
Subjects with any SAE	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 the Core Study and OLE) was defined as an AE 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 OLE Phase.
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 ver. 16.0.
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; OLE=open-label extension; PT=preferred term; SAE=serious adverse event; SOC=system organ class; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.3.1.3

2.7.6.22.3.4.5 臨床検査値

(1) 臨床検査パラメータの推移

一部の被験者でベースラインからの変化が認められたものの、全体として、血液生化学検査値（特に、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルブミン、グロブリン及び血中尿素窒素のパラメータ）の平均値の推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。クレアチニン及び尿酸のパラメータのベースラインから投与終了時までの変化量はアバトロンボパグ群とプラセボ群で同程度であり、腎機能に変化は認められなかった。

投与期 A1（Day 7～Day 21）中、ヘモグロビン、白血球、リンパ球及び好中球の血液学的パラメータについて、ベースラインからの変化はアバトロンボパグ群全体及びプラセボ群で小さかった。しかし、投与期 A2（Week 2～Week 12）に移行して抗ウイルス治療を開始した後、これらのパラメータについて、ベースラインからの大きな減少がアバトロンボパグ群全体で認められた。プラセボ群では、投与期 A2 中に血液学的評価を受けた被験者はいなかった（プラセボ群では 1 名のみが投与期 A2 に移行）（図 2.7.6.22-1）。OLE 期間中もこれらのパラメータに減少が認められた。

尿検査パラメータについて、コア試験中及び OLE 期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

ガストリン値について、コア試験中及び OLE 期間中に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

トロンボポエチン値について、コア試験中の全ての時点で、アバトロンボパグ群全体で増加が認められた。プラセボ群では、投与期 A1 中に認められた変化は小さかった。なお、プラセボ群の被験者では、コア試験の投与期 A2 中にトロンボポエチンの評価は実施されなかった。アバトロンボパグ群の被験者では、OLE 期間中もトロンボポエチンの増加が認められた。

(2)　個々の被験者の変化：ベースラインからのシフト

シフト解析の結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータに臨床的に懸念されるシフトは認められなかった。シフトのパターンは全ての投与群で同様であった。

(3)　顕著な臨床検査値異常

顕著な臨床検査値異常として、リン以外はベースラインから Grade 2 以上への増加、リンについてはベースラインから Grade 3 以上への増加を示したベースライン後の値と定義した。

コア試験中にアバトロンボパグ群全体で最もよくみられた顕著な臨床検査値異常（発現割合 25%超）は、白血球、リンパ球、及び好中球の異常低値の 3 つであった。これらの血液学的異常は、抗ウイルス治療、特にインターフェロンの投与に関連することが知られている。

投与期 A1 中に顕著な臨床検査値異常が認められた被験者の割合を表 2.7.6.22-21 に示す。

全体として、投与期 A1 中の顕著な臨床検査値異常の発現割合は低く、プラセボ群と同程度であった。白血球、リンパ球及び好中球について顕著な臨床検査値異常を示した被験者の割合は、抗ウイルス治療前の投与期 A1 中のアバトロンボパグ群全体では低かった。

OLE 期間中は、アバトロンボパグが投与された被験者で最もよくみられた顕著な臨床検査値異常（発現割合 25%超）は、好中球（異常低値：73.4%）、白血球（異常低値：70.3%）、リンパ球（異常低値：68.8%）及びヘモグロビン（異常低値：34.4%）の 4 つであった。

表 2.7.6.22-21 投与期 A1 の顕著な臨床検査値異常（コア試験の安全性解析対象集団）

Laboratory Test (Unit)	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 (%)
n [a)]	17	16	18	14	48
ALT (U/L)					
Markedly abnormal high	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
Albumin (g/L)					
Markedly abnormal low	0	1 (6.3)	0	2 (14.3)	3 (6.3)
AST (U/L)					
Markedly abnormal high	1 (5.9)	2 (12.5)	1 (5.6)	2 (14.3)	5 (10.4)
Glucose (nmol/L)					
Markedly abnormal high	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (6.3)
Triglycerides (nmol/L)					
Markedly abnormal high	1 (5.9)	0	0	0	0
Leukocytes (10^9/L)					
Markedly abnormal low	3 (17.6)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
Lymphocytes (10^9/L)					
Markedly abnormal low	3 (17.6)	0	0	4 (28.6)	4 (8.3)
Neutrophiles (10^9/L)					
Markedly abnormal low	2 (11.8)	0	0	2 (14.3)	2 (4.2)

Except for phosphate, a change in CTC Grade to Grade 2 or higher from baseline constituted a markedly abnormal result. For phosphate, a change in CTC Grade to Grade 3 or higher from baseline constituted a markedly abnormal result.

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; CTC=Common Terminology Criteria; N and n=number of subjects.

a) Indicates the number of subjects with nonmissing postbaseline data; this number was used to calculate percentages within each laboratory test.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.4.10

2.7.6.22.3.4.6 バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関連する観察結果

(1) バイタルサイン

バイタルサインの平均値の推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

(2) 心電図

心電図パラメータの平均値の推移に臨床的に意味のある変化は認められなかった。

シフト解析の結果、心電図パラメータに臨床的に懸念されるシフトは認められなかった。シフトのパターンはアバトロンボパグ群とプラセボ群で同様であった。

(3) 安全性に関連する他の観察結果

本試験では、安全性に関する他の評価項目として、胃バイオマーカー、内視鏡検査（実施された場合）及びドップラー超音波検査を含めた。

一部の被験者で認められた胃バイオマーカーのベースラインからの大きな変化により、平均変化量に影響が認められた。

全ての異常な胃バイオマーカーパネルの結果は、胃バイオマーカー専門審査委員会がその解釈のためレビューを行い、追加検査の必要性を判断した。胃バイオマーカーの異常は比較的よくみられ、計 49 名の胃バイオマーカーの結果が個別に専門審査委員会に送付された。このうち 29 名は「胃腸障害」（SOC）の有害事象として報告された。専門審査委員会による評価により、多くの被験者では胃バイオマーカーの結果に臨床的な懸念はなく、追加の追跡調査は不要とされた。

本試験中に、4 名の被験者が内視鏡検査を受けた。2 名（被験者識別コード：[redacted] 及び [redacted]）は合併症の食道静脈瘤のため（治験薬投与前）、1 名（被験者識別コード：[redacted]）は胃バイオマーカーパネルの結果に基づき専門審査委員会が勧告したため、1 名（被験者識別コード：[redacted]）は、静脈瘤（有害事象：血中ガストリン増加）の監視のための標準治療として、また胃バイオマーカーパネルの結果に基づき専門審査委員会が勧告したためであった。

2.7.6.22.4 結論

- 有効性の主要評価項目である、投与期 A1 の Day 21 までに血小板数が 100×10^9/L 以上に達した被験者の割合は、アバトロンボパグの 3 用量群の全てでプラセボ群より高く、統計学的な有意差が認められた。全体での用量反応性の傾向も、統計学的に有意であった。プラセボ群との群間差は、アバトロンボパグ 20 mg 群及び 30 mg 群の方が 10 mg 群に比べて大きく、20 mg 群と 30 mg 群の間では明らかな群間差は認められなかった。
- 副次評価項目として、投与期 A1 の Day 7 及び Day 14 の血小板数のベースラインからの変化量、投与期 A1 の Day 21 までにベースラインからの血小板数の増加量が 30×10^9/L 超に達した被験者の割合、並びに投与期 A1 の終了時に抗ウイルス治療を開始した被験者の割合を設定した。これら 3 つの副次的評価項目全てで、アバトロンボパグの 3 用量群の全てがプラセボ群より優れており、統計学的な有意差が認められた。
- コア試験での有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群全体の方がプラセボ群に比べて高かったものの、曝露量で調整した有害事象の発現率はアバトロンボパグ群全体とプラセボ群で同程度であった。発現割合に差がみられた原因として、アバトロンボパグ群での治験薬の曝露期間がプラセボ群の 2 倍であったことが示唆された。
- コア試験で抗ウイルス治療が行われた被験者は、アバトロンボパグ群全体で 28 名であったのに対し、プラセボ群では 1 名のみであった。
- 投与期 A2 及び OLE 期間で認められた有害事象プロファイルは、インターフェロン、リバビリン、又はテラプレビルの抗ウイルス治療で一般的に予想される副作用に一致した。最もよくみられた有害事象の発現割合を抗ウイルス治療の開始前後で

比較した結果から、アバトロンボパグ群全体でよくみられた有害事象の発現割合が高かった理由は主に、抗ウイルス治療によるものであったことが示唆された。

- 本試験中、治験薬投与中の血栓・塞栓イベントは認められなかった。
- 胃バイオマーカーに変化はよくみられたものの、内視鏡検査を実施した 4 名（このうち 2 名は専門審査委員会の推奨による）では、いずれもアバトロンボパグによる胃の変化は認められなかった。
- 全体として、アバトロンボパグは 1 日 30 mg までの用量で、最長 59 週間の投与期間中、インターフェロン、リバビリン、又はテラプレビルとの併用下で安全で良好な忍容性を示した。曝露期間は限られていたものの、50 mg までの用量でも安全性及び忍容性に顕著な違いは認められなかった。

表 2.7.6.22-22 投与期 A1 中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 10 mg (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群 20 mg (N=18) n (%)	アバトロンボパグ群 30 mg (N=14) n (%)	アバトロンボパグ群 全体 (N=48) n (%)
有害事象発現被験者数	5 (29.4)	7 (43.8)	5 (27.8)	9 (64.3)	21 (43.8)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
心臓障害	1 (5.9)	0	0	0	0
動悸	1 (5.9)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (5.9)	4 (25.0)	3 (16.7)	2 (14.3)	9 (18.8)
腹部膨満	1 (5.9)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (5.9)	0	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (5.9)	0	0	0	0
便秘	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
下痢	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
消化不良	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
鼓腸	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
悪心	0	2 (12.5)	3 (16.7)	1 (7.1)	6 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (11.8)	3 (18.8)	4 (22.2)	2 (14.3)	9 (18.8)
悪寒	1 (5.9)	2 (12.5)	0	0	2 (4.2)
疲労	0	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (6.3)
インフルエンザ様疾患	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	2 (4.2)
疼痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
発熱	1 (5.9)	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
肝胆道系障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
肝圧痛	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.3)	1 (5.6)	2 (14.3)	4 (8.3)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
胃腸炎	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
上気道感染	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.3)	0	1 (7.1)	2 (4.2)
第 1 度熱傷	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
歯牙破折	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
臨床検査	1 (5.9)	0	0	0	0
体重減少	1 (5.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
高尿酸血症	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
低カリウム血症	1 (5.9)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	0	0	0	0
筋緊張	1 (5.9)	0	0	0	0
神経系障害	1 (5.9)	0	1 (5.6)	3 (21.4)	4 (8.3)
浮動性めまい	1 (5.9)	0	0	0	0
味覚異常	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
頭痛	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)

表 2.7.6.22-22　投与期 A1 中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群			
		10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=17) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
精神障害	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
不安	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
不眠症	1 (5.9)	0	0	0	0
睡眠障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
血尿	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
自発陰茎勃起	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.3)	1 (5.6)	3 (21.4)	5 (10.4)
咳嗽	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
鼻出血	0	1 (6.3)	0	1 (7.1)	2 (4.2)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
気道うっ血	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
そう痒症	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
発疹	1 (5.9)	0	0	0	0
血管障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
ほてり	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)

MedDRA ver. 16.0.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.2

表 2.7.6.22-23 コア試験中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 10 mg (N=16) n (%)	アバトロンボパグ群 20 mg (N=18) n (%)	アバトロンボパグ群 30 mg (N=14) n (%)	アバトロンボパグ群 全体 (N=48) n (%)
有害事象発現被験者数	6 (35.3)	11 (68.8)	12 (66.7)	11 (78.6)	34 (70.8)
血液およびリンパ系障害	0	4 (25.0)	6 (33.3)	3 (21.4)	13 (27.1)
貧血	0	2 (12.5)	2 (11.1)	1 (7.1)	5 (10.4)
白血球減少症	0	1 (6.3)	3 (16.7)	1 (7.1)	5 (10.4)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
好中球減少症	0	2 (12.5)	4 (22.2)	2 (14.3)	8 (16.7)
血小板減少症	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
心臓障害	1 (5.9)	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
動悸	1 (5.9)	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
先天性リンパ浮腫	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
耳および迷路障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
回転性めまい	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
胃腸障害	1 (5.9)	6 (37.5)	9 (50.0)	4 (28.6)	19 (39.6)
腹部膨満	1 (5.9)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
肛門そう痒症	0	0	2 (11.1)	0	2 (4.2)
アフタ性口内炎	1 (5.9)	0	0	0	0
腹水	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
便秘	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
下痢	0	1 (6.3)	2 (11.1)	2 (14.3)	5 (10.4)
消化不良	0	2 (12.5)	0	0	2 (4.2)
鼓腸	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
痔核	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
悪心	0	3 (18.8)	4 (22.2)	2 (14.3)	9 (18.8)
肛門周囲痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
嘔吐	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (17.6)	7 (43.8)	12 (66.7)	6 (42.9)	25 (52.1)
無力症	0	1 (6.3)	2 (11.1)	1 (7.1)	4 (8.3)
胸部不快感	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
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)
冷感	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
体温変動感	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
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)
注射部位紅斑	0	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
注射部位そう痒感	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
易刺激性	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
末梢性浮腫	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
疼痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
発熱	1 (5.9)	0	2 (11.1)	2 (14.3)	4 (8.3)

表 2.7.6.22-23　コア試験中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=17) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
肝胆道系障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
肝圧痛	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	2 (12.5)	1 (5.6)	4 (28.6)	7 (14.6)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
蜂巣炎	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
胃腸炎	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
上気道感染	0	2 (12.5)	0	1 (7.1)	3 (6.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (6.3)	0	1 (7.1)	2 (4.2)
第 1 度熱傷	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
歯牙破折	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
臨床検査	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
ブドウ球菌検査陽性	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
体重減少	1 (5.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	1 (5.9)	0	2 (11.1)	1 (7.1)	3 (6.3)
高トリグリセリド血症	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
高尿酸血症	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
低カリウム血症	1 (5.9)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
関節痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
筋緊張	1 (5.9)	0	0	0	0
筋力低下	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
神経系障害	1 (5.9)	1 (6.3)	6 (33.3)	5 (35.7)	12 (25.0)
注意力障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (5.9)	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
味覚異常	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
頭痛	1 (5.9)	0	3 (16.7)	2 (14.3)	5 (10.4)
感覚鈍麻	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
精神的機能障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
錯感覚	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
坐骨神経痛	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
傾眠	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
失神	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
精神障害	1 (5.9)	3 (18.8)	1 (5.6)	5 (35.7)	9 (18.8)
不安	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (6.3)
うつ病	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
食物嫌悪	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
不眠症	1 (5.9)	1 (6.3)	0	3 (21.4)	4 (8.3)
気分変化	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
睡眠障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
血尿	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
自発陰茎勃起	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)

表 2.7.6.22-23　コア試験中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群			
		10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=17) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (12.5)	7 (38.9)	6 (42.9)	15 (31.3)
咳嗽	0	0	2 (11.1)	3 (21.4)	5 (10.4)
呼吸困難	0	0	2 (11.1)	0	2 (4.2)
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)
湿性咳嗽	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
気道うっ血	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
上気道咳症候群	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)	4 (25.0)	2 (11.1)	3 (21.4)	9 (18.8)
そう痒症	0	4 (25.0)	0	2 (14.3)	6 (12.5)
発疹	2 (11.8)	1 (6.3)	2 (11.1)	1 (7.1)	4 (8.3)
斑状皮疹	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
血管障害	0	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
ほてり	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
蒼白	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)

MedDRA ver. 16.0.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.22-24 コア試験及び OLE 期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64)	
	抗ウイルス薬投与前の有害事象 n (%)	全ての有害事象 n (%)
有害事象発現被験者数	26 (40.6)	56 (87.5)
血液およびリンパ系障害	1 (1.6)	36 (56.3)
貧血	0	21 (32.8)
白血球減少症	0	14 (21.9)
リンパ球減少症	1 (1.6)	5 (7.8)
好中球減少症	0	21 (32.8)
汎血球減少症	0	1 (1.6)
血小板減少症	0	3 (4.7)
心臓障害	0	2 (3.1)
動悸	0	1 (1.6)
頻脈	0	1 (1.6)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	1 (1.6)
先天性リンパ浮腫	0	1 (1.6)
耳および迷路障害	0	2 (3.1)
耳痛	0	1 (1.6)
回転性めまい	0	1 (1.6)
眼障害	0	6 (9.4)
眼乾燥	0	1 (1.6)
流涙増加	0	1 (1.6)
眼充血	0	2 (3.1)
羞明	0	1 (1.6)
霧視	0	2 (3.1)
胃腸障害	12 (18.8)	36 (56.3)
腹部不快感	0	2 (3.1)
腹部膨満	1 (1.6)	1 (1.6)
腹痛	1 (1.6)	6 (9.4)
上腹部痛	1 (1.6)	5 (7.8)
腹部圧痛	0	1 (1.6)
肛門そう痒症	0	3 (4.7)
肛門直腸不快感	0	3 (4.7)
腹水	1 (1.6)	6 (9.4)
ブルンネル腺過形成	0	1 (1.6)
便秘	1 (1.6)	3 (4.7)
下痢	1 (1.6)	11 (17.2)
腸憩室	0	1 (1.6)
口内乾燥	0	1 (1.6)
消化不良	2 (3.1)	4 (6.3)
鼓腸	2 (3.1)	2 (3.1)
胃食道逆流性疾患	0	2 (3.1)
歯肉潰瘍	0	1 (1.6)
血便排泄	0	1 (1.6)
痔出血	0	1 (1.6)
痔核	0	4 (6.3)

表 2.7.6.22-24　コア試験及び OLE 期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64)	
	抗ウイルス薬投与前の有害事象 n (%)	全ての有害事象 n (%)
単径ヘルニア	0	1 (1.6)
メレナ	0	1 (1.6)
口腔内潰瘍形成	0	1 (1.6)
悪心	6 (9.4)	20 (31.3)
肛門周囲痛	0	2 (3.1)
直腸出血	0	1 (1.6)
口内炎	0	1 (1.6)
嘔吐	1 (1.6)	8 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (14.1)	42 (65.6)
無力症	0	8 (12.5)
胸部不快感	0	1 (1.6)
悪寒	2 (3.1)	13 (20.3)
疲労	3 (4.7)	16 (25.0)
冷感	0	1 (1.6)
熱感	0	1 (1.6)
体温変動感	0	1 (1.6)
インフルエンザ様疾患	0	11 (17.2)
注射部位内出血	0	1 (1.6)
注射部位紅斑	0	6 (9.4)
注射部位そう痒感	0	1 (1.6)
注射部位反応	0	1 (1.6)
易刺激性	0	7 (10.9)
倦怠感	1 (1.6)	1 (1.6)
末梢性浮腫	2 (3.1)	6 (9.4)
疼痛	1 (1.6)	1 (1.6)
発熱	1 (1.6)	9 (14.1)
肝胆道系障害	2 (3.1)	3 (4.7)
肝腫瘤	1 (1.6)	1 (1.6)
黄疸	0	1 (1.6)
肝圧痛	1 (1.6)	1 (1.6)
免疫系障害	0	1 (1.6)
食物アレルギー	0	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	4 (6.3)	15 (23.4)
四肢膿瘍	1 (1.6)	2 (3.1)
蜂巣炎	0	1 (1.6)
皮膚真菌感染	0	1 (1.6)
胃腸炎	1 (1.6)	3 (4.7)
膿痂疹	0	1 (1.6)
鼻咽頭炎	2 (3.1)	4 (6.3)
扁桃炎	0	1 (1.6)
上気道感染	1 (1.6)	4 (6.3)
尿路感染	0	2 (3.1)
ウイルス性上気道感染	0	1 (1.6)

表 2.7.6.22-24　コア試験及び OLE 期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64)	
	抗ウイルス薬投与前の有害事象 n (%)	全ての有害事象 n (%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (3.1)	3 (4.7)
第 1 度熱傷	1 (1.6)	1 (1.6)
処置による疼痛	0	1 (1.6)
歯牙破折	1 (1.6)	1 (1.6)
臨床検査	1 (1.6)	10 (15.6)
血中ビリルビン増加	0	1 (1.6)
血中クレアチニン増加	0	1 (1.6)
血中ガストリン増加	0	1 (1.6)
血圧上昇	1 (1.6)	1 (1.6)
血中トリグリセリド増加	0	1 (1.6)
血中尿酸増加	0	3 (4.7)
ヘモグロビン減少	0	1 (1.6)
好中球数減少	0	2 (3.1)
ブドウ球菌検査陽性	0	1 (1.6)
体重減少	0	2 (3.1)
白血球数減少	0	2 (3.1)
代謝および栄養障害	2 (3.1)	12 (18.8)
食欲減退	1 (1.6)	3 (4.7)
高血糖	0	2 (3.1)
高トリグリセリド血症	0	2 (3.1)
高尿酸血症	1 (1.6)	4 (6.3)
低マグネシウム血症	0	1 (1.6)
低リン酸血症	0	1 (1.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.6)	9 (14.1)
関節痛	0	3 (4.7)
関節炎	0	1 (1.6)
背部痛	0	2 (3.1)
骨痛	0	2 (3.1)
側腹部痛	1 (1.6)	2 (3.1)
筋痙縮	0	2 (3.1)
筋攣縮	0	1 (1.6)
筋力低下	0	1 (1.6)
筋肉痛	0	1 (1.6)
頚部痛	0	1 (1.6)
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 (1.6)
脂漏性角化症	0	1 (1.6)
神経系障害	5 (7.8)	23 (35.9)
注意力障害	0	1 (1.6)
浮動性めまい	0	4 (6.3)
味覚異常	1 (1.6)	2 (3.1)
頭痛	2 (3.1)	12 (18.8)
肝性脳症	0	3 (4.7)
感覚鈍麻	0	2 (3.1)

表 2.7.6.22-24　コア試験及び OLE 期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64)	
	抗ウイルス薬投与前の有害事象 n (%)	全ての有害事象 n (%)
記憶障害	0	2 (3.1)
精神的機能障害	0	1 (1.6)
錯感覚	0	2 (3.1)
神経根障害	0	1 (1.6)
坐骨神経痛	1 (1.6)	1 (1.6)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (1.6)	1 (1.6)
傾眠	0	1 (1.6)
失神	0	1 (1.6)
振戦	0	1 (1.6)
精神障害	2 (3.1)	23 (35.9)
怒り	0	2 (3.1)
不安	1 (1.6)	3 (4.7)
抑うつ気分	0	1 (1.6)
うつ病	0	5 (7.8)
情動障害	0	1 (1.6)
食物嫌悪	0	1 (1.6)
不眠症	0	13 (20.3)
気分変化	0	1 (1.6)
気分動揺	0	2 (3.1)
神経過敏	0	2 (3.1)
多物質依存	1 (1.6)	1 (1.6)
落ち着きのなさ	0	1 (1.6)
睡眠障害	1 (1.6)	1 (1.6)
思考異常	0	1 (1.6)
腎および尿路障害	3 (4.7)	7 (10.9)
膀胱結石	1 (1.6)	1 (1.6)
血尿	2 (3.1)	3 (4.7)
腎結石症	0	1 (1.6)
夜間頻尿	0	1 (1.6)
頻尿	0	2 (3.1)
急性腎不全	0	1 (1.6)
排尿躊躇	1 (1.6)	2 (3.1)
生殖系および乳房障害	1 (1.6)	2 (3.1)
女性化乳房	0	1 (1.6)
自発陰茎勃起	1 (1.6)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (12.5)	25 (39.1)
咳嗽	3 (4.7)	9 (14.1)
咽喉乾燥	0	1 (1.6)
呼吸困難	0	4 (6.3)
労作性呼吸困難	0	4 (6.3)
鼻出血	3 (4.7)	6 (9.4)
喀血	0	1 (1.6)
鼻閉	1 (1.6)	2 (3.1)
鼻乾燥	0	1 (1.6)

表 2.7.6.22-24　コア試験及び OLE 期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64)	
	抗ウイルス薬投与前の有害事象 n (%)	全ての有害事象 n (%)
湿性咳嗽	1 (1.6)	3 (4.7)
気道うっ血	2 (3.1)	2 (3.1)
鼻漏	0	1 (1.6)
上気道咳症候群	1 (1.6)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害	3 (4.7)	26 (40.6)
脱毛症	0	3 (4.7)
水疱	0	1 (1.6)
湿疹	0	1 (1.6)
寝汗	0	1 (1.6)
ポードレンジ	0	1 (1.6)
そう痒症	2 (3.1)	15 (23.4)
乾癬	0	1 (1.6)
発疹	0	12 (18.8)
紅斑性皮疹	1 (1.6)	1 (1.6)
斑状皮疹	0	2 (3.1)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (1.6)
顔面腫脹	0	1 (1.6)
血管障害	1 (1.6)	2 (3.1)
ほてり	1 (1.6)	1 (1.6)
蒼白	0	1 (1.6)

MedDRA ver. 16.0.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.2.3

表 2.7.6.22-25 投与期 A1 中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=18) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	3 (17.6)	5 (31.3)	2 (11.1)	7 (50.0)	14 (29.2)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
胃腸障害	1 (5.9)	4 (25.0)	1 (5.6)	2 (14.3)	7 (14.6)
腹部膨満	1 (5.9)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (5.9)	0	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (5.9)	0	0	0	0
便秘	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
下痢	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
消化不良	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
鼓腸	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
悪心	0	2 (12.5)	1 (5.6)	1 (7.1)	4 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (18.8)	2 (11.1)	1 (7.1)	6 (12.5)
悪寒	0	2 (12.5)	0	0	2 (4.2)
疲労	0	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (6.3)
疼痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
肝胆道系障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
肝圧痛	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
臨床検査	1 (5.9)	0	0	0	0
体重減少	1 (5.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
高尿酸血症	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	0	0	0	0
筋緊張	1 (5.9)	0	0	0	0
神経系障害	1 (5.9)	0	1 (5.6)	2 (14.3)	3 (6.3)
味覚異常	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
頭痛	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
精神障害	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
不安	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
不眠症	1 (5.9)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (6.3)
鼻出血	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
気道うっ血	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
そう痒症	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
発疹	1 (5.9)	0	0	0	0

表 2.7.6.22-25　投与期 A1 中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群			
		10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=18) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
血管障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
ほてり	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.

MedDRA ver. 16.0.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.3.2

表 2.7.6.22-26 コア試験中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=18) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	3 (17.6)	7 (43.8)	3 (16.7)	9 (64.3)	19 (39.6)
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
心臓障害	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
頻脈	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
胃腸障害	1 (5.9)	5 (31.3)	1 (5.6)	3 (21.4)	9 (18.8)
腹部膨満	1 (5.9)	0	0	0	0
上腹部痛	1 (5.9)	0	0	0	0
アフタ性口内炎	1 (5.9)	0	0	0	0
便秘	1 (5.9)	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
下痢	0	1 (6.3)	0	2 (14.3)	3 (6.3)
消化不良	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
鼓腸	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
痔核	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
悪心	0	3 (18.8)	1 (5.6)	2 (14.3)	6 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	3 (18.8)	2 (11.1)	1 (7.1)	6 (12.5)
悪寒	0	2 (12.5)	0	0	2 (4.2)
疲労	0	1 (6.3)	1 (5.6)	1 (7.1)	3 (6.3)
冷感	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
疼痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
肝胆道系障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
肝圧痛	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
鼻咽頭炎	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
臨床検査	1 (5.9)	0	0	0	0
体重減少	1 (5.9)	0	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
高尿酸血症	0	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	0	0	0	0
筋緊張	1 (5.9)	0	0	0	0
神経系障害	1 (5.9)	0	1 (5.6)	3 (21.4)	4 (8.3)
味覚異常	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
頭痛	1 (5.9)	0	1 (5.6)	1 (7.1)	2 (4.2)
錯感覚	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
精神障害	1 (5.9)	0	1 (5.6)	2 (14.3)	3 (6.3)
不安	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
不眠症	1 (5.9)	0	0	2 (14.3)	2 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (6.3)	2 (11.1)	1 (7.1)	4 (8.3)
呼吸困難	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)
鼻出血	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
湿性咳嗽	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
気道うっ血	0	0	1 (5.6)	0	1 (2.1)

表 2.7.6.22-26　コア試験中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群			
		10 mg (N=16) n (%)	20 mg (N=17) n (%)	30 mg (N=14) n (%)	全体 (N=48) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	3 (18.8)	1 (5.6)	1 (7.1)	5 (10.4)
そう痒症	0	3 (18.8)	0	0	3 (6.3)
発疹	1 (5.9)	1 (6.3)	1 (5.6)	0	2 (4.2)
斑状皮疹	0	0	0	1 (7.1)	1 (2.1)
血管障害	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)
ほてり	0	1 (6.3)	0	0	1 (2.1)

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.

MedDRA ver. 16.0.

Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.3.1

表 2.7.6.22-27　コア試験及び OLE 期間中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64) n (%)
因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	32 (50.0)
血液およびリンパ系障害	3 (4.7)
貧血	1 (1.6)
リンパ球減少症	1 (1.6)
好中球減少症	1 (1.6)
心臓障害	2 (3.1)
動悸	1 (1.6)
頻脈	1 (1.6)
眼障害	1 (1.6)
霧視	1 (1.6)
胃腸障害	19 (29.7)
腹痛	1 (1.6)
上腹部痛	1 (1.6)
肛門直腸不快感	2 (3.1)
腹水	1 (1.6)
便秘	1 (1.6)
下痢	4 (6.3)
口内乾燥	1 (1.6)
消化不良	1 (1.6)
鼓腸	1 (1.6)
胃食道逆流性疾患	2 (3.1)
歯肉潰瘍	1 (1.6)
痔核	2 (3.1)
口腔内潰瘍形成	1 (1.6)
悪心	11 (17.2)
直腸出血	1 (1.6)
嘔吐	4 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (18.8)
無力症	1 (1.6)
悪寒	5 (7.8)
疲労	6 (9.4)
冷感	1 (1.6)
インフルエンザ様疾患	1 (1.6)
注射部位内出血	1 (1.6)
末梢性浮腫	1 (1.6)
疼痛	1 (1.6)
発熱	1 (1.6)
肝胆道系障害	1 (1.6)
肝圧痛	1 (1.6)
感染症および寄生虫症	2 (3.1)
膿痂疹	1 (1.6)
鼻咽頭炎	1 (1.6)
臨床検査	1 (1.6)
血中ガストリン増加	1 (1.6)

表 2.7.6.22-27　コア試験及び OLE 期間中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（OLE 期間の安全性解析対象集団）
（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=64) n (%)
代謝および栄養障害	3 (4.7)
食欲減退	1 (1.6)
高尿酸血症	2 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (3.1)
関節痛	1 (1.6)
骨痛	1 (1.6)
神経系障害	8 (12.5)
味覚異常	1 (1.6)
頭痛	5 (7.8)
錯感覚	1 (1.6)
振戦	1 (1.6)
精神障害	6 (9.4)
怒り	1 (1.6)
不安	1 (1.6)
うつ病	2 (3.1)
不眠症	4 (6.3)
腎および尿路障害	2 (3.1)
腎結石症	1 (1.6)
頻尿	1 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (14.1)
咳嗽	2 (3.1)
咽喉乾燥	1 (1.6)
呼吸困難	2 (3.1)
鼻出血	1 (1.6)
鼻乾燥	1 (1.6)
湿性咳嗽	2 (3.1)
気道うっ血	2 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	11 (17.2)
脱毛症	1 (1.6)
水疱	1 (1.6)
湿疹	1 (1.6)
そう痒症	5 (7.8)
発疹	4 (6.3)
斑状皮疹	2 (3.1)
血管障害	1 (1.6)
ほてり	1 (1.6)

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA ver. 16.0.
Source: Module 5.3.5.4-1, Study 203 CSR, Table 14.3.2.3.3

2.7.6.23　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 3 相試験（302 試験）

添付資料 5.3.5.4-4

2.7.6.23.1　試験の標題

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

2.7.6.23.2　試験方法

2.7.6.23.2.1　目的

(1)　コア試験

主要目的

- 1 種類以上の前治療を受けた特発性血小板減少性紫斑病の成人患者を対象として、血小板数の反応の累積週数を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグ（E5501）の 1 日 1 回 6 ヵ月投与の有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れていることを示す。

副次目的

- Day 8 での血小板数のレスポンダーの割合（血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合）を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れていることを示す。
- 併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬を減量した被験者の割合を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れていることを示す。
- アバトロンボパグの安全性をプラセボと比較して評価する。

探索的目的

- 血小板数の持続的反応を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れているか否かを評価する。
- 出血の最小化と救済処置の実施について、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れているか否かを評価する。
- アバトロンボパグの血漿中曝露量と血小板数に対する効果について、母集団 PK/PD データを収集する。

(2) 延長期間

主要目的

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、アバトロンボパグの長期投与の安全性と忍容性を評価する。

副次目的

- 血小板数の反応、出血、及び救済処置の実施を指標として、アバトロンボパグの長期投与の有効性を評価する。

2.7.6.23.2.2 フェーズ

第 3 相

2.7.6.23.2.3 試験方法

本試験は、18 歳以上の男女の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とする、アバトロンボパグの、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。全ての組み入れ基準に合致した 49 名の被験者をランダム割付けした。ベースラインの血小板数は、スクリーニング Visit と Day 1 ベースライン／ランダム化 Visit の血小板数の平均値とした。これら 2 検体は 48 時間以上かつ 2 週間以内の間隔を空けて採取し、結果がランダム化前に得られていなければならなかった。また、いずれの血小板数も 35×10^9/L を超えないこととした。血小板数の測定間隔が 2 週間を超えていた場合、スクリーニング期の血小板数を追加で測定する必要があった。

ランダム化にあたり、脾臓摘出の有無、ベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下又は 15×10^9/L 超 30×10^9/L 未満）、及びベースラインの特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用の有無により中央機関で被験者を層別した。音声ウェブ自動応答システムにより、被験者を二重盲検下でアバトロンボパグ群とプラセボ群に 2:1 の比でランダム割付けした。被験者には開始用量としてアバトロンボパグ 20 mg 又はプラセボを盲検下で 1 日 1 回投与し、治験薬に対する個々の被験者の反応に応じて、用量を漸増（アバトロンボパグ又はマッチング・プラセボの最大用量 40 mg）又は漸減（アバトロンボパグ又はマッチング・プラセボの最小用量 5 mg）できることとした。プラセボの用量変更は盲検性を維持するためであった。用量変更の最終目標は、末梢血血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持し、可能ならば、特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用の必要性を減らすことであった。

本試験は、ランダム化前期間、ランダム化期間（コア試験）及び延長期間の 3 つの期間からなり、ランダム化前期間はスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。ランダム化期間（コア試験）は、ベースライン／ランダム化期（1 日間）、用量調整期（6 週間、被験者は Day 5、8、14、21 及び 28 に来院）、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（12 週間、被験者は 2 週間ごとに来院）、維持期（投与終了 Visit を含む 8 週間、被験者は 1 週間ごとに来院）、用量漸減期（最長 4 週間、被験者は毎週来院）、及びフォローアップ期（30 日間、被験者

は毎週来院）の 6 つの期で構成された。コア試験の終わりに設定された用量漸減期（最長 4 週間）及びフォローアップ期（30 日間）は、延長期間に移行しなかった被験者のみを対象とした。

全ての組み入れ基準に合致し、試験を継続する意思がありかつ可能な被験者は、延長期間に移行した。治療効果不十分のためコア試験を早期に中止した被験者についても、延長期間への移行を可とした。延長期間に移行した被験者は、コア試験の用量漸減期及びフォローアップ期は実施しなかった。

延長期間は、変更期（6 週間）、維持期／併用特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（90 週間）、用量漸減期（最長 4 週間）、及びフォローアップ期（30 日間）の 4 つの期で構成された。

最後の被験者のコア試験完了日を試験終了日とし、その時点で非盲検延長期間を終了した。オランダ人の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）については、例外として、治験実施計画書 Amendment 01 に基づき 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までアバトロンボパグの投与が継続された。

本試験では、非臨床でのアバトロンボパグの胃に対する毒性学的所見を踏まえて、胃バイオマーカーパネル、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）、胃バイオマーカー専門審査委員会、及び内視鏡検査（胃バイオマーカーパネルが陽性を示した場合）による安全性評価を追加で実施した。これらは、被験者の安全性を確保するとともに、アバトロンボパグの胃に対する安全性について頑健性のあるデータを得ることを目的としたものであった。

2.7.6.23.2.4 対象

2.7.6.23.2.4.1 主な選択基準

(1) コア試験

- 年齢が 18 歳以上の男女
- 米国血液学会／英国血液学基準協会ガイドラインに基づき慢性特発性血小板減少性紫斑病と診断され（12 ヵ月以上）、かつ血小板数の 2 回の測定値の平均値が 30×10^9/L 未満の者（35×10^9/L を 1 回も超えないこと）。また、末梢血塗抹標本から特発性血小板減少性紫斑病の診断が裏付けられ、血小板減少症の他の病因のエビデンス（例：偽性血小板減少症、骨髄線維症）が認められないこと。身体所見から、血小板減少症の病因として特発性血小板減少性紫斑病以外の疾患が示唆されないこと
- 過去に 1 種類以上の特発性血小板減少性紫斑病の治療法で治療を受けた者（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド、及びリツキシマブを含むが、これらに限定されない）
- 過去に受けた特発性血小板減少性紫斑病の治療に当初反応を示した者（血小板数が 50×10^9/L 超）、又は 3 年以内に骨髄検査を受け、その結果が特発性血小板減少性紫斑病に一致し、骨髄異形成症候群や血小板減少症の他の病因が否定された者

- プロトロンビン時間／国際標準比及び活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値の 80%～120%の範囲内にあり、凝固亢進状態の病歴がない者
- 血小板数以外の全血球数が基準範囲内にある者（白血球分画が重大な血液学的疾患を示さない）。ただし、以下の例外を除く。
  1） ヘモグロビン：貧血が特発性血小板減少性紫斑病（出血過多）によるものであることが明確である場合、ヘモグロビン値が 10 g/dL（100 g/L）～基準値下限（LLN）までの範囲内にある被験者は選択基準に適合とした。
  2） 好中球絶対数：1500/μL（1.5×10^9/L）以上
  3） 白血球又は好中球絶対数の増加が、例えば副腎皮質ステロイド療法によるものであり、医学モニターと相談が行われている場合

(2) 延長期間

- ランダム化期間で 6 ヵ月間の治験薬投与を完了した者（非盲検延長期間が継続中である場合）
- 治療効果が不十分なためコア試験を早期に中止した者（非盲検延長期間が継続中である場合）
- ランダム化期間への参加中に安全性や忍容性の重大な懸念がなかったと治験担当医師が判断した者

2.7.6.23.2.4.2 主な除外基準

(1) コア試験

- 二次性免疫性血小板減少症であることが確認された者（例：ヘリコバクター・ピロリに起因する特発性血小板減少性紫斑病であることが確認されたヒト免疫不全症候群ウイルス若しくは C 型肝炎ウイルス感染患者、又は全身性エリテマトーデスであることが確認された患者）
- 患者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある重大な病態にある者（例：急性肝炎、活動性慢性肝炎、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、白血病）
- 骨髄異形成症候群の病歴を有する者
- 胃萎縮の病歴を有する者
- 悪性貧血の病歴を有する者、又はビタミン B_{12} 欠乏症（LLN 未満と定義）を有し、病因として悪性貧血が否定できない者
- 動脈又は静脈の血栓症（脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、深部静脈血栓症、又は肺塞栓症）の病歴と、次の素因を 3 つ以上有する者［エストロゲン含有ホルモン補充療法・避妊療法、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧治療薬、がん、先天性血栓性疾患（例：第 V 因子 Leiden 変異、アンチトロンビン III 欠乏症）、又は動脈／静脈の血栓症の家族歴］
- 重大な心血管疾患［例：New York Heart Association の Grade III 又は IV のうっ血性心不全、血栓塞栓症イベントのリスクが増大することが知られている不整脈（例：心

房細動）、心拍数を補正したQT間隔が450 msec超の患者、狭心症、冠動脈ステント装着、血管形成、冠動脈バイパス移植術］の病歴を有する者
- 肝硬変、門脈圧亢進症、及び慢性活動性肝炎の病歴を有する者
- 悪性腫瘍の現病がある者
- ランダム化前1週間以内に免疫グロブリン製剤（ガンマグロブリン及び抗D免疫グロブリン静脈内投与）を使用した患者
- ランダム化前12週間以内に脾臓摘出又はリツキシマブを使用した患者
- ランダム化前4週間以内にロミプロスチム又はエルトロンボパグを使用した患者
- 副腎皮質ステロイド又はアザチオプリンによる治療を現在受けていて、ランダム化前4週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前4週間超の時点でこれらによる治療が完了していない者
- ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンA又はダナゾールによる治療を現在受けていて、ランダム化前12週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前の4週間超の時点でこれらによる治療が完了していない者
- ランダム化前4週間以内にシクロホスファミド又はビンカアルカロイドのレジメンを使用した患者
- プロトンポンプ阻害薬又はH_2受容体拮抗薬による治療を現在受けていて、ランダム化前6週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前の2週間超の時点でこれらによる治療が完了していない患者
- プロトンポンプ阻害薬又はH_2受容体拮抗薬による治療を受けていない被験者で、スクリーニング時の空腹時ガストリン17の血中濃度が基準値上限（ULN）を超える者
- プロトンポンプ阻害薬又はH_2受容体拮抗薬による治療を受けている被験者で、スクリーニング時の空腹時ガストリン17の血中濃度がULNの1.5倍を超える者
- 血中クレアチニンがULNの20%超高い者、又は総アルブミンがLLNの10%超低い者
- アラニンアミノトランスフェラーゼ若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼがULNの3倍を超える者、又は総ビリルビンがULNの2倍を超える者

細胞毒性化学療法や放射線療法によるがん治療歴を有する者。細胞毒性化学療法による特発性血小板減少性紫斑病の治療歴を有する患者は組み入れ基準に適合することとした。
- 妊娠中（βヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性）又は授乳中の女性
- アバトロンボパグ又はその賦形剤に対する過敏症を有する者

(2) 延長期間
- 延長期間への参加が安全でないと治験担当医師が判断した者
- 治験実施計画書の遵守事項を遵守できない又は遵守する意思がない、若しくは同意が得られないと治験担当医師が判断した患者

- 延長期間への登録時点で、次の薬剤又は治療法が必要な者：リツキシマブ、脾臓摘出術、他のトロンボポエチン作動薬

2.7.6.23.2.5　治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ錠

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ錠

投与量・投与方法：

- 試験薬：アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg を経口投与した。開始用量を 20 mg とし、規定のガイドラインに従い、用量を 5 mg まで漸減又は 40 mg まで漸増した。
- 対照薬：マッチング・プラセボを経口投与した。

投与期間：各被験者の投与期間は、ランダム化期間（コア試験）は 26 週間（6 ヵ月）、延長期間は最長 76 週間とした。

2.7.6.23.2.6　評価方法

2.7.6.23.2.6.1　有効性

(1)　コア試験

- 各 Visit で血小板数を測定して有効性を評価した。
- 併用した特発性血小板減少性紫斑病治療薬を記録し、救済処置の実施について評価した。
- 世界保健機関（WHO）出血スケールを用いて、出血イベントの発現及び重症度を評価した。

(2)　延長期間

血小板数、併用した特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量、及び出血イベントの発現と重症度を測定することにより有効性を評価した。

2.7.6.23.2.6.2　ファーマコゲノミクス

DNA 検体を用いて、被験者の治療効果に遺伝子変異がどのように影響するかを調べた。本試験の主要又は副次評価項目の結果に関連する遺伝子座を明らかにするため、ゲノムワイド関連解析又は全ゲノム若しくは全エクソーム・シーケンシングを実施した。

被験者の吸収、分布、代謝、及び排泄、並びに有害事象の発現に対する遺伝子変異の役割を調べるため、追加の同意が得られた被験者の DNA 検体を用いた。また、アバトロンボパグの曝露量のばらつき及び有害事象を、一塩基多型と薬物動態、安全性又は薬力学データとの相関関係から評価した。

2.7.6.23.2.6.3 安全性

(1) コア試験

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・血液凝固検査・血液生化学検査・空腹時血清総ガストリン・尿検査の定期モニタリング、心電図検査、バイタルサインの定期測定及び身体所見により安全性を評価した。胃に対する安全性を評価するため、空腹時ガストリン 17、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II 及びヘリコバクター・ピロリ酵素標識免疫吸着測定法免疫グロブリン血清検査を含む、探索的な胃バイオマーカー検査を実施した。また、追加の同意が得られた被験者では、骨髄生検を実施して、骨髄線維症の有無及びレチクリン線維の形成を評価した。

全ての胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）のデータは、その解釈のため、胃バイオマーカー専門審査委員会がレビューを行い、胃の追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。

本試験では、注目すべき有害事象として、血栓・塞栓イベント、新生物イベント、出血イベント（WHO Grade 3 及び 4）、血小板減少症の再発（中止後 30 日以内に血小板数が 10×10^9/L 未満かつベースラインから 10×10^9/L 超の減少と定義）、臨床的に重要な肝機能検査値異常、胃萎縮イベント、及び骨髄病理イベントを設定した。胃萎縮イベントは常に重篤な有害事象（重要な医学的イベント）とみなし、重篤な有害事象の手順に従ってデータを収集した。

安全性をモニターするため DSMB を設置した。DSMB は非盲検下で全ての安全性データのレビューを担当した。

(2) 延長期間

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・血液凝固検査・血液生化学検査・空腹時血清総ガストリン・尿検査の定期モニタリング、心電図検査、バイタルサインの定期測定及び身体所見により安全性を評価した。胃に対する安全性を評価するため、空腹時ガストリン 17、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II 及びヘリコバクター・ピロリ酵素標識免疫吸着測定法免疫グロブリン血清検査を含む、探索的な胃バイオマーカー検査を実施した。また、出血イベントの発現及び重症度についてもモニターした。さらに、追加の同意が得られた被験者では、骨髄生検を実施して、骨髄線維症の有無及びレチクリン線維の形成を評価した。

安全性をモニターするため DSMB を設置した。DSMB は非盲検下で全ての安全性データのレビューを担当した。胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）の全データは、その解釈のため胃バイオマーカー専門審査委員会がレビューを行い、胃の追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。

2.7.6.23.2.7 目標被験者数

約 45 名（計画時）

設定根拠

(1)　コア試験

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の第 2 相臨床試験（CL-003 試験）のデータによれば、4 週間の投与期間で、血小板数の反応の累積週数［主要評価項目、last observation carried forward 法］が 0、1、2、3 及び 4 週間であった被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 80%（4/5 名）、20%（1/5 名）、0%、0%及び 0%、アバトロンボパグ 20 mg 群でそれぞれ 7%（1/15 名）、0%、7%（1/15 名）、7%（1/15 名）及び 80%（12/15 名）であった。

CL-003 試験の結果に基づきリサンプリング法を用い、脱落割合を 15%（脱落した全ての被験者で血小板数の反応の累積週数を 0 週とみなす）と仮定したとき、目標総被験者数を 45 名（プラセボ群 15 名、アバトロンボパグ群 30 名）とすると、4 週間の投与期間での血小板数の反応の累積週数について、アバトロンボパグ群とプラセボ群の群間差の検出力は 95%超であった（Wilcoxon Rank Sum 検定、有意水準 : 両側 α=0.05）。血小板数の反応の累積週数の群間差が更に長期間維持されるとする保守的な仮定では、目標総被験者数を 45 名と設定したとき、6 ヵ月の投与期間で血小板数の反応の累積週数について、アバトロンボパグ群とプラセボ群の群間差の検出力は 95%超であった（Wilcoxon Rank Sum 検定、有意水準：両側 α=0.05）。

Day 8 での血小板数のレスポンダーの割合をプラセボ群で 20%及びアバトロンボパグ群で 86%と仮定し、目標総被験者数を 45 名としたとき、Day 8 での血小板数のレスポンダーの割合の群間差の検出力は 99%超となった（Fisher の正確確率検定、有意水準：両側 α=0.05）。

(2)　延長期間

延長期間は非盲検の継続投与であることから、目標被験者数は設定しなかった。

2.7.6.23.2.8　解析方法

2.7.6.23.2.8.1　解析対象集団

(1)　コア試験

Full Analysis Set（FAS）: 全てのランダム割付けされた被験者集団と定義した。FAS は、ランダム割付けに従って解析した。

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が実施された被験者集団と定義した。安全性解析対象集団は、投与された治験薬に従って解析した。

(2)　延長期間

延長期間は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の成人患者を対象とし、アバトロンボパグの長期の安全性と有効性を検討することを目的とした非盲検の継続投与期間であった。安全性及び有効性データの評価は、主にデータを要約して提示することと個々のデータ一覧に基づいた。

安全性解析対象集団：コア試験又は延長期間で、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者集団と定義した。全ての安全性データの要約は安全性解析対象集団を用いて実施した。

Modified Full Analysis Set（mFAS）：治験薬が投与され、延長期間中に有効性評価を 1 回以上実施するために必要な血小板数のデータが 1 つ以上得られた全ての被験者集団と定義した。全ての有効性データの要約は mFAS を用いて実施した。

2.7.6.23.2.8.2　有効性

(1)　コア試験

主要評価項目：

血小板数の反応の累積週数を以下のとおり定義した。

- 6 ヵ月の投与期間（Visit 3～22）中に、救済処置を行わずに血小板数が 50×10^9/L 以上となった累積週数
- 6 ヵ月の投与期間のいずれかの時点で救済処置を受けた被験者については、救済処置後の全ての測定時点で血小板数の反応なしとみなした。
- 血小板数 50×10^9/L 以上を血小板数の反応あり、50×10^9/L 未満を血小板数の反応なしと定義した。
- 血小板数の反応日から次の血小板数の測定前日までを血小板数の反応期間とみなした。血小板数の反応の累積週数は、血小板数の反応がみられた総日数を 7 で除することにより求めた。規定 Visit のいずれかで血小板数の欠測がある場合、当該規定 Visit 時点で血小板数の反応なしとみなした。
- 6 ヵ月の投与期間終了前に試験を中止した又は追跡不能となった被験者では、その後の全ての規定 Visit の血小板数を「欠測」とした。
- 全ての血小板数の解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づいた。

重要な副次評価項目：

- Day 8 時点での血小板数のレスポンダーの割合：Day 8 に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合と定義した。Day 8 での血小板数が欠測又は Day 8 以前若しくは同日に救済処置を受けた被験者はノンレスポンダーとみなした。
- 併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬をベースライン時点から減量した被験者の割合：ベースラインで特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用していた被験者が、6 ヵ月の投与期間中に救済処置を回避し、少なくとも 1 つの併用特発性血小板減少性紫斑病治療薬の用量を維持期を通してベースラインから減量していた場合と定義した。

有効性の全ての解析には、主要な解析対象集団として FAS を用いた。全ての血小板数の解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づいた。

有効性の主要評価項目である、血小板数の反応の累積週数について Wilcoxon Rank Sum 検定（有意水準：両側 α=0.05）によりアバトロンボパグ群とプラセボ群を比較した。

有効性の 2 つの重要な副次評価項目については、逐次検定によりアバトロンボパグ群とプラセボ群を比較した。まず、Day 8 の血小板数のレスポンダーの割合について、アバトロンボパグ群とプラセボ群で比較し（有意水準：両側 α=0.05）、当該検定で有意差が認められた場合、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬をベースラインから減量した被験者の割合について両群で比較した（有意水準：両側 α=0.05）。帰無仮説は、周辺セルがいずれも 0 でない場合には、脾臓摘出の有無及びベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下と 15×10^9/L 超 30×10^9/L 未満の別）を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により検定することとした（有意水準：両側 α=0.05）。少なくとも 1 つの周辺セルの値がゼロ（と等価）の場合、Fisher の正確確率検定を用いた（有意水準：両側 α=0.05）。

その他の評価項目では、多重性の調整は行わなかった。探索的評価項目について、以下のとおり解析した。

- 連続変数は、分散分析、共分散分析、又は Wilcoxon Rank Sum 検定により解析した。
- カテゴリカル変数は、CMH 検定、カイ二乗検定、又は Fisher の正確確率検定により解析した。

(2) 延長期間

有効性の評価項目は、仮説検定を実施することなく、記述統計量を用いて、以下のとおり要約した。

- 連続変数は、適切な場合、被験者数、平均値、中央値、最大値及び最小値により要約した。
- カテゴリカル変数は、適切な場合、被験者数及び割合により要約した。

2.7.6.23.2.8.3 薬物動態

本試験で得られた母集団薬物動態データを他の試験で得られたデータと併合し、母集団薬物動態解析をサポートした。

2.7.6.23.2.8.4 薬力学

アバトロンボパグ群の被験者についてのみ、血小板数の一覧及び被験者別の図を作成した。

2.7.6.23.2.8.5 薬物動態／薬力学

本試験で得られた薬物動態及び薬力学のデータを他の試験で得られたデータと併合し、母集団 PK/PD 解析をサポートした。

2.7.6.23.2.8.6 安全性

安全性の評価は、安全性解析対象集団に基づいて行った。有害事象、臨床検査値、胃バイオマーカー、内視鏡検査の結果（実施された場合）、任意の骨髄検査の結果、心電図、及びバイ

タルサインにより安全性を評価した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities、MedDRA）version 16.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化して読み替えた。有害事象は、治験担当医師の判断に基づき、治験薬との因果関係の有無別に示した。毒性の発現頻度は、有害事象共通用語規準（CTCAE）の Grade 1～5 の分類を用いて記述した。Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）は、群別の発現割合を示して要約した。臨床検査値、胃バイオマーカー、心電図及びバイタルサイン、並びにそのベースラインからの変化量について、記述要約統計量（平均値と標準偏差、中央値及び範囲）を群別に評価した。

2.7.6.23.2.9 中間解析

コア試験では、中間解析は実施しなかった。蓄積された安全性データをモニタリングするため、DSMB を設置した。

2.7.6.23.2.10 試験実施期間

2012 年 2 月～2013 年 11 月。1 名の被験者のみ、治験実施計画書の Amendment 01 により 20[redacted] 年[redacted] 月まで試験を継続した。

2.7.6.23.2.11 試験実施国

オーストラリア、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

2.7.6.23.3 結果

2.7.6.23.3.1 被験者の内訳・解析対象集団

(1) コア試験

100 名の被験者についてスクリーニングが実施され、このうち 51 名がスクリーニングで脱落し、49 名が登録された。51 名の脱落理由は、組み入れ基準への不適合［42 名（42.0%）］、他の理由［6 名（6.0%）］、有害事象［2 名（2.0%）］及び同意の撤回［1 名（1.0%）］であった。

登録された 49 名のうち、32 名がアバトロンボパグ群、17 名がプラセボ群にランダム割付けされ、治験薬が投与された。49 名全員を、コア試験の FAS 及び安全性解析対象集団の両方に含めた。アバトロンボパグ群の 22 名（68.8%）、プラセボ群の 1 名（5.9%）がコア試験を完了した。コア試験での主な中止理由は、治療効果不十分（アバトロンボパグ群 21.9%、プラセボ群 88.2%）であり、この他にアバトロンボパグ群で 3 名が有害事象のため、プラセボ群で 1 名が同意の撤回のため、コア試験を中止した。

(2) 延長期間

延長期間の組み入れ基準に合致した 39 名を mFAS に含めた。mFAS には、延長期間で治験薬が投与され、かつ延長期間中に 1 回以上の有効性評価のため 1 つ以上の血小板数が得られた全ての被験者を含めた。したがって、コア試験でアバトロンボパグが投与され延長期間に移

行しなかった 8 名は mFAS には含めなかった。これら 8 名のうち、5 名は治験実施計画書に従いコア試験を完了し、3 名は有害事象のため試験を中止した被験者であった。

延長期間に移行した 39 名のうち、29 名（74.4%）が延長期間を完了し、9 名（23.1%）が延長期間を中止した。延長期間での主な中止理由は、有害事象（7.7%）及び被験者都合（7.7%）、次いで治療効果不十分（5.1%）、追跡不能（2.6%）であった。先に述べたとおり、1 名（被験者識別コード：[redacted]）がデータベース固定時点でも延長期間の投与を継続し、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に試験を完了した。このため、本被験者は、完了及び中止のいずれの分類にもカウントせず、延長期間の被験者の内訳の要約表に含めなかった。

上記の被験者（被験者識別コード：[redacted]）のデータベース固定日（20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）までに得られたデータは、総括報告書の 10、11、12、14 及び 16 章の結果（表）に含め、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日から 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日までに得られたデータは同報告書の Section 14.3.3 に詳細な叙述を記載した。

2.7.6.23.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

アバトロンボパグ群での女性の割合（71.9%）がプラセボ群（47.1%）より高かったこと以外は、基準値の特性は 2 つの群間で同様であった。全体で、46 名（93.9%）が白人であり、年齢の平均値は約 44.6 歳で、65 歳未満が 45 名（91.8%）であった。また、女性（63.3%）の方が男性（36.7%）より多かった。ベースラインの血小板数が低いカテゴリー（15×10^9/L 以下）の被験者が 57.1%、脾臓摘出術を受けていない被験者が 67.3%、ベースラインで特発性血小板減少性紫斑病の併用薬を使用していない被験者が 55.1%であった。被験者の約 30%は、5 種類以上の特発性血小板減少性紫斑病の前治療薬を使用していた。

2.7.6.23.3.2.1　特発性血小板減少性紫斑病の治療薬以外の前治療薬

(1)　コア試験

鎮痛剤の前使用の割合は、アバトロンボパグ群［15.6%（5/32 名）］の方がプラセボ群（0%）に比べてわずかに高かった。

2.7.6.23.3.2.2　特発性血小板減少性紫斑病の前治療薬

(1)　コア試験

免疫グロブリンの前使用の割合は、アバトロンボパグ群［15.6%（5/32 名）］でプラセボ群［5.9%（1/17 名）］よりわずかに高かった。また、止血薬の前使用の割合は、アバトロンボパグ群［25.0%（8/32 名）］でプラセボ群［17.6%（3/17 名）］よりわずかに高かった。一方、ベースラインでの副腎皮質ステロイド薬の使用の割合は両群で同程度であったものの、免疫抑制薬の使用の割合は、プラセボ群［11.8%（2/17 名）］の方がアバトロンボパグ群（0%）よりわずかに高かった。

2.7.6.23.3.2.3　特発性血小板減少性紫斑病の治療薬以外の併用薬

(1)　コア試験

酸関連疾患の治療薬の併用の割合は、アバトロンボパグ群（40.6%）でプラセボ群（23.5%）より高かった。これは、オメプラゾールの使用の割合がアバトロンボパグ群で増加し（31.3%）、プラセボ群（23.5%）に比べて高かったためである。

2.7.6.23.3.2.4　特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用

(1)　コア試験

副腎皮質ステロイド薬（メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン及びプレドニゾン）併用の割合は、アバトロンボパグ群［28.1%（9/32 名）］でプラセボ群（0%）より高かった。

(2)　延長期間

延長期間で特発性血小板減少性紫斑病の治療薬を 1 種類以上併用した被験者の割合は 35.9%（14/39 名）であり、30.8%（12/39 名）が全身性の副腎皮質ステロイド薬であった。

2.7.6.23.3.3　有効性

2.7.6.23.3.3.1　有効性の主要評価項目

(1)　コア試験

6 ヵ月の投与期間で血小板数が 50×10^9/L 以上となった累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群が 12.4 週間、プラセボ群が 0 週間で、両群には顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

2.7.6.23.3.3.2　有効性の重要な副次評価項目

(1)　コア試験

Day 8 に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（65.63%）の方がプラセボ群（0%）より高く、両群には顕著な統計学的有意差が認められた［P<0.0001、95%信頼区間（CI）（49.17%, 82.08%）］。

有効性の 2 つ目の重要な副次評価項目である、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬を減量した被験者の割合の解析には、ベースラインで特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用していた 22 名を含めた。アバトロンボパグ群とプラセボ群間で認められた群間差は 33.33%［アバトロンボパグ群 33.33%、プラセボ群 0%、95% CI（9.48%, 57.19%）］であった。ベースラインで特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用していた被験者が少なかったため、統計学的な有意差には至らなかった（P=0.1348）。

2.7.6.23.3.3.3　有効性の探索的評価項目

(1)　コア試験

血小板数の持続的反応

血小板数の持続的反応（6 ヵ月のコア試験の投与期間を通じて、救済処置を行わずに、最後の 8 週間の毎週の測定値 8 つのうち 6 つ以上で血小板数の反応を示した被験者の割合と定義）は、アバトロンボパグ群（34.38%）の方がプラセボ群（0%）より高く、顕著な統計学的有意差が認められ（P=0.009）、群間差は 34.38%［95%CI（17.92%, 50.83%）］であった。

各 Visit での血小板数

血小板数の中央値は、プラセボ群では 6 ヵ月間の投与期間を通じて変化しなかったのに対して、アバトロンボパグ群では Day 8 から 6 ヵ月間の投与期間を通じてプラセボ群より高かった。

6 ヵ月間の出血イベントの要約

コア試験の 6 ヵ月間の投与期間を通じて、出血イベント（WHO Grade 1 以上）の発現割合に、アバトロンボパグ群（43.8%）とプラセボ群（52.9%）で明らかな差は認められなかった（P=0.5394）。出血イベントを発現した被験者の多くは、WHO Grade 1 のイベントを発現した。プラセボ群では、WHO Grade 1 を超える出血イベントは発現しなかった。アバトロンボパグ群では、WHO Grade 2 の出血イベントが 2 名、WHO Grade 3 の出血イベント（鼻出血）が 1 名に発現した。この WHO Grade 3 の出血イベントは注目すべき有害事象としても報告された。

救済処置の要約

救済処置を受けた被験者の割合は、アバトロンボパグ群 (21.88%) の方がプラセボ群 (11.76%) より高かったものの、両群には統計学的有意差は認められなかった（P=0.4668、Fisher の正確確率検定）。プラセボ群で救済処置を受けた被験者の割合が低かったのは、プラセボ群の被験者の多くが治療効果不十分のため試験を中止したことによる可能性が高いと考えられた。

(2)　延長期間

投与期間中の各 Visit での血小板数の中央値（Q1、Q3）により、コア試験全体で認められた血小板数の反応が延長期間を通じて Week 36 前後まで持続することが示された。Week 38 以後では、各 Visit の血小板数の反応は小さくなり、ばらつきが大きくなる傾向が認められたものの、これらの時点では被験者数が少ないためデータの解釈は困難である。

2.7.6.23.3.4　薬物動態、薬力学及びファーマコゲノミクス

本試験で得た薬物動態データは、特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とする他の第 2 相及び第 3 相試験のデータと併合し、母集団薬物動態解析を実施した。特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果は、本概要に含めない。

ファーマコゲノミクス評価用の検体を採取したものの、解析は実施しなかった。

2.7.6.23.3.5　安全性

2.7.6.23.3.5.1　曝露状況

(1)　コア試験

コア試験での治験薬の曝露期間は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より顕著に長かった。平均曝露期間は、アバトロンボパグ群で 22.78 週間、プラセボ群で 8.93 週間であり、アバトロンボパグ群ではプラセボ群より約 2.6 倍長かった。これは、プラセボ群で早期に試験を中止した被験者の割合が高かったことによるものであった。

コア試験で治験薬が 26 週間超の期間投与された被験者は、アバトロンボパグ群では半数以上であった（53.1%）が、プラセボ群では 1 名（5.9%）のみであった。また、アバトロンボパグ群では 22 名がコア試験を完了したのに対し、プラセボ群では 1 名が完了した。

平均 1 日用量は、アバトロンボパグ群で 22.34 mg、プラセボ群で 33.85 mg であった。30 mg を超える平均 1 日用量が投与された被験者の割合は、アバトロンボパグ群では 34.4%であったのに対し、プラセボ群では 82.4%であった。

(2)　コア試験及び延長期間

コア試験と延長期間の併合期間でのアバトロンボパグの平均曝露期間は 43.9 週間で、最長期間は 75.7 週間であった。72.3%（34/47 名）の被験者にアバトロンボパグが 32 週間以上投与され、52 週間以上投与された被験者は 29.8%（14/47 名）であった。コア試験と延長期間の併合期間で、30 mg を超える平均 1 日用量が投与された被験者は 36.2%（17/47 名）であった。

2.7.6.23.3.5.2　有害事象の要約

(1)　コア試験

有害事象、治験薬との因果関係を否定できない有害事象、及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群に比べ高かった。有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群で 96.9%（31/32 名）、プラセボ群で 58.8%（10/17 名）であった。アバトロンボパグ群で有害事象の発現割合が高かった理由として、アバトロンボパグ群ではプラセボ群より曝露期間が長かったことが考えられた。曝露量で調整した有害事象の発現割合を事後解析した結果、アバトロンボパグ群での有害事象の被験者-週当たりの発現割合（4.3%）はプラセボ群（6.6%）と同程度又はわずかに低かった。曝露量で調整した Grade 3 又は 4 の有害事象の被験者-週当たりの発現割合は、アバトロンボパグ群（0.8%）の方がプラセボ群（0%）よりわずかに高かった。また、曝露量で調整した重篤な有害事象の被験者-週当たりの発現割合は、アバトロンボパグ群（1.2%）の方がプラセボ群（0.7%）よりわずかに高かった。

(2)　コア試験及び延長期間

有害事象、治験薬との因果関係を否定できない有害事象、及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、コア試験のアバトロンボパグ群と同程度であった。

試験期間中、死亡又は死亡に至った有害事象は発現しなかった。

2.7.6.23.3.5.3　有害事象の表示

(1)　コア試験

コア試験中に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.23-1 に示す。

アバトロンボパグ群で発現割合が 10%以上であった有害事象の内訳は、頭痛（アバトロンボパグ群 37.5%、プラセボ群 11.8%、以下同順）、挫傷（31.3%、23.5%）、上気道感染（18.8%、5.9%）、関節痛（12.5%、0%）、鼻出血（12.5%、17.6%）、疲労（12.5%、5.9%）、歯肉出血（12.5%、0%）及び点状出血（12.5%、5.9%）であった。これらの有害事象の発現割合をアバトロンボパグ群とプラセボ群で比較する場合、アバトロンボパグの曝露期間がプラセボより約 2.6 倍長いことを考慮する必要がある。

(2)　コア試験及び延長期間

コア試験及び延長期間中に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.23-2 に示す。

コア試験及び延長期間を通してアバトロンボパグが投与された被験者で発現割合が 10%以上であった有害事象の内訳は、挫傷（40.4%）、頭痛（29.8%）、上気道感染（23.4%）、血小板減少症（19.1%）、鼻出血（17.0%）、歯肉出血（17.0%）、疲労（14.9%）、点状出血（14.9%）、咽頭炎（12.8%）、関節痛（10.6%）、高血圧（10.6%）及び鼻咽頭炎（10.6%）であった。

2.7.6.23.3.5.4　有害事象の分析

(1)　コア試験

全体として、有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（96.9%）の方がプラセボ群（58.8%）より高かった。Grade 5 の有害事象が発現した被験者はいなかった。プラセボ群で Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は認められず、これはプラセボ群ではアバトロンボパグ群に比べて、早期に試験を中止した割合が高かったことによると考えられた。一方、アバトロンボパグ群では Grade 3 又は 4 の有害事象が 6 名に発現し、このうち 4 名の有害事象は Grade 3 であった。

全体として、Grade を問わない「胃腸障害」（SOC）の発現割合は、アバトロンボパグ群［37.5%（12/32 名）］の方がプラセボ群［5.9%（1/17 名）］より高かった。Grade 2～4 の有害事象の発現割合については、数値的には両群で同程度かつ低かったものの、胃腸障害にみられた群間差は薬剤の作用と一致する可能性がある。

コア試験中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.23-3 に示す。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（62.5%）の方がプラセボ群（17.6%）と比べて高かった。アバトロンボパグ群では、治験薬との因果関係を否定できない「胃腸障害」（SOC）［21.9%（7/32 名）、悪心、口の錯感覚及び嘔吐を含む］の発現割合がプラセボ群［5.9%（1/17 名）］に比べて高かった。アバトロンボパグ群で最もよくみられた、治験薬との因果関係を否定できない有害事象は、基本語で頭痛［25.0%（8/32 名）］

及び悪心［9.4%（3/32 名）］であり、これらの発現割合はプラセボ群［それぞれ 5.9%（1/17 名）及び 0%］より高かった。

アバトロンボパグ群で発現した有害事象の件数は数値的には多かったものの、曝露量で調整した被験者-週当たりの発現割合は、アバトロンボパグ群（4.3%）とプラセボ群（6.6%）で同程度であった。また、Grade 3 又は 4 の有害事象についても、曝露量で調整した被験者-週当たりの発現割合は、アバトロンボパグ群（0.8%）とプラセボ群（0%）で同程度であった。

(2)　コア試験及び延長期間

全体として、コア試験と延長期間の併合期間で、アバトロンボパグが投与された被験者の 95.7%に有害事象が発現し、29.8%に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。「胃腸障害」（SOC）（44.7%）で最もよくみられた有害事象は、歯肉出血［17.0%（8/47 名）］、口腔内出血［8.5%（4/47 名）］、悪心［6.4%（3/47 名）］、嘔吐［4.3%（2/47 名）］、鼓腸［4.3%（2/47 名）］及び便秘［4.3%（2/47 名）］であった。「血液およびリンパ系障害」（SOC）（31.9%）で最もよくみられた有害事象は、血小板減少症［19.1%（9/47 名）］、貧血［4.3%（2/47 名）］及び内出血発生の増加傾向［4.3%（2/47 名）］であった。

コア試験及び延長期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.23-4 に示す。

治験薬との因果関係を否定できない有害事象はアバトロンボパグが投与された被験者の 66.0%（31/47 名）に発現した。「神経系障害」（SOC）（25.5%）及び「胃腸障害」（SOC）（17.0%）の発現割合が最も高く、それぞれ治験薬との因果関係を否定できない頭痛［19.1%（9/47 名）］及び悪心［6.4%（3/47 名）］が高い割合で発現したことによるものであった。

2.7.6.23.3.5.5　その他の重篤な有害事象

(1)　コア試験

コア試験中に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.23-5 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で 28.1%（9/32 名）、プラセボ群では 5.9%（1/17 名）であり、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。曝露量で調整した重篤な有害事象の被験者-週当たりの発現割合は、アバトロンボパグ群（1.2%）の方がプラセボ群（0.7%）よりわずかに高かった。

最もよくみられた重篤な有害事象（SOC）は、「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。「胃腸障害」は、アバトロンボパグ群の 9.4%（3/32 名）［嘔吐 6.3%（2/32 名）、悪心 3.1%（1/32 名）を含む］で発現し、プラセボ群では発現しなかった。また、「神経系障害」はアバトロンボパグ群の 9.4%（3/32 名）［頭痛 6.3%（2/32 名）を含む］で発現し、プラセボ群では発現しなかった。

(2)　コア試験及び延長期間

コア試験及び延長期間中に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.23-6 に示す。重篤な有害事象はアバトロンボパグを投与された被験者の 31.9%（15/47 名）に発現した。最もよくみられた

重篤な有害事象（SOC）は、「胃腸障害」［10.6%（5/47 名）］、次いで「神経系障害」［8.5%（4/47 名）］であった。

これに加えて、治験実施計画書 Amendment 01 に従い治験薬投与を継続した 1 名（被験者識別コード：[redacted]）で、Day 824 に重篤な有害事象（階段からの不慮の落下に伴う外傷後の出血、PT：外傷性出血）が発現した。

2.7.6.23.3.5.6 その他の重要な有害事象

2.7.6.23.3.5.6.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

(1) コア試験

コア試験では、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群の 3 名（9.4%）に発現し（脳血管発作、頭痛及び多発性漿膜炎）、プラセボ群では発現しなかった。

(2) コア試験及び延長期間

コア試験及び延長期間の併合期間では、アバトロンボパグが投与された被験者 6 名（12.8%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した［コア試験のアバトロンボパグ群の 3 名に加えて、延長期間に別の 3 名 4 件（慢性骨髄単球性白血病、浮動性めまい、びらん性十二指腸炎及び出血性胃炎）］。

2.7.6.23.3.5.6.2 治験薬の変更（用量変更、中断、又は中止）が必要となった有害事象

(1) コア試験

治験薬の変更に至った有害事象はアバトロンボパグ群の 5 名（15.6%）に発現した。その内訳は、治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 名（9.4%）、治験薬の増量に至った有害事象及び減量に至った有害事象が各 1 名（3.1%）であった。プラセボ群では、治験薬の用量変更又は中止、中断に至った有害事象は発現しなかった。

(2) コア試験及び延長期間

治験薬の変更に至った有害事象は、アバトロンボパグを投与された被験者 11 名（23.4%）に発現した。このうち 6 名（12.8%）は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者であった。

2.7.6.23.3.5.7 注目すべき有害事象

(1) コア試験

アバトロンボパグ群では、注目すべき有害事象として血栓・塞栓イベントが 3 名（9.4%）に、新生物イベント、出血イベント、及び血小板減少症の再発が各 1 名（3.1%）に発現した。プラセボ群では、注目すべき有害事象は発現しなかった。

(2) コア試験及び延長期間

血栓・塞栓イベントが 4 名（8.5%、コア試験 3 名及び延長期間 1 名）、Grade 3 又は 4 の出血イベントが 3 名（6.4%、コア試験 1 名及び延長期間 2 名）に発現した。また、血小板減少症の

再発が 7 名（14.9%、コア試験 1 名及び延長期間 6 名）及び新生物イベントが 2 名（4.3%、コア試験及び延長期間で各 1 名）に発現した。

2.7.6.23.3.5.8 臨床検査値

コア試験のアバトロンボパグ群では、ベースラインから Week 26（投与終了時）までの空腹時総ガストリン濃度の平均値に顕著な変化は認められなかった。約 26 週間の投与を受けたアバトロンボパグ群の 22 名の空腹時ガストリン濃度の平均値は、ベースラインから増加することはなかった。また、プラセボ群では Week 12 を超えた期間での被験者は少なかったものの、アバトロンボパグ群の空腹時総ガストリン濃度はプラセボ群と同程度であった。その他の血液生化学検査及び血液学的検査の平均値は、両群とも、対象集団の病態と一致していた。アバトロンボパグ群及びプラセボ群でいずれも、乳酸デヒドロゲナーゼ増加が認められた。シフト解析の結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータについて、臨床的な懸念を示す変化は認められなかった。

全体として、コア試験では、顕著な臨床検査値異常の発現割合に明らかな群間差は認められなかった。コア試験及び延長期間の併合期間を通して、顕著な臨床検査値異常の発現割合は低かったが、コレステロール及び中性脂肪は例外であった。これは、試験対象集団の BMI の中央値が 27.53（最小値 18.7、最大値 52.1）であり、被験者が過体重であったことも原因の一つとして考えられる。顕著な肝機能検査値異常が 2 名の被験者に認められた。

バイタルサイン、心電図及び胃バイオマーカーの結果に、臨床的な懸念は認められなかった。

2.7.6.23.4 結論

- 有効性の主要評価項目で、アバトロンボパグはプラセボに比べて統計学的に顕著に有意に優れていた（P<0.0001）。6 ヵ月の投与期間で血小板数が 50×10^9/L 以上となった累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群で 12.4 週間、プラセボ群で 0 週間であった。
- 有効性の重要な副次評価項目の 1 つ目である、Day 8 に血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（65.63%）の方がプラセボ群（0%）より高く、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001）。
- 有効性の重要な副次評価項目の 2 つ目である、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬を減量した被験者の割合では、33.33%の群間差が認められたものの、統計学的有意差には至らなかった（P=0.1348）。これはベースラインで特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用していた被験者が少なかったことによるものと考えられた。
- 有効性の主要評価項目について、脾臓摘出の有無別、ベースラインの血小板数別、及びベースラインの特発性血小板減少性紫斑病治療薬の使用の有無別のサブグループ解析でも、アバトロンボパグがプラセボと比べて統計学的に有意に優れていることが示された。
- 全体として、有害事象、重篤な有害事象、及び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の方がプラセボ群に比べて高かった。しかし、

平均曝露期間がアバトロンボパグ群（22.78 週間）でプラセボ群（8.93 週間）より顕著に長く、曝露量で調整した被験者-週当たりの有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（4.3%）とプラセボ群（6.6%）で同程度であった。

- 全体として、Grade を問わない「胃腸障害」（SOC）の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。Grade 2～4 の有害事象の発現割合は数値的に両群で同程度かつ低かったものの、胃腸障害の発現割合の群間差は薬剤の作用と一致する可能性がある。最もよくみられた「胃腸障害」（SOC）の有害事象は出血であった。
- 本試験で発現した血栓・塞栓イベントの発現割合は 8.5%であり、第 2 相試験で認められた結果（6.2%）に比べてわずかに高かった。発現件数は 4 名 4 件と数値的には少なく、その内訳は、脳血管発作、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、及び多発性漿膜炎の血管造影で二次的な所見として認められた無症状性肺塞栓症（PT：肺塞栓症）であった。血栓・塞栓イベントを発現した 4 名のうち、3 名は血栓塞栓症に対する複数のリスク因子を有していた。発現した血栓・塞栓イベントは、いずれも血小板数の増加を伴っていなかった。
- アバトロンボパグの全体的な安全性プロファイルは、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の第 2 相試験の結果と概ね一貫していた。本試験では被験者が少ないため、これらのデータの解釈は困難である。

表 2.7.6.23-1 コア試験中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=32) n (%)
有害事象発現被験者数	10 (58.8)	31 (96.9)
血液およびリンパ系障害	2 (11.8)	6 (18.8)
貧血	0	2 (6.3)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)	0
内出血発生の増加傾向	0	1 (3.1)
鉄欠乏性貧血	1 (5.9)	0
白血球増加症	0	1 (3.1)
血小板減少症	0	2 (6.3)
眼障害	0	2 (6.3)
結膜充血	0	1 (3.1)
眼脂	0	1 (3.1)
胃腸障害	1 (5.9)	12 (37.5)
腹部膨満	0	1 (3.1)
下腹部痛	0	1 (3.1)
肛門直腸静脈瘤	0	1 (3.1)
便秘	0	1 (3.1)
消化不良	1 (5.9)	1 (3.1)
おくび	0	1 (3.1)
鼓腸	0	1 (3.1)
食中毒	0	1 (3.1)
胃食道逆流性疾患	0	1 (3.1)
歯肉出血	0	4 (12.5)
口腔内出血	0	3 (9.4)
悪心	0	3 (9.4)
口の錯感覚	0	1 (3.1)
歯痛	0	1 (3.1)
嘔吐	0	2 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	7 (21.9)
無力症	0	1 (3.1)
胸部不快感	0	1 (3.1)
疲労	1 (5.9)	4 (12.5)
局所腫脹	0	1 (3.1)
非心臓性胸痛	0	1 (3.1)
疼痛	0	1 (3.1)
多発性漿膜炎	0	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	2 (11.8)	13 (40.6)
蜂巣炎	0	1 (3.1)
インフルエンザ	0	2 (6.3)
肺感染	0	1 (3.1)
鼻咽頭炎	0	3 (9.4)
口腔真菌感染	0	1 (3.1)
口腔ヘルペス	0	1 (3.1)
咽頭炎	1 (5.9)	0
足部白癬	0	1 (3.1)

表 2.7.6.23-1　コア試験中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=32) n (%)
上気道感染	1 (5.9)	6 (18.8)
尿路感染	0	1 (3.1)
ウイルス性上気道感染	0	1 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	5 (29.4)	12 (37.5)
挫傷	4 (23.5)	10 (31.3)
関節損傷	1 (5.9)	0
四肢損傷	0	1 (3.1)
爪損傷	0	1 (3.1)
創傷出血	0	1 (3.1)
臨床検査	1 (5.9)	5 (15.6)
血中ガストリン増加	0	2 (6.3)
血圧上昇	0	1 (3.1)
尿中血陽性	1 (5.9)	0
心拍数不整	0	1 (3.1)
血小板数減少	0	1 (3.1)
代謝および栄養障害	0	2 (6.3)
食欲亢進	0	1 (3.1)
鉄欠乏	0	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.9)	8 (25.0)
関節痛	0	4 (12.5)
関節炎	0	1 (3.1)
背部痛	0	3 (9.4)
滑液包炎	0	1 (3.1)
筋骨格系胸痛	0	1 (3.1)
四肢痛	1 (5.9)	1 (3.1)
滑膜炎	0	1 (3.1)
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	1 (3.1)
骨髄線維症	0	1 (3.1)
神経系障害	2 (11.8)	16 (50.0)
脳血管発作	0	1 (3.1)
認知障害	0	1 (3.1)
浮動性めまい	1 (5.9)	0
頭痛	2 (11.8)	12 (37.5)
感覚鈍麻	0	1 (3.1)
肋間神経痛	0	1 (3.1)
錯感覚	0	1 (3.1)
感覚障害	0	1 (3.1)
傾眠	1 (5.9)	0
精神障害	1 (5.9)	4 (12.5)
激越	0	1 (3.1)
抑うつ気分	0	1 (3.1)
不眠症	1 (5.9)	3 (9.4)
腎および尿路障害	0	1 (3.1)
血尿	0	1 (3.1)

表 2.7.6.23-1　コア試験中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=32) n (%)
生殖系および乳房障害	0	2 (6.3)
無月経	0	1 (3.1)
子宮出血	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)	7 (21.9)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (3.1)
咳嗽	0	2 (6.3)
鼻出血	3 (17.6)	4 (12.5)
胸水症	0	1 (3.1)
肺塞栓症	0	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.9)	7 (21.9)
皮膚乾燥	0	1 (3.1)
多汗症	0	1 (3.1)
点状出血	1 (5.9)	4 (12.5)
発疹	0	1 (3.1)
蕁麻疹	0	1 (3.1)
血管障害	1 (5.9)	4 (12.5)
深部静脈血栓症	0	1 (3.1)
血腫	0	1 (3.1)
高血圧	1 (5.9)	2 (6.3)

MedDRA ver. 16.1
Source: Module 5.3.5.4-4, Study 302 CSR, Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.23-2　コア試験及び延長期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
有害事象発現被験者数	45 (95.7)
血液およびリンパ系障害	15 (31.9)
貧血	2 (4.3)
好酸球増加症	1 (2.1)
内出血発生の増加傾向	2 (4.3)
白血球増加症	1 (2.1)
血小板減少症	9 (19.1)
眼障害	3 (6.4)
結膜充血	1 (2.1)
眼脂	1 (2.1)
視力低下	1 (2.1)
胃腸障害	21 (44.7)
腹部膨満	1 (2.1)
下腹部痛	1 (2.1)
上腹部痛	1 (2.1)
肛門直腸静脈瘤	1 (2.1)
便秘	2 (4.3)
齲歯	1 (2.1)
下痢	1 (2.1)
十二指腸胃逆流	1 (2.1)
消化不良	1 (2.1)
びらん性十二指腸炎	1 (2.1)
おくび	1 (2.1)
鼓腸	2 (4.3)
食中毒	1 (2.1)
出血性胃炎	1 (2.1)
胃食道逆流性疾患	1 (2.1)
歯肉出血	8 (17.0)
痔核	1 (2.1)
口腔内出血	4 (8.5)
口腔内潰瘍形成	1 (2.1)
悪心	3 (6.4)
口の錯感覚	1 (2.1)
歯痛	1 (2.1)
嘔吐	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (23.4)
無力症	2 (4.3)
胸部不快感	1 (2.1)
疲労	7 (14.9)
インフルエンザ様疾患	1 (2.1)
局所腫脹	2 (4.3)
非心臓性胸痛	1 (2.1)
末梢性浮腫	1 (2.1)
疼痛	1 (2.1)

表 2.7.6.23-2　コア試験及び延長期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
多発性漿膜炎	1 (2.1)
発熱	1 (2.1)
免疫系障害	2 (4.3)
動物アレルギー	1 (2.1)
ワクチンアレルギー	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	29 (61.7)
気管支炎	1 (2.1)
蜂巣炎	1 (2.1)
インフルエンザ	4 (8.5)
肺感染	1 (2.1)
鼻咽頭炎	5 (10.6)
口腔真菌感染	1 (2.1)
口腔ヘルペス	1 (2.1)
咽頭炎	6 (12.8)
ウイルス性気道感染	1 (2.1)
鼻炎	1 (2.1)
足部白癬	1 (2.1)
上気道感染	11 (23.4)
尿路感染	3 (6.4)
ウイルス性上気道感染	2 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	22 (46.8)
挫傷	19 (40.4)
眼内異物	1 (2.1)
靭帯損傷	1 (2.1)
四肢損傷	1 (2.1)
爪損傷	1 (2.1)
創傷出血	1 (2.1)
臨床検査	11 (23.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
血中ガストリン増加	2 (4.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.1)
血中カリウム減少	1 (2.1)
血圧上昇	2 (4.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
心拍数不整	1 (2.1)
肝酵素上昇	1 (2.1)
血小板数減少	2 (4.3)
代謝および栄養障害	3 (6.4)
食欲亢進	1 (2.1)
鉄欠乏	2 (4.3)

表 2.7.6.23-2　コア試験及び延長期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	13 (27.7)
関節痛	5 (10.6)
関節炎	1 (2.1)
背部痛	4 (8.5)
滑液包炎	1 (2.1)
椎間板障害	1 (2.1)
筋骨格系胸痛	2 (4.3)
筋骨格痛	1 (2.1)
筋肉痛	1 (2.1)
頚部痛	1 (2.1)
四肢痛	3 (6.4)
滑膜炎	1 (2.1)
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）	2 (4.3)
慢性骨髄単球性白血病	1 (2.1)
骨髄線維症	1 (2.1)
神経系障害	18 (38.3)
脳血管発作	1 (2.1)
認知障害	1 (2.1)
浮動性めまい	2 (4.3)
頭痛	14 (29.8)
感覚鈍麻	1 (2.1)
肋間神経痛	1 (2.1)
錯感覚	1 (2.1)
感覚障害	1 (2.1)
精神障害	4 (8.5)
激越	1 (2.1)
抑うつ気分	1 (2.1)
不眠症	3 (6.4)
腎および尿路障害	1 (2.1)
血尿	1 (2.1)
生殖系および乳房障害	3 (6.4)
無月経	2 (4.3)
子宮出血	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12 (25.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.1)
咳嗽	3 (6.4)
呼吸困難	1 (2.1)
鼻出血	8 (17.0)
胸水症	1 (2.1)
口腔咽頭痛	1 (2.1)
肺塞栓症	1 (2.1)

表 2.7.6.23-2　コア試験及び延長期間中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
皮膚および皮下組織障害	12 (25.5)
ざ瘡	1 (2.1)
血性水疱	1 (2.1)
皮膚乾燥	1 (2.1)
斑状出血	2 (4.3)
多汗症	1 (2.1)
扁平苔癬	1 (2.1)
点状出血	7 (14.9)
発疹	1 (2.1)
蕁麻疹	1 (2.1)
血管障害	8 (17.0)
深部静脈血栓症	1 (2.1)
血腫	1 (2.1)
高血圧	5 (10.6)
頚静脈血栓症	1 (2.1)

MedDRA ver. 16.1
Source: Module 5.3.5.4-4, Study 302 CSR, Table 14.3.2.7.1

表 2.7.6.23-3 コア試験中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=32) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	3 (17.6)	20 (62.5)
血液およびリンパ系障害	0	1 (3.1)
貧血	0	1 (3.1)
胃腸障害	1 (5.9)	7 (21.9)
腹部膨満	0	1 (3.1)
下腹部痛	0	1 (3.1)
肛門直腸静脈瘤	0	1 (3.1)
便秘	0	1 (3.1)
消化不良	1 (5.9)	1 (3.1)
おくび	0	1 (3.1)
鼓腸	0	1 (3.1)
悪心	0	3 (9.4)
口の錯感覚	0	1 (3.1)
嘔吐	0	1 (3.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (5.9)	2 (6.3)
胸部不快感	0	1 (3.1)
疲労	1 (5.9)	1 (3.1)
臨床検査	0	4 (12.5)
血中ガストリン増加	0	2 (6.3)
心拍数不整	0	1 (3.1)
血小板数減少	0	1 (3.1)
代謝および栄養障害	0	2 (6.3)
食欲亢進	0	1 (3.1)
鉄欠乏	0	1 (3.1)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (9.4)
関節痛	0	1 (3.1)
背部痛	0	2 (6.3)
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 (3.1)
骨髄線維症	0	1 (3.1)
神経系障害	1 (5.9)	11 (34.4)
脳血管発作	0	1 (3.1)
認知障害	0	1 (3.1)
浮動性めまい	1 (5.9)	0
頭痛	1 (5.9)	8 (25.0)
錯感覚	0	1 (3.1)
感覚障害	0	1 (3.1)
傾眠	1 (5.9)	0
精神障害	1 (5.9)	0
不眠症	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	2 (6.3)
鼻出血	0	1 (3.1)
肺塞栓症	0	1 (3.1)

表 2.7.6.23-3　コア試験中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=32) n (%)
皮膚および皮下組織障害	0	3 (9.4)
皮膚乾燥	0	1 (3.1)
多汗症	0	1 (3.1)
点状出血	0	1 (3.1)
発疹	0	1 (3.1)
血管障害	0	2 (6.3)
深部静脈血栓症	0	1 (3.1)
高血圧	0	1 (3.1)

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA ver. 16.1
Source: Module 5.3.5.4-4, Study 302 CSR, Table 14.3.2.3

表 2.7.6.23-4　コア試験及び延長期間中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	31 (66.0)
血液およびリンパ系障害	4 (8.5)
貧血	1 (2.1)
血小板減少症	3 (6.4)
胃腸障害	8 (17.0)
腹部膨満	1 (2.1)
下腹部痛	1 (2.1)
肛門直腸静脈瘤	1 (2.1)
便秘	1 (2.1)
下痢	1 (2.1)
消化不良	1 (2.1)
おくび	1 (2.1)
鼓腸	2 (4.3)
悪心	3 (6.4)
口の錯感覚	1 (2.1)
嘔吐	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (8.5)
無力症	1 (2.1)
胸部不快感	1 (2.1)
疲労	2 (4.3)
臨床検査	7 (14.9)
血中ガストリン増加	2 (4.3)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (2.1)
血圧上昇	1 (2.1)
心拍数不整	1 (2.1)
肝酵素上昇	1 (2.1)
血小板数減少	1 (2.1)
代謝および栄養障害	2 (4.3)
食欲亢進	1 (2.1)
鉄欠乏	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	5 (10.6)
関節痛	2 (4.3)
背部痛	2 (4.3)
筋骨格痛	1 (2.1)
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）	1 (2.1)
骨髄線維症	1 (2.1)
神経系障害	12 (25.5)
脳血管発作	1 (2.1)
認知障害	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.1)
頭痛	9 (19.1)
錯感覚	1 (2.1)
感覚障害	1 (2.1)

表 2.7.6.23-4　コア試験及び延長期間中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3)
鼻出血	1 (2.1)
肺塞栓症	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	4 (8.5)
ざ瘡	1 (2.1)
皮膚乾燥	1 (2.1)
斑状出血	1 (2.1)
多汗症	1 (2.1)
点状出血	1 (2.1)
発疹	1 (2.1)
血管障害	3 (6.4)
深部静脈血栓症	1 (2.1)
高血圧	1 (2.1)
頚静脈血栓症	1 (2.1)

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.

MedDRA ver. 16.1

Source: Module 5.3.5.4-4, Study 302 CSR, Table 14.3.2.8

表 2.7.6.23-5　コア試験に発現した重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	プラセボ群 (N=17) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=32) n (%)
重篤な有害事象発現被験者数	1 (5.9)	9 (28.1)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1 (3.1)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)	0
血小板減少症	0	1 (3.1)
胃腸障害	0	3 (9.4)
食中毒	0	1 (3.1)
口腔内出血	0	1 (3.1)
悪心	0	1 (3.1)
嘔吐	0	2 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.1)
多発性漿膜炎	0	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.1)
尿路感染	0	1 (3.1)
臨床検査	0	1 (3.1)
血小板数減少	0	1 (3.1)
神経系障害	0	3 (9.4)
脳血管発作	0	1 (3.1)
頭痛	0	2 (6.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (3.1)
子宮出血	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.1)
鼻出血	0	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.1)
点状出血	0	1 (3.1)
血管障害	0	1 (3.1)
深部静脈血栓症	0	1 (3.1)

MedDRA ver. 16.1
Source: Module 5.3.5.4-4, Study 302 CSR, Table 14.3.3.1

表 2.7.6.23-6 コア試験及び延長期間中に発現した重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=47) n (%)
重篤な有害事象発現被験者数	15 (31.9)
血液およびリンパ系障害	3 (6.4)
血小板減少症	3 (6.4)
胃腸障害	5 (10.6)
びらん性十二指腸炎	1 (2.1)
食中毒	1 (2.1)
出血性胃炎	1 (2.1)
歯肉出血	1 (2.1)
口腔内出血	1 (2.1)
悪心	1 (2.1)
嘔吐	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)
多発性漿膜炎	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	1 (2.1)
尿路感染	1 (2.1)
臨床検査	3 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
血小板数減少	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)
椎間板障害	1 (2.1)
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）	1 (2.1)
慢性骨髄単球性白血病	1 (2.1)
神経系障害	4 (8.5)
脳血管発作	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.1)
頭痛	2 (4.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)
子宮出血	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)
鼻出血	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)
点状出血	1 (2.1)
血管障害	2 (4.3)
深部静脈血栓症	1 (2.1)
頚静脈血栓症	1 (2.1)

MedDRA ver. 16.1
Source: Module 5.3.5.4-4, Study 302 CSR, Table 14.3.3.5

2.7.6.24　特発性血小板減少性紫斑病患者での第 3 相試験（305 試験）

添付資料 5.3.5.4-5

2.7.6.24.1　試験の標題

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

2.7.6.24.2　試験方法

2.7.6.24.2.1　目的

(1)　コア試験

主要目的

- 慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）の成人患者を対象として、血小板数の持続的反応を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグ（E5501）の有効性を、（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグと比較する。

副次目的

- Day 8 での血小板数のレスポンダーの割合を測定することにより、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグより優れていることを示す。
- アバトロンボパグの安全性をエルトロンボパグと比較して評価する。

付加的目的

- 別の定義による血小板数の持続的反応、出血の最小化、救済処置の実施、及び併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量に関して、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性を（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグと比較して評価する。
- アバトロンボパグの血漿曝露量と血小板数に対する効果について、母集団 PK/PD を評価する。

(2)　延長期間

主要目的

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、アバトロンボパグの長期投与の安全性及び忍容性を評価する。

副次目的

- 血小板数の反応、出血及び救済処置の実施を測定することにより、アバトロンボパグの長期投与の効果を示す。

- アバトロンボパグを投与した被験者で、ステロイド及び特発性血小板減少性紫斑病併用薬の減量を評価する。

2.7.6.24.2.2　フェーズ

第 3 相

2.7.6.24.2.3　試験方法

本試験は、年齢が 18 歳以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病の男女の患者を対象とする、アバトロンボパグの多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。ベースラインの血小板数は、スクリーニング Visit と Day 1 ベースライン／ランダム化 Visit の血小板数の平均値とした。これら 2 検体は 48 時間以上かつ 2 週間以内の間隔を空けて採取し、結果がランダム化前に得られていることとした。また、いずれの血小板数も 35×10^9/L を超えないこととした。

ランダム化にあたり、脾臓摘出の有無、ベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下又は 15×10^9/L 超 30×10^9/L 未満）、及びベースラインの特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用の有無により、中央機関で被験者を層別した。音声ウェブ自動応答システムにより、被験者を二重盲検下でアバトロンボパグ群とエルトロンボパグ群に 1:1 の比でランダム割付けした。被験者には開始用量としてアバトロンボパグ 20 mg 又はエルトロンボパグ 50 mg を盲検下で 1 日 1 回投与し、治験薬に対する個々の被験者の反応に応じて、用量を漸増（アバトロンボパグの最大用量 40 mg、エルトロンボパグの最大用量 75 mg）又は漸減（アバトロンボパグの最小用量 5 mg、エルトロンボパグの最小用量 25 mg）できることとした。用量変更の最終目標は、血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持し、特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用の必要性を減らすことであった。

本試験は、ランダム化前期間、ランダム化期間（コア試験）及び延長期間の 3 つの期間から成り、ランダム化前期間はスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。ランダム化期間（コア試験）は、ベースライン／ランダム化期（1 日間）、用量調整期（6 週間）、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（12 週間）、維持期［投与終了 Visit（Visit 22）を含む 8 週間］、用量漸減期（最長 4 週間）、及びフォローアップ期（30 日間）の 6 つの期で構成された。用量漸減期及びフォローアップ期は、延長期間に移行しなかった被験者のみを対象とした。

延長期間は、変更期（6 週間）、維持期／併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（98 週間）、用量漸減期（最長 4 週間）及びフォローアップ期（30 日間）の 4 つの期で構成された。

最後の被験者の最後の規定 Visit 日を試験終了日とした。

ランダム化前期間／スクリーニング期（Visit 1）

被験者の適格性を評価し、血小板数を測定した。

(1)　コア試験

ランダム化期間

ベースライン／ランダム化期（Visit 2）

血小板数を含むベースラインの評価を行い、被験者をランダム割付けし、盲検下で治験薬投与を開始した。

用量調整期（Visit 3～7）

血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持するために必要な最小用量を特定するため、治験実施計画書に規定された用量調整ガイドラインに従って、治験薬の用量を開始用量から変更した。本期中は、安全性に懸念がない限り、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量は許容されなかった。被験者は Day 5、8、14、21 及び 28 に来院した。

併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（Visit 8～13）

併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量ガイドラインに従い、特発性血小板減少性紫斑病治療薬の漸減が許容された。特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量の前後に、さらに治験薬の用量調整が必要となる可能性があった。被験者は、2 週間ごとに来院した。

維持期（Visit 14～22）

血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持するため、投与を継続した。治験薬の用量調整ガイドラインに従い、治験薬の用量調整を実施した。本期中は、安全性に懸念がない限り、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量は許容されなかった。被験者は毎週来院した。被験者は、投与終了 Visit（Visit 22）で延長期間に移行し、非盲検下でのアバトロンボパグの投与を選択できることとした。延長期間に移行できない又はその意思のない被験者は用量漸減期及びフォローアップ期に移行した。

併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期及び維持期の期間中に治験薬の用量調整を必要とした被験者、併用薬を減量した被験者、又は救済処置を受けた被験者は、3 週間連続で毎週来院することとした。

用量漸減期（Visit 23～26）

延長期間に移行しなかった被験者は、毎週 1 段階ずつ治験薬を減量して治験薬の投与を中止するため、毎週来院した。本期は盲検下で実施し、全ての被験者が治験薬の投与を中止するまで最長で 4 週間を要した。用量漸減期中は、治験担当医師の判断により、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の増量や追加を考慮することとした。治験薬の減量が完了した時点で、被験者はフォローアップ期へ移行した。

フォローアップ期（Visit 27～30）

用量漸減期の最終投与後から 30 日間追跡調査を実施した。被験者は毎週来院し、フォローアップ期の最終日に最終評価を実施した。

(2)　延長期間

延長期間の全ての組み入れ基準に合致し、試験を継続する意思がありかつ可能な被験者は延長期間に移行した。治療効果不十分のためコア試験を早期に中止した被験者についても、延長期間への移行を可とした。延長期間に移行した被験者は、コア試験の用量漸減期及びフォローアップ期は実施しなかった。

変更期（Visit E1～E8）

本期は、Visit E1（延長期間の Day 1 Visit）、Visit E2（延長期間の Day 5 Visit）、Visit E3（延長期間の Day 8 Visit）、及びその後 5 週間連続での毎週の来院で構成された。盲検下の治験薬を薬物動態的にウォッシュアウトするため、コア試験［投与終了 Visit（Visit 22）］と延長期間（Visit E1）の間に 1 週間のウォッシュアウト期間を置いた。Visit E1 では、被験者の延長期間への組み入れの適格性を評価するとともに、非盲検下でのアバトロンボパグの投与を開始して、盲検下での投与から非盲検下での投与に変更した。全ての被験者及び治験担当医師に対し、コア試験の投与の盲検性は維持された。延長期間に移行した被験者には、非盲検下でアバトロンボパグの開始用量を投与した。開始用量は、コア試験の投与終了 Visit（Visit 22）までの治験薬の開始用量からの増量又は減量の回数に基づく最終用量レベルにより、音声ウェブ自動応答システムを介して盲検下で決定した。治療効果不十分のためコア試験を早期に中止し、延長期間に移行した被験者には、非盲検下でアバトロンボパグの開始用量 20 mg を 1 日 1 回投与した。本期中は、安全性に懸念がない限り、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量は許容されなかった。

維持期／併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（Visit E9～E31）

血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持するための最小用量を特定するため、アバトロンボパグの用量調整ガイドラインに従い、非盲検下でアバトロンボパグの用量を調整した。また、本期中は、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量ガイドラインに従い、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量が許容された。

本期では、被験者は 2 週間後（Visit E9）に来院し、その後は、アバトロンボパグの用量調整又は併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量の必要がない限り、毎月来院した。アバトロンボパグの用量調整又は併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量が行われた場合には、3 週間連続で毎週来院した。緊急で血小板数の調整やアバトロンボパグの用量調整が必要となった場合、又は別の理由で必要な場合には、治験担当医師の判断で規定外の来院が行われた。

用量漸減期（Visit E32～E35）

延長期間（総投与期間 2 年）を完了した被験者、又はいずれかの期間を早期に中止した被験者は、全てアバトロンボパグの用量漸減を行った。被験者は最大 4 回毎週来院してアバトロンボパグの用量が 10 mg に達するまでは 1 週間に 10 mg ずつ、次の 1 週間で 5 mg へ、更に 1 週間で 0 mg まで減量した。用量漸減期中は、治験担当医師の判断により、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の増量や追加を考慮することとした。治験薬の減量が完了した時点で、被験者はフォローアップ期へ移行した。

フォローアップ期（Visit E36～E39）

用量漸減期の最終投与後から 30 日間追跡調査を実施した。被験者は毎週来院し、フォローアップ期の最終日に最終評価を実施した。

治験薬の用量調整ガイドライン

血小板減少症が進行するリスクを最小化するため、血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持することを目標に治験薬の用量を調整した。

治験担当医師は各被験者の 2 週間ごとの血小板数に基づき用量調整を判断した（これは、多くの被験者では、アバトロンボパグ又はエルトロンボパグが血小板数に十分な効果を及ぼすのに約 10～14 日を要するためであった）。しかし、血小板数が 50×10^9/L 未満又は 250×10^9/L 超の被験者については、用量調整を毎週実施することを可とした。

治験薬の用量調整ガイドラインは、以下の臨床状況を例外として、遵守することとした。

- 直近で救済処置を受け、血小板数が増加することが予想された場合（治験薬の増量が不適切になるため）
- 救済処置の結果として血小板数が増加したものの、この血小板数の増加が一過性であり減少することが予想された場合（治験薬の減量が不適切になるため）
- 血小板数の増加（すなわち 250×10^9/L 超）により治験薬の投与を中止した場合、治験担当医師は、血小板数の増加を引き起こした用量と同じ用量を使用しなくてもよいこととした（血小板数の大きな変動を避けるため）。
- 血小板数が 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下で治験担当医師が併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬を減量したい場合、治験薬の用量を調整できることとした。

コア試験では、開始用量（アバトロンボパグ 20 mg、エルトロンボパグ 50 mg）から最大 2 段階の増量又は減量の用量調整が可能であった。被験者が a) コア試験の併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（Visit 8～13）、又は b) 延長期間の維持期／併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（Visit E9～E31）にある場合、開始用量から 2 段階減量した後、血小板数が 3 週連続で 250×10^9/L 超であれば、適宜、併用する特発性血小板減少性紫斑病治験薬を減量することとした。若しくは、試験を中止することとした。

盲検性を維持するため、コア試験でエルトロンボパグの最大用量（75 mg）又は最小用量（25 mg）に達した被験者では、プラセボによる用量調整を行った。

延長期間でのアバトロンボパグの用量調整は、延長期間の治験薬の用量調整ガイドラインで定めたとおり、非盲検下でアバトロンボパグが投与された以外は、コア試験での用量調整と同じであった。

治験薬の投与中止

コア試験及び延長期間でいずれも、安全性上の理由又は以下の理由により、治験担当医師の判断で治験薬の投与を中止できることとした。

- 治療効果不十分の場合（以下に定義する）：
  1） 最大用量を投与しても 3 週間を超える期間で血小板数が 30×10^9/L 未満
  2） 3 回超の救済処置が必要、又は 3 週間を超える期間で継続的な救済処置が必要（コア試験のみ）
- 最小用量で 3 週間を超える期間投与しても血小板数が過度の反応（250×10^9/L 超）を示し、かつ併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬が減量できない場合
- 本試験で提供されたエルトロンボパグ以外の特発性血小板減少性紫斑病の治療薬又は治療法で治療された場合。例：ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、脾臓摘出術、及びトロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）
- 空腹時ガストリン 17 が基準値上限の 5 倍超に増加した場合
- 他に明らかな病因がなく、2 回連続で空腹時ガストリン 17 が基準値上限の 2.5 倍超に増加し、かつ内視鏡検査の実施について適切に判断できる専門家への照会を被験者が拒否した場合
- 内視鏡検査と生検による評価で胃萎縮を有すると判断された場合

併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量ガイドライン

試験への組み入れ時に、特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用していた被験者は、併用薬を減量し、最終的に中止できることとした。併用薬の減量又は投与中止は、コア試験の併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（Visit 8～13）及び延長期間の維持期／併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量期（Visit E9～E31）でのみ実施できた。

併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量は、治験担当医師の判断で、被験者の血小板数が 150×10^9/L 超にある場合のみ実施できることとした。これは、アバトロンボパグの減量に代わるものであり、アバトロンボパグの用量を減少せずに、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬を減量した。血小板数の過度の安全でない減少を回避するため、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量は制御された方法で行った。併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量ガイドラインの詳細を以下に示す。

- 併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量は 14 日に 1 回とし、それ以上の頻度で実施してはならない。
- 被験者が 2 種類以上の特発性血小板減少性紫斑病治療薬を併用している場合、1 時点で減量するのは 1 種類のみとする。
- 2 つ目の特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量を開始する前に、1 つ目の併用薬の使用を中止することが望ましい。ただし、低用量ステロイドを継続することが被験者にベネフィットがあると治験担当医師が判断する場合を除く。

併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の減量の各ステップは、既に減量して低用量が投与されていない限り、元の用量の 25%～50%を超えてはならない。

許容された併用薬・併用療法

特発性血小板減少性紫斑病治療薬として許容された併用療法を以下に示す。

- 副腎皮質ステロイド又はアザチオプリンは、ランダム化前 4 週間は安定した用量が投与されていなければならないこととした。
- ミコフェノール酸モフェチル又はダナゾールは、ランダム化前 12 週間以上は、安定した用量が投与されていなければならなかった。
- シクロスポリン A は P 糖蛋白質（P-gp）阻害薬であることから、医学的に必要と判断されない限り使用を避けることとした。使用する場合は、ランダム化前 12 週間以上安定した用量が投与されなければならなかった。

試験中に血小板数の増加がみられた場合、治験担当医師の判断で、アスピリン、他のサリチル酸類、又は承認済みのアデノシン 2 リン酸受容体拮抗薬（例：クロピドグレル、プラスグレル）の使用が許容された。

プロトンポンプ阻害薬又はヒスタミン H_2 受容体拮抗薬が投与されている被験者では、ランダム化前の 6 週間以上で安定した用量が投与されるか、又はランダム化の少なくとも 2 週間前に投与が終了していなければならない。

アバトロンボパグは P-gp の基質及び阻害薬であることから、医学的に必要と判断されない限り、中等度又は強い P-gp 阻害薬との同時投与は避けることとした。アバトロンボパグを P-gp の基質である薬剤と併用した場合、毒性の臨床徴候やこれらの併用薬の血中レベル（可能な場合）を評価した。

エルトロンボパグは organic anion transporting polypeptide1B1（OATP1B1）の阻害薬であることから、OATP1B1 の基質である薬剤（例：ロスバスタチン）と併用した場合、過剰な曝露を示唆する徴候及び症状を注意深くモニターするとともに、これら薬剤の減量も考慮することとした。

エルトロンボパグの吸収は、多価カチオン（例：鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレニウム、亜鉛）により顕著に減少する。したがって、制酸薬、乳製品及び無機栄養

補助食品等の多価カチオンを含む医薬品又は製品の摂取 4 時間以内に、エルトロンボパグを投与しないこととした。

救済処置

各被験者の臨床評価に基づき、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、救済処置を行うことが可能であった。血小板数を緊急に増加させる必要がある以下のような状況で、救済処置の使用を検討することとした。

- 生命を脅かす血小板減少症（例：血小板数が 10×10^9/L 未満）
- 潜在的な出血を示唆する臨床の徴候又は症状（例：湿性紫斑病）
- 大量出血

救済処置は以下のように定義した：

- 特発性血小板減少性紫斑病治療薬又は血小板減少症の治療薬の追加［例：副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンの静注療法、抗 D 免疫グロブリン療法、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ダナゾール、ジアフェニルスルホン、シクロスポリン A（P-gp 阻害薬であることから、医学的に必要と判断され、適切な他の選択肢がない場合以外は使用を避けるべきである）、血小板輸血］
- ベースラインで併用している特発性血小板減少性紫斑病治療薬の増量

トロンボポエチン作動薬は救済処置として使用不可とした。

併用禁止薬・併用禁止療法

治験薬の初回投与前 7 日以内の血小板輸血、投与期間中の抗線維素溶解薬（アプロチニン、トラネキサム酸、及びアミノカプロン酸）、遺伝子組換え活性化第 VII 因子製剤、ヘパリン、ワルファリン、新鮮凍結血漿、クリオ製剤、及びアスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン又は糖蛋白質 IIb/IIIa 阻害薬（例：tirofiban）による抗血小板療法を禁止した。ただし、アスピリン、他のサリチル酸類、又はアデノシン 2 リン酸受容体拮抗薬は、血小板数が増加し被験者に血栓塞栓症の懸念があると、治験担当医師が判断した場合のみ、短期間の使用が許容された。アスピリン以外の非ステロイド性抗炎症薬は、1 ヵ月に 7 日を超える使用を禁止した。

本試験で提供されたエルトロンボパグ以外の特発性血小板減少性紫斑病の治療薬又は治療法は、ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、脾臓摘出術、トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）を含め、これらの治療による長期的影響、その安全性プロファイル、及び有効性の結果に与える潜在的な影響を考慮し、治験薬投与期間中の使用を禁止した。また、これらの治療を必要とした被験者は試験を中止した。

本試験は、被験者の限定的な組み入れ後に中止したことから、結果は要約報告書に示した。

2.7.6.24.2.4 対象

診断及び主な選択基準

(1) コア試験

- 年齢が 18 歳以上の男女
- 米国血液学会／英国血液学基準協会ガイドラインに基づき慢性特発性血小板減少性紫斑病と診断され（12 ヵ月以上前）、かつ血小板数の 2 回の測定値の平均値が 30×10^9/L 未満の者（35×10^9/L を 1 回も超えないこと）。また、末梢血塗抹標本から特発性血小板減少性紫斑病の診断が裏づけられ、血小板減少症の他の病因のエビデンス（例：偽性血小板減少症、骨髄線維症）が認められないこと。身体所見から、血小板減少症の病因として特発性血小板減少性紫斑病以外の疾患が示唆されないこと
- 過去に 1 種類以上の特発性血小板減少性紫斑病の治療法で治療を受けた者（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド、及びリツキシマブを含むが、これらに限定されない）
- 過去に受けた特発性血小板減少性紫斑病の治療に当初反応を示した者（血小板数が 50×10^9/L 超）、又は 3 年以内に骨髄検査を受け、その結果が特発性血小板減少性紫斑病に一致し、骨髄異形成症候群や血小板減少症の他の病因が否定された者
- プロトロンビン時間／国際標準比及び活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値の 80%～120%の範囲内にあり、凝固亢進状態の病歴がない者
- 全血球数が基準範囲内にある者（白血球分画が、特発性血小板減少性紫斑病以外の血液学的疾患を示さない）。以下は例外として許容した。
  1） ヘモグロビン：貧血が特発性血小板減少性紫斑病（出血過多）によるものであることが明確である場合、ヘモグロビン値が 10 g/dL（100 g/L）～基準値下限までの範囲内にある被験者は選択基準に適合とした。
  2） 好中球絶対数：1500/μL（1.5×10^9/L）以上（白血球又は好中球絶対数の増加が副腎皮質ステロイド療法による場合は可とした）

(2) 延長期間

- ランダム化期間で 6 ヵ月間の治験薬投与を完了した者、又は
- 治療効果不十分のためコア試験を早期に中止した者（「治験薬の投与中止」を参照）
- ランダム化期間への参加中に安全性や忍容性に重大な懸念がなかったと治験担当医師が判断した者

2.7.6.24.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ錠

対照薬：エルトロンボパグ錠

投与量・投与方法

（1） 試験薬：アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg（可変用量）を経口投与した。
（2） 対照薬：エルトロンボパグ 25、50 又は 75 mg（可変用量）を経口投与した。

投与期間：

- コア試験（ランダム化期間）：26 週間
- 延長期間：104 週間（2 年間）

2.7.6.24.2.6 評価方法

(1) 有効性

コア試験：

- 各 Visit での血小板数を測定して有効性を評価した。
- 併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬を記録し、救済処置の実施について評価した。
- 世界保健機関（WHO）出血スケールを用いて、出血イベントの発現及び重症度を評価した。

延長期間：

- 血小板数、併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬、及び出血イベントの発現と重症度を測定することにより有効性を評価した。

(2) 薬物動態

特発性血小板減少性紫斑病患者でのアバトロンボパグの薬物動態を明らかにし、その薬物動態に有意かつ臨床的に意味のある影響を与える可能性がある共変量を探索するため、コア試験でのみ、母集団薬物動態解析を実施した。モデルで予測した薬物動態パラメータは、吸収速度定数、見かけのクリアランス、及び見かけの分布容積であった。算出した曝露量パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）であった。

全ての被験者から薬物動態評価のための血液検体を採取した。重篤な有害事象又は予測できない重度の有害事象の発現時点と回復時点で、可能であれば、薬物動態解析と血小板数測定のため血液検体を採取した。

(3) 薬力学

コア試験でのみ、治験実施医療機関の検査施設で測定された血小板数を用いて、アバトロンボパグに対する血小板数の反応を評価した。

(4) 薬物動態／薬力学（PK/PD）

コア試験でのみ、アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係を明らかにし、特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用など、PK/PD 関係に有意かつ臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性がある共変量を探索するために、母集団 PK/PD 解析を行った。モデルで推定した PK/PD パラメータは、血小板前駆体の 0 次産生速度、血小板前駆体の 1 次成熟速度、及び血小板前駆体の産生量増加に関係するアバトロンボパグ血漿中濃度に対する比例定数であった。

(5)　ファーマコゲノミクス

コア試験では、DNA 血液検体のファーマコゲノミクスとして、DNA 検体を用いて被験者の治療効果に遺伝子変異がどのように影響するかを調べた。また、本試験の主要及び副次評価項目の結果に関連する遺伝子座を明らかにするため、ゲノムワイド関連解析又は全ゲノム若しくは全エクソーム・シーケンシングを実施した。

被験者の吸収、分布、代謝及び排泄、並びに有害事象の発現に対する遺伝子変異の役割を調べるため、追加の同意が得られた被験者の DNA 検体を用いた。アバトロンボパグの曝露量のばらつき及び有害事象について、一塩基多型と薬物動態、安全性又は薬力学データの相関関係から評価した。

(6)　安全性

コア試験

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・血液凝固検査・血液生化学検査・空腹時血清総ガストリン・尿検査の定期モニタリング、心電図検査、バイタルサインの定期測定及び身体所見により安全性を評価した。胃に対する安全性を評価するため、空腹時ガストリン 17、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II 及びヘリコバクター・ピロリ酵素標識免疫吸着測定法免疫グロブリン G 血清検査を含む、探索的な胃バイオマーカー検査を実施した。また、追加の同意が得られた被験者では、骨髄生検を実施して、骨髄線維症の有無及びレチクリン線維の形成を評価した。さらに、特定の実施医療機関でのみ、フローサイトメトリー・マーカー（P-セレクチン及びインテグリン IIbβ3）を用いて血小板機能を測定した。

胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）の全データは、その解釈のため胃バイオマーカー専門審査委員会がレビューを行い、胃の追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。さらに、コア試験の Week 4（Visit 7）で任意の評価として、また Week 26（Visit 22／投与終了時）で非盲検延長期間への移行要件として、内視鏡検査による評価を実施した。内視鏡検査による評価は、主治医及び内視鏡医が臨床的に可能と判断した場合にのみ行うこととした（すなわち、被験者に出血の過剰なリスクがないこと。血小板数が 50×10^9/L 超である場合にのみ、内視鏡検査の実施が求められた）。

本試験では、注目すべき有害事象として、血栓・塞栓イベント、新生物イベント、出血イベント（WHO Grade 3 及び 4）、血小板減少症の再発、胃萎縮イベント、臨床的に重要な肝機能検査値異常及び骨髄病理イベントを設定した。胃萎縮イベントは全て重篤な有害事象としてデータを収集した。

安全性をモニターするためデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。DSMB は非盲検下で全ての重篤な有害事象のレビューを担当した。

延長期間

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・血液凝固検査・血液生化学検査・空腹時血清総ガストリン・尿検査の定期モニタリング、心電図検査、バイタルサインの定期測定及び身体所見により安全性を評価した。胃に対する安全性を評価するため、空腹時ガストリン 17、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II 及びヘリコバクター・ピロリ酵素標識免疫吸着測定法免疫グロブリン G 血清検査を含む、探索的な胃バイオマーカー検査を実施した。また、出血イベントの発現及び重症度についてもモニターした。さらに、追加の同意が得られた被験者では、骨髄生検を実施して、骨髄線維症の有無及びレチクリン線維の形成を評価した。

全ての被験者について、Visit E19 及び Visit E31 で内視鏡検査を実施した。コア試験と同様に、内視鏡検査による評価は主治医又は内視鏡医が臨床的に可能と判断した場合にのみ行うこととした（すなわち、被験者に出血の過剰なリスクがないこと。血小板数が 50×10^9/L 超である場合にのみ、内視鏡検査の実施が求められた）。

安全性をモニターするため DSMB を設置した。DSMB は非盲検下で全ての重篤な有害事象のレビューを担当した。胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）の全データは、その解釈のため、胃バイオマーカー専門審査委員会がレビューを行い、胃の追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。

血液学的検査

血液学的検査が必要な場合、2 つの血液検体を採取し、1 つは中央検査機関用、もう 1 つは実施医療機関用とした。実施医療機関での血液学的検査の結果は治験担当医師に直接送付され、被験者の試験への組み入れ、治験薬及び併用する特発性血小板減少性紫斑病治療薬の用量調整並びに臨床評価に使用された。

実施医療機関からは、血小板数のデータのみを収集し、症例報告書（解析用）に記入した。他の全ての血液学的検査パラメータ（血小板数を除く）は中央検査機関からデータを収集し、解析用にデータベース化した。

骨髄の評価及び内視鏡検査

骨髄生検及び内視鏡検査は安全性評価項目として計画したが、試験期間が短縮されたため実施しなかった。

その他

（1） Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

36 項目から成り、健康に関連する生活の質の包括的な尺度で、8 つの概念［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康、及び活力］をカバーする。

（2） Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication Version 1.4

14 項目から成り、患者の治療満足度を評価する信頼性のある確実な尺度であり、4 つの観点（副作用、有効性、利便性及び全般的満足度）でスコア化する。

（3） European Quality of Life-5 Dimensions

2 つのパートから成り、1 つ目のパートは生活の質の包括的な尺度で、現在の健康状態を 5 つの観点（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）で複数選択肢から選択する。2 つ目のパートは視覚的なアナログスケールであり、レスポンダーは現在の健康状態を「考えられる最悪の健康状態」(0)から「考えられる最良の健康状態」(100)の間で評価するよう求められた。

（4） 医療経済効果

各 Visit で必要に応じて医療経済パラメータを収集した。医療資源の利用（入院、救急処置、医師の診察、在宅医療を含む)、欠勤日数及び社会活動の停止について、いずれも症例報告書により情報を収集した。

2.7.6.24.2.7　目標被験者数

本試験では 350 名についてスクリーニングを実施し、286 名をランダム割付けした後、258 名について評価を実施する計画とした。

設定根拠

目標被験者数は、有効性の主要評価項目である血小板数の持続的反応の割合のエルトロンボパグ群に対するアバトロンボパグ群の非劣性マージンを 15%に固定し、正規分布近似検定（有意水準：片側 α=0.025）に基づき算出した。

エルトロンボパグについての公開情報及び特発性血小板減少性紫斑病患者集団でのアバトロンボパグの過去の臨床試験データから、血小板数の持続的反応の割合はエルトロンボパグで 40%、アバトロンボパグで 45%と予測した。本仮定下で、血小板数の持続的反応の割合の非劣性マージンを 15%として、最大の解析対象集団（FAS）を対象としてアバトロンボパグがエルトロンボパグに劣ることを約 92%の検出力で否定できるよう、被験者総数として 286 名（エルトロンボパグ及びアバトロンボパグ各群で約 143 名）をランダム化することとした。被験者の 90%で評価が可能であると仮定すると、治験実施計画書に適合した解析対象集団（Per Protocol Set）は約 258 名と予測される。血小板数の持続的反応の割合の非劣性マージンを 15%として、Per Protocol Set の 258 名の評価可能な集団では、約 90%の検出力でアバトロンボパグがエルトロンボパグに劣ることを否定できると予測された。

また、被験者総数を 286 名としたとき、Day 8 での血小板数の反応の割合についてエルトロンボパグ群の 45%とアバトロンボパグ群の 86%の群間差の Fisher の正確確率検定（有意水準 : 両側 0.05%）による検出力は 99%超であった。

延長期間では、目標被験者数は設定しなかった。延長期間の全ての組み入れ基準に合致し、試験に参加の意思がありかつ可能な被験者を延長期間に組み入れることとした。

2.7.6.24.2.8　解析方法

本試験は、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に中止され、その時点までに 24 名がランダム化され、23 名に治験薬が投与されていた。試験の中止に伴い、統計解析計画書を変更し、安全性の結果に焦点を当て、有効性については限定的な要約に留めることとした。

連続変数の記述統計量として、平均値、標準偏差（SD）、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合により要約した。また、データの解釈が容易になるよう、適宜、グラフを用いた。

(1)　解析対象集団

コア試験

FAS：全てのランダム割付けされた被験者集団

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が実施された全ての被験者集団

延長期間

Modified Full Analysis Set（mFAS）: 治験薬が投与され、有効性評価を 1 回以上実施するため、1 つ以上の血小板数が得られた全ての被験者集団

安全性解析対象集団：（コア試験又は延長期間で）アバトロンボパグが 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者集団

(2)　有効性

全ての有効性解析データの要約には、解析対象集団として、コア試験では FAS を、延長期間では mFAS をそれぞれ用いた。

コア試験では、記述統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を用いて、FAS の血小板数データを Visit 及び群別に要約した。延長期間では、記述統計量（平均値、SD、中央値、最小値及び最大値）を用いて、mFAS のアバトロンボパグが投与された被験者の血小板数データを Visit 別に要約した。

また、血小板数を 10×10^9/L 未満 vs. 10×10^9/L 以上、及び 400×10^9/L 未満 vs. 400×10^9/L 以上に分類し、コア試験では FAS を対象として、各分類の被験者数とその割合を Visit 及び群別に要約し、延長期間では mFAS を対象として、アバトロンボパグが投与された被験者について、各分類の被験者数とその割合を Visit 別に要約した。全ての血小板数の要約は、実施医療機関による測定結果に基づき、被験者別一覧に示した。

コア試験では、FAS を対象として、ランダム化後に慢性特発性血小板減少性紫斑病に伴う出血イベント（挫傷及び点状出血を含む）を発現した被験者数とその割合を、群別及び WHO 出血 Grade の最悪値別に要約した。延長期間では、mFAS を対象として、延長期間に組み入れ後に慢性特発性血小板減少性紫斑病に伴う出血イベント（挫傷及び点状出血を含む）を発現した

被験者数とその割合を、WHO 出血 Grade の最悪値別に要約した。出血イベントは被験者別一覧に示した。

(3)　安全性

全ての安全性解析は、コア試験の安全性解析対象集団又は延長期間の安全性解析対象集団について実施した。安全性データは群別に示し、投与された群で要約した。Treatment-emergent adverse events（以下、有害事象）、treatment-emergent serious adverse events（以下、重篤な有害事象）、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12 誘導心電図の結果、胃バイオマーカー、骨髄の評価、内視鏡検査の結果及び注目すべき有害事象により安全性を評価した。

(4)　中間解析

コア試験では、有効性の中間解析は計画しなかったため、α の消費及び多重性の調整は必要なかった。しかし、蓄積された安全性データをモニタリングするため、独立 DSMB を設置した。DSMB による安全性の中間解析は独立した統計学者が実施し、社外の DSMB が管理した。試験の盲検性及び完全性を維持するため、DSMB 及び独立した統計学者のみが非盲検下で暫定の安全性データにアクセスできることとし、そのことを確実にする手順を定めた。

2.7.6.24.2.9　試験実施期間

2012 年 3 月～2013 年 9 月

2.7.6.24.2.10 試験実施国

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、米国及び英国

2.7.6.24.3　結果

2.7.6.24.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

本試験は、2012 年 3 月 26 日～2013 年 9 月 [redacted] 日に世界の 72 の実施医療機関で実施された。本試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中止が決定され、それまでに被験者 24 名がランダム化されていた。被験者の組み入れが非常に困難であったため、治験依頼者は、慎重な検討を行った後に試験の中止を判断した。

被験者の内訳及び試験の主な中止理由を表 2.7.6.24-1（コア試験）及び表 2.7.6.24-2（延長期間）に示す。

計 54 名の被験者がスクリーニングされ、このうち 31 名がスクリーニングで脱落し、24 名を試験に組み入れた。スクリーニングで脱落した 1 名は誤ってアバトロンボパグ群にランダム割付けされたが、治験薬は投与されず、スクリーニングから脱落した被験者と試験に組み入れた被験者の両方でカウントした。このため、24 名を FAS に、23 名をコア試験の安全性解析対象集団に含めた。スクリーニングで脱落した 31 名の脱落理由は、組み入れ基準への不適合が 22 名（40.7%）、同意の撤回が 1 名（1.9%）及び他の理由が 8 名（14.8%）であった。

コア試験の安全性解析対象集団に含めた計 23 名（誤ってランダム化された 1 名を除く、エルトロンボパグ群 11 名及びアバトロンボパグ群 12 名）に治験薬が 1 回以上投与された。アバトロンボパグ群の 1 名（8.3%）がコア試験を完了し、他の全ての被験者はコア試験を中止した。治験依頼者による試験の中止以外の、被験者全体で最も多くみられた中止理由は治療効果不十分であった。治療効果不十分による中止例は、エルトロンボパグ群［5 名（45.5%）］に比べてアバトロンボパグ群［1 名（8.3%）］で顕著に少なかった。アバトロンボパグ群の 1 名（8.3%）（被験者識別コード：[redacted]）は、悪心、嘔吐、頭部不快感、頭痛及び不眠症の有害事象のため中止した。他の全ての被験者（エルトロンボパグ群 6 名、アバトロンボパグ群 9 名）は、治験依頼者による試験の中止のためコア試験を中止した。

表 2.7.6.24-1　コア試験の被験者の内訳及び試験の主な中止理由（コア試験の安全性解析対象集団）

	Eltrombopag	Avatrombopag
Randomized, n	11	12
Not Treated, n	0	0
Treated, n (%)	11 (100)	12 (100)
Completed Core Study, n (%)	0	1 (8.3)
Discontinued from Core Study, n (%)	11 (100)	11 (91.7)
Primary Reason for Discontinuation [a], n (%)		
Adverse Event [b]	0	1 (8.3)
Lost to Follow-up	0	0
Subject Choice	0	0
Inadequate Therapeutic Effect	5 (45.5)	1 (8.3)
Withdrawal of Consent	0	0
Pregnancy	0	0
Study Terminated by Sponsor	6 (54.5)	9 (75.0)
Other	0	0

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
AE=adverse event; CRF=case report form; n=number of subjects.
a) As reported on the Subject Disposition (Core Study) CRF.
b) Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.1.1.2

延長期間に移行した 6 名にアバトロンボパグが 1 回以上投与された（表 2.7.6.24-2）。これら 6 名はいずれも治療効果不十分のためコア試験を早期に中止した後、延長期間に移行した被験者であった。これら 6 名のうち 5 名はコア試験でエルトロンボパグが、1 名はアバトロンボパグが投与されていた。延長期間で最も多かった中止理由は治験依頼者による試験の中止［4 名（66.7%）］で、他の理由は治療効果不十分及び有害事象が各 1 名（16.7%）であった。1 名（被験者識別コード：[redacted]）が不快感（医師記載名：全身の不快感）の有害事象のため中止した。本有害事象はエルトロンボパグが投与されていたコア試験中に発現し、被験者は治療効果不十分のためコア試験を中止し、延長期間に移行していた。

表 2.7.6.24-2　延長期間に移行した被験者の内訳及び試験の主な中止理由（延長期間の安全性解析対象集団）

	Avatrombopag (N=6)
Entered into open-label extension study phase, n	6
Not Treated, n	0
Treated, n (%)	6 (100)
Completed open-label extension study, n (%)	0
Discontinued from open-label extension study, n (%)	6 (100)
Primary Reason for Discontinuation [a], n (%)	
Adverse Event [b]	1 (16.7)
Lost to Follow-up	0
Subject Choice	0
Inadequate Therapeutic Effect	1 (16.7)
Withdrawal of Consent	0
Pregnancy	0
Study Terminated by Sponsor	4 (66.7)
Other	0

Percentages are based on the number of subjects entered the Extension Phase and treated in the relevant treatment group.
AE=adverse event; CRF=case report form; N and n=number of subjects.
a) As reported on the Subject Disposition (Extension Phase) CRF.
b) Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.1.1.3

2.7.6.24.3.2　人口統計学的及びその他の基準値の特性

コア試験の被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性の要約を表 2.7.6.24-3 に示す。

被験者の多くは女性［14 名（60.9%）］で、白人［19 名（82.6%）］であった。年齢の中央値（範囲）は、エルトロンボパグ群が 50.0（20～71）歳、アバトロンボパグ群が 55.0（19～88）歳であり、被験者全体では 52.0（19～88）歳であった。ベースラインの血小板数の中央値は、アバトロンボパグ群（8.50×10^9/L）の方がエルトロンボパグ群（15.00×10^9/L）に比べて低かった。その他の人口統計学的及び基準値の特性は両群で同様で、特に脾臓摘出の有無及びベースラインでの特発性血小板減少性紫斑病治療薬の併用割合は両群で同程度であった。

表 2.7.6.24-3　コア試験の被験者の人口統計学的及びその他の基準値の特性（コア試験の安全性解析対象集団）

Category	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=12)	Total (N=23)
Age (years) [a)]			
n	11	12	23
Mean (SD)	45.4 (20.09)	50.8 (23.04)	48.2 (21.36)
Median	50.0	55.0	52.0
Min, Max	20, 71	19, 88	19, 88
Age group, n (%)			
<65 years	8 (72.7)	9 (75.0)	17 (73.9)
≥65 years	3 (27.3)	3 (25.0)	6 (26.1)
Sex, n (%)			
Male	4 (36.4)	5 (41.7)	9 (39.1)
Female	7 (63.6)	7 (58.3)	14 (60.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic	0	2 (16.7)	2 (8.7)
Non-Hispanic	11 (100)	10 (83.3)	21 (91.3)
Race, n (%)			
White	8 (72.7)	11 (91.7)	19 (82.6)
Black or African American	2 (18.2)	0	2 (8.7)
Japanese	0	0	0
Chinese	0	0	0
Other Asian	0	1 (8.3)	1 (4.3)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	1 (9.1)	0	1 (4.3)
Weight (kg)			
n	10	11	21
Mean (SD)	81.82 (17.268)	77.34 (17.980)	79.47 (17.352)
Height (cm)			
n	10	11	21
Mean (SD)	171.47 (8.670)	170.10 (10.357)	170.75 (9.378)
BMI (kg/m^2)			
n	10	10	20
Mean (SD)	27.88 (5.991)	25.67 (4.023)	26.77 (5.095)
Baseline platelet count ($\times 10^9/L$)			
n	11	12	23
Mean (SD)	18.23 (7.789)	13.04 (9.375)	15.52 (8.862)
Median	15.00	8.50	13.00
Min, Max	9.0, 29.5	3.0, 27.5	3.0, 29.5
Baseline platelet count category, n (%)			
$\leq 15\times 10^9/L$	6 (54.5)	7 (58.3)	13 (56.5)
$>15\times 10^9/L$ to $<30\times 10^9/L$	5 (45.5)	5 (41.7)	10 (43.5)
Splenectomy status, n (%)			
Yes	4 (36.4)	4 (33.3)	8 (34.8)
No	7 (63.6)	8 (66.7)	15 (65.2)

表 2.7.6.24-3　コア試験の人口統計学的及びその他の基準値の特性（コア試験の安全性解析対象集団）（続き）

Category	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=12)	Total (N=23)
Use of concomitant ITP medication at baseline, n (%)			
Yes	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (13.0)
No	10 (90.9)	10 (83.3)	20 (87.0)

Percentages are based on the total number of subjects with nonmissing values in relevant treatment group.
BMI=body mass index; ITP=immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura; Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
a) Age is calculated at date of informed consent.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.1.2.1

特発性血小板減少性紫斑病の治療薬以外の前治療薬及び併用薬

前治療薬及び併用薬の使用は両群で同様であった。

特発性血小板減少性紫斑病の治療薬以外の前治療薬が、エルトロンボパグ群の 2 名（18.2%）及びアバトロンボパグ群の 2 名（16.7%）で使用された。2 名以上で使用された前治療薬は、「鎮痛薬」及び「全身使用のための抗ヒスタミン薬」に分類される治療薬のみであった。

コア試験中に、両群の被験者の大多数で特発性血小板減少性紫斑病治療薬以外の薬が 1 種類以上併用されていた（エルトロンボパグ群 90.9%、アバトロンボパグ群 91.7%）。最も多く使用されていた併用薬は、解剖治療化学（ATC）分類法で「消化管および代謝用薬」であった（エルトロンボパグ群 72.7%、アバトロンボパグ群 75.0%）。

コア試験及び延長期間を通して、アバトロンボパグが投与された被験者の 94.1%が特発性血小板減少性紫斑病治療薬以外の薬を 1 種類以上併用していた。最も多く使用された併用薬は、ATC 分類で「消化管および代謝用薬」であった（82.4%）。

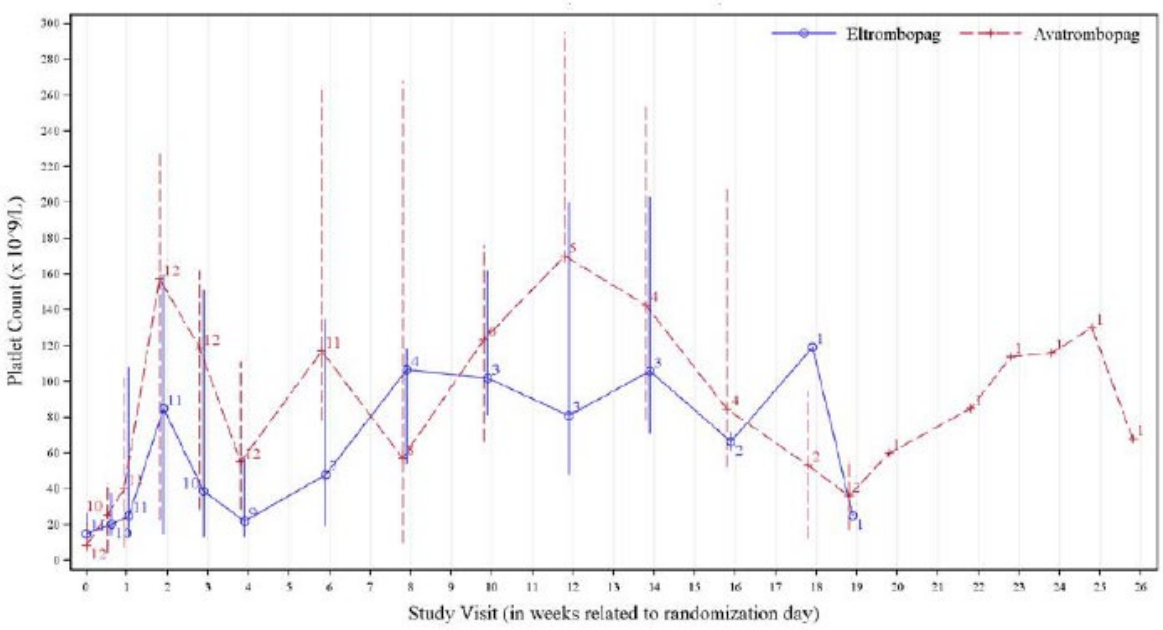
ベースライン時点で、エルトロンボパグ群の 1 名（9.1%）及びアバトロンボパグ群の 2 名（16.7%）が特発性血小板減少性紫斑病治療薬を使用していた（表 2.7.6.24-3）。

2.7.6.24.3.3　有効性

コア試験の 6 ヵ月の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値の Visit 及び群別推移を図 2.7.6.24-1 に示す。

アバトロンボパグ群では血小板数の中央値がエルトロンボパグ群より高い傾向を示したものの、被験者数が少なく明確な結論を得ることはできなかった。また、治験薬に反応しなかった被験者が治療効果不十分のためコア試験を早期に中止した事実による影響も考慮する必要がある。アバトロンボパグ群では治療効果不十分のため 1 名のみが早期中止したのに対し、エルトロンボパグ群では 5 名が早期中止しており、エルトロンボパグ群での影響が大きかった。

図 2.7.6.24-1　コア試験の 6 カ月の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値（Q1、Q3）の推移（コア試験の FAS）

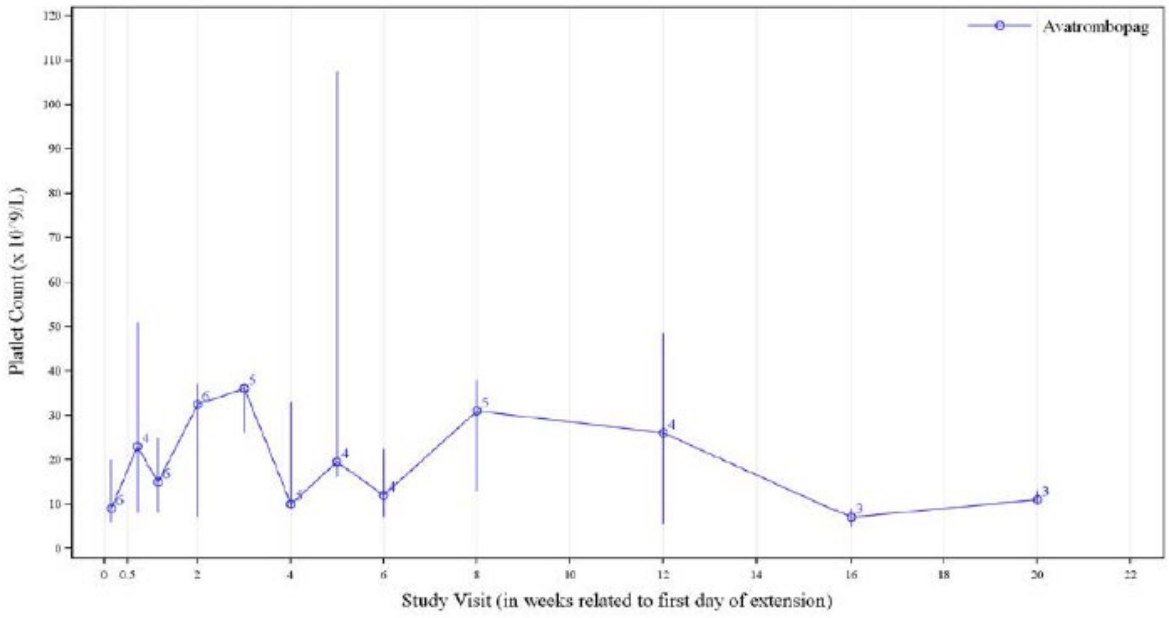


FAS=Full Analysis Set; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Figure 14.2.1.4

延長期間の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値の Visit（延長期間の初日からの週数）別推移を図 2.7.6.24-2 に示す。

延長期間の血小板数の中央値は低かった。なお、延長期間に移行した被験者 6 名全員が、治験薬の治療効果不十分のためコア試験を早期に中止していた（エルトロンボパグ群 5 名、アバトロンボパグ群 1 名）。

図 2.7.6.24-2　延長期間の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値（Q1、Q3）の推移（延長期間の mFAS）



mFAS=modified Full Analysis Set; Q1=first quartile; Q3=third quartile.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Figure 14.2.2.4

出血イベントを発現した被験者数及びその割合を、WHO の出血 Grade の最悪値別に表 2.7.6.24-4（コア試験）及び表 2.7.6.24-5（延長期間）に示す。

コア試験では、出血イベントがエルトロンボパグ群で 9 名、アバトロンボパグ群で 6 名に発現し、いずれも WHO Grade 1 又は 2 であった。また、延長期間では、5 名に出血イベントが発現し、いずれも WHO Grade 1 又は 2 であった。したがって、WHO Grade 3 又は 4 の臨床的に重大な出血イベントは発現しなかった。

表 2.7.6.24-4　コア試験中の出血イベントの要約（コア試験の FAS）

	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=13)
Incidence of bleeding events by WHO bleeding scale [a], n (%)		
Grade 1	5 (45.5)	2 (15.4)
Grade 2	4 (36.4)	4 (30.8)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
FAS=Full Analysis Set; N and n=number of subjects; WHO=World Health Organization.

a) Subjects with multiple bleeding events are only counted once in the highest grade category.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.2.3

表 2.7.6.24-5　延長期間の出血イベントの要約（延長期間の mFAS）

	Avatrombopag (N=6)
Incidence of bleeding events by WHO bleeding scale [a], n (%)	
Grade 1	1 (16.7)
Grade 2	4 (66.7)
Grade 3	0
Grade 4	0

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
mFAS=modified Full Analysis Set; N and n=number of subjects; WHO=World Health Organization.
a) Subjects with multiple bleeding events are only counted once in the highest grade category.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.2.4

2.7.6.24.3.4　安全性

2.7.6.24.3.4.1　曝露量

治験薬の累積曝露状況を表 2.7.6.24-6（コア試験）及び表 2.7.6.24-7（コア試験及び延長期間）にそれぞれ要約した。

コア試験では、計 23 名（エルトロンボパグ群 11 名、アバトロンボパグ群 12 名）に治験薬が 1 回以上投与された。累積曝露期間の中央値はエルトロンボパグ群で 6.86 週間、アバトロンボパグ群で 13.07 週間であり、累積曝露期間はアバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群に比べて顕著に長かった。これは、エルトロンボパグ群では治療効果不十分のためコア試験を早期に中止した被験者［5/11 名（45.5%）］がアバトロンボパグ群［1/12 名（8.3%）］に比べ多かったことによるものであった。

コア試験に参加していた 2 名の被験者（被験者識別コード：[redacted] 及び [redacted]）は、予定より長い期間（最長 35 週間）、非盲検下でアバトロンボパグが投与された。これは、これらの被験者に対する治験終了戦略を立てていたためであった。試験の中止を治験依頼者から通知された後、安全性上の理由から治験担当医師は被験者に対し盲検性を解除することが許容され、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に音声ウェブ自動応答システムにより両被験者に対する盲検性が解除された。コア試験に参加していた 1 名の被験者（被験者識別コード：[redacted]）は、試験中止の時点で開鍵が行われたにもかかわらず、盲検下の治験薬投与が継続された。本被験者はエルトロンボパグ群にランダム割付けされ、約 8 ヵ月間盲検下で治験薬が投与された。

表 2.7.6.24-6　コア試験での累積曝露状況（コア試験の安全性解析対象集団）

Extent of Exposure	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=12)
Any exposure [a], n (%)	11 (100)	12 (100)
≥6 weeks	7 (63.6)	10 (83.3)
≥18 weeks	3 (27.3)	3 (25.0)
≥26 weeks	1 (9.1)	3 (25.0)
≥30 weeks	1 (9.1)	2 (16.7)
Duration of exposure [b] (weeks)		
n	11	12
Mean (SD)	10.51 (10.066)	15.63 (11.432)
Median	6.86	13.07
Min, Max	1.6, 34.0	2.9, 35.4
Number of subject-week [c]	116	188

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
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-day=summation over all subjects exposure durations.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.1.1

コア試験と延長期間の併合期間では、17 名にアバトロンボパグが 1 回以上投与された（表 2.7.6.24-7）（12 名はコア試験+延長期間、5 名は延長期間のみ）。大多数の被験者（82.4%）では、曝露期間は 6 週間以上であった。アバトロンボパグが投与された被験者の累積曝露期間の中央値は 13.14 週間であった。コア試験でのアバトロンボパグの曝露期間はコア試験及び延長期間併合での曝露期間と同程度であった。これは、コア試験に参加していた 2 名の被験者（被験者識別コード：[redacted] 及び [redacted]）で、治験終了戦略を立てる間に非盲検で治験薬投与が継続（最長 35 週間）されたためであった。

表 2.7.6.24-7　コア試験及び延長期間での累積曝露状況（延長期間の安全性解析対象集団）

Extent of Exposure	Avatrombopag (N=17)
Any exposure [a], n (%)	17 (100)
≥6 weeks	14 (82.4)
≥18 weeks	6 (35.3)
≥26 weeks	4 (23.5)
≥32 weeks	2 (11.8)
≥122 weeks	0
≥126 weeks	0
Duration of exposure [b] (weeks)	
n	17
Mean (SD)	16.35 (11.037)
Median	13.14
Min, Max	1.0, 35.4
Number of subject-week [c]	278

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
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 avatronbopag + 1.

c) Number of subject-day=summation over all subjects exposure durations.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.1.3

2.7.6.24.3.4.2　有害事象

2.7.6.24.3.4.2.1　有害事象の概要

コア試験で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.24-8 に示す。

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、いずれもエルトロンボパグ群とアバトロンボパグ群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は全体として低く、アバトロンボパグ群でのみ認められた。その理由として、アバトロンボパグ群全体の曝露量が大きかったことが考えられる。

コア試験及び延長期間を通して、アバトロンボパグが投与された被験者での有害事象の概要を表 2.7.6.24-9 に示す。

表 2.7.6.24-8　コア試験中に発現した有害事象の概要（コア試験の安全性解析対象集団）

Category	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
TEAEs	11 (100)	11 (91.7)
Treatment-related TEAEs [a)]	8 (72.7)	9 (75.0)
TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4	3 (27.3)	3 (25.0)
Serious TEAEs	0	2 (16.7)
Deaths	0	0
Other SAEs	0	2 (16.7)
Life threatening	0	1 (8.3)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	0	2 (16.7)
Persistent or significant disability or incapacity	0	0
Congenital anomaly/birth defect	0	0
Important medical events	0	0
TEAEs leading to study drug dose adjustment	3 (27.3)	5 (41.7)
TEAEs leading to study drug withdrawal	1 (9.1)	1 (8.3)
TEAEs leading to study drug dose increase	3 (27.3)	0
TEAEs leading to study drug dose reduction	0	2 (16.7)
TEAEs leading to study drug dose interruption	0	3 (25.0)

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).
For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.
AE=adverse event; CTCAE=Common Toxicity Criteria for Adverse Event; N and n=number of subjects; 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 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.1

表 2.7.6.24-9　コア試験及び延長期間中に発現した有害事象の概要（延長期間の安全性解析対象集団）

Category	Avatrombopag (N=17) n (%)
TEAEs	16 (94.1)
Treatment-related TEAEs [a)]	12 (70.6)
TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4	5 (29.4)
Serious TEAEs	4 (23.5)
Deaths	0
Other SAEs	4 (23.5)
Life threatening	1 (5.9)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	3 (17.6)
Persistent or significant disability or incapacity	0
Congenital anomaly/birth defect	0
Important medical events	1 (5.9)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	5 (29.4)
TEAEs leading to study drug withdrawal	1 (5.9)
TEAEs leading to study drug dose increase	0
TEAEs leading to study drug dose reduction	2 (11.8)
TEAEs leading to study drug dose interruption	3 (17.6)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.
For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.
AE=adverse event; CTCAE=Common Toxicity Criteria for Adverse Event; N and n=number of subjects; 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 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.5

2.7.6.24.3.4.2.2　よくみられた有害事象

コア試験で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 2 名以上の被験者に発現）を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.24-10 に、全ての有害事象を表 2.7.6.24-16 に示す。

エルトロンボパグ群及びアバトロンボパグ群で最もよくみられた有害事象（SOC）は「胃腸障害」（エルトロンボパグ群 72.7%、アバトロンボパグ群 75.0%）で、このうち両群で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は下痢及び悪心であった。

よくみられた有害事象（いずれかの群で 20%以上の被験者に発現）の要約を、アバトロンボパグ群で発現割合の高い順に表 2.7.6.24-11 に示す。

アバトロンボパグ群で最もよくみられた有害事象は、浮動性めまい、頭痛、不眠症、筋骨格痛及び悪心で、各 3 名（25.0%）に発現した。エルトロンボパグ群で最もよくみられた有害事象は疲労［5 名（45.5%）］、次いで頭痛、下痢及び鼻咽頭炎［各 3 名（27.3%）］であった。よ

くみられた有害事象についての最も顕著な群間の違いは、疲労の発現割合がエルトロンボパグ群（45.5%）の方がアバトロンボパグ群（8.3%）より高かったこと、及び筋骨格痛の発現割合がアバトロンボパグ群 (25.0%) の方がエルトロンボパグ群 (0%) より高かったことであった。

表 2.7.6.24-10 コア試験中にいずれかの群で 2 名以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別、コア試験の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
Subjects with any TEAE	11 (100)	11 (91.7)
胃腸障害	8 (72.7)	9 (75.0)
下痢	3 (27.3)	2 (16.7)
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	2 (16.7)
悪心	2 (18.2)	3 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	1 (8.3)
疲労	5 (45.5)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	5 (45.5)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	2 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)	1 (8.3)
挫傷	2 (18.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3)	3 (25.0)
関節痛	2 (18.2)	1 (8.3)
筋骨格痛	0	3 (25.0)
筋肉痛	0	2 (16.7)
神経系障害	3 (27.3)	4 (33.3)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
頭痛	3 (27.3)	3 (25.0)
錯感覚	0	2 (16.7)
精神障害	2 (18.2)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
生殖系および乳房障害	2 (18.2)	1 (8.3)
月経過多	2 (18.2)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (45.5)	2 (16.7)
咳嗽	2 (18.2)	1 (8.3)
鼻出血	2 (18.2)	0

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).

Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA ver. 16.0

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.24-11　コア試験中にいずれかの群で 20%以上の被験者に発現した有害事象（アバトロンボパグ群で発現割合が高い順、コア試験の安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
Subjects with any TEAE	11 (100)	11 (91.7)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
頭痛	3 (27.3)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
筋骨格痛	0	3 (25.0)
悪心	2 (18.2)	3 (25.0)
下痢	3 (27.3)	2 (16.7)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	2 (16.7)
疲労	5 (45.5)	1 (8.3)

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).
Subjects with 2 or more AEs in the same preferred term are counted only once for that preferred term.
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.2.2

コア試験及び延長期間を通してアバトロンボパグが投与された被験者でよくみられた有害事象（2 名以上の被験者に発現）を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.24-12 に、全ての有害事象を表 2.7.6.24-17 に示す。

アバトロンボパグが投与された被験者で最もよくみられた有害事象（SOC）は「胃腸障害」（70.6%）であった。コア試験及び延長期間を通してアバトロンボパグが投与された被験者でよくみられた有害事象（20%以上の被験者に発現）の要約を、発現割合の高い順に表 2.7.6.24-13 に示す。

最もよくみられた有害事象は疲労及び頭痛［各 5 名（29.4%）］、次いで浮動性めまい、不眠症及び鼻咽頭炎［各 4 名（23.5%）］であった。

表 2.7.6.24-12　コア試験及び延長期間中に 2 名以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別、延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=17) n (%)
Subjects with any TEAE	16 (94.1)
胃腸障害	12 (70.6)
腹部不快感	3 (17.6)
下痢	2 (11.8)
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)
悪心	3 (17.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4)
疲労	5 (29.4)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)
鼻咽頭炎	4 (23.5)
上気道感染	2 (11.8)
臨床検査	4 (23.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	6 (35.3)
関節痛	2 (11.8)
筋骨格痛	3 (17.6)
筋肉痛	3 (17.6)
四肢痛	3 (17.6)
神経系障害	6 (35.3)
浮動性めまい	4 (23.5)
頭痛	5 (29.4)
錯感覚	2 (11.8)
精神障害	4 (23.5)
不眠症	4 (23.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)
そう痒症	2 (11.8)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.

Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA ver. 16.0

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.6.1

表 2.7.6.24-13　コア試験及び延長期間中に 20%以上の被験者に発現した有害事象（発現割合が高い順、延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Avatrombopag (N=17) n (%)
Subjects with any TEAE	16 (94.1)
疲労	5 (29.4)
頭痛	5 (29.4)
浮動性めまい	4 (23.5)
不眠症	4 (23.5)
鼻咽頭炎	4 (23.5)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.
Subjects with 2 or more AEs in the same preferred term are counted only once for that preferred term.
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.6.2

2.7.6.24.3.4.2.3　有害事象の分析

全体として、コア試験中の重度の有害事象の発現割合はエルトロンボパグ群とアバトロンボパグ群で同程度であった。コア試験及び延長期間中の重度の有害事象の発現割合は、コア試験と一貫していた。

コア試験中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.24-18 に、コア試験及び延長期間中に発現した治験薬との因果関係が否定できない有害事象を表 2.7.6.24-19 に示す。

コア試験中の「胃腸障害」（SOC）について、治験担当医師により治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（58.3%）の方がエルトロンボパグ群（18.2%）に比べて高かった。その他の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、いずれも両群で同程度であった。コア試験及び延長期間中の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、コア試験と一貫していた。

2.7.6.24.3.4.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験薬投与中の死亡、重篤な有害事象、及び治験薬の変更に至った有害事象の概要を表 2.7.6.24-8（コア試験）及び表 2.7.6.24-9（コア試験及び延長期間）に示す。また、コア試験で発現した重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.24-14 に示す。

コア試験では、アバトロンボパグ群の 2 名（16.7%）に重篤な有害事象が発現した。1 名（被験者識別コード：[redacted]）は、モラクセラ性気管支炎、気胸及び慢性閉塞性肺疾患を発現した。治験担当医師はこれらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断し、いずれの事象も回復した。別の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）は、アバトロンボパグの投与中、特発性血小

板減少性紫斑病に対し脾臓摘出術が実施された後に、特発性血小板減少性紫斑病、門脈血栓症及び化膿性血栓静脈炎を発現した。これは、治験実施計画書 8.3.3 項（治療又は評価からの被験者の除外）に対する治験実施計画書違反と考えられた。本事象のため治験薬を減量した。治験担当医師は、特発性血小板減少性紫斑病は治験薬と関連なしと判断したものの、門脈血栓症及び化膿性血栓静脈炎については治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）と判断した。

両被験者は、コア試験中に盲検が解除され、これらの事象の発現時点ではアバトロンボパグが非盲検下で投与されていた。治験依頼者が試験の中止を通知した後、安全性上の理由から治験担当医師は盲検性を解除することが許容され、両被験者に対する盲検性は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に音声ウェブ自動応答システムにより解除されていた。

コア試験及び延長期間中に発現した重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.24-15 に示す。

延長期間中に 2 名の被験者に重篤な有害事象が発現した。両被験者とも、コア試験ではエルトロンボパグが投与されていた。1 名（被験者識別コード：[redacted]）は、慢性リンパ性白血病を発現し、治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した。本事象は試験終了時点で未回復であった。別の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）はインフルエンザを発現した。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、回復した。

1 名の被験者（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬非投与下の重篤な有害事象として、延長期間でアバトロンボパグの最終投与の 31 日後に、骨髄レチクリン線維症を発現した。本事象は、治験担当医師により治験薬と多分関連あり（probably related）と判断され、試験終了時点で軽快であった。また、別の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬非投与下の重篤な有害事象として、ランダム化前に薬物過敏症（静注用免疫グロブリンに対するアレルギー反応）が発現した。本被験者は、本事象に対する処置が行われた結果、ランダム化前に回復した。

コア試験では、2 名に治験薬投与の中止に至った有害事象が発現した。エルトロンボパグ群の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）（9.1%）は、コア試験中に不快感の有害事象を発現した。本被験者は、治療効果不十分のためコア試験を中止し、治験実施計画書に従い延長期間に移行した。その後、アバトロンボパグが投与されていた延長期間中に、コア試験中に発現した不快感の有害事象のため試験を中止した。アバトロンボパグ群の 1 名（被験者識別コード：[redacted]）（8.3%）は、悪心、嘔吐、頭部不快感、頭痛及び不眠症の有害事象を発現し、コア試験中に治験薬の投与を中止した。延長期間では、その他に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

注目すべき有害事象として、コア試験ではアバトロンボパグ群の 1 名（8.3%）が脾臓摘出後に門脈血栓症の血栓・塞栓イベントを発現した。コア試験及び延長期間併合では、更に 1 名（5.9%）に慢性リンパ性白血病の新生物イベント及び骨髄病理イベントが発現した。延長期間

でのアバトロンボパグの最終投与の 31 日後に、治験薬非投与下での重篤な注目すべき有害事象である、骨髄レチクリン線維症が発現し、当該事象について上記の重篤な有害事象の項に記載した。その他の重要な有害事象又は注目すべき事象は発現しなかった。

表 2.7.6.24-14 コア試験中に発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別、コア試験の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
Subjects with any TEAE	0	2 (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (8.3)
肝胆道系障害	0	1 (8.3)
門脈血栓症	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (16.7)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (8.3)
化膿性血栓静脈炎	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (8.3)
気胸	0	1 (8.3)

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).

Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).

MedDRA ver. 16.0

AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.

Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.3.1

表 2.7.6.24-15 コア試験及び延長期間中に発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別、延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=17) n (%)
Subjects with any TEAE	4 (23.5)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
門脈血栓症	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	3 (17.6)
モラクセラ性気管支炎	1 (5.9)
インフルエンザ	1 (5.9)
化膿性血栓静脈炎	1 (5.9)
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）	1 (5.9)
慢性リンパ性白血病	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)
慢性閉塞性肺疾患	1 (5.9)
気胸	1 (5.9)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.
Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.3.3

2.7.6.24.3.4.4 臨床検査値

(1) 臨床検査パラメータの推移

全体として、臨床検査値の平均値に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。

個々の被験者の変化：ベースラインからのシフト

全体のシフト解析の結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のパラメータに臨床的に懸念されるシフトは認められなかった。シフトのパターンは両群で同様であった。

顕著な臨床検査値異常

顕著な臨床検査値異常として、リン以外はベースラインから Grade 2 以上への増加、リンについてはベースラインから Grade 3 以上への増加を示したベースライン後の値と定義した。顕著な臨床検査値異常について、両群間で顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.24.3.4.5　バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関連する観察結果

(1)　バイタルサイン

コア試験及び延長期間で、いずれの被験者のバイタルサインにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

(2)　心電図

コア試験及び延長期間で、いずれの被験者の心電図パラメータにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

(3)　安全性に関連する他の観察結果

胃バイオマーカーの推移に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.24.4　結論

- 本試験は、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、アバトロンボパグ経口投与の有効性と安全性をエルトロンボパグと比較評価する第 3 相試験であったが、被験者の組み入れが非常に困難であったため早期に中止した。組み入れた被験者数が少なかったため、安全性と有効性について明確な結論を得ることはできなかった。
- 限定的なデータではあるものの、エルトロンボパグとアバトロンボパグの安全性プロファイルは同様と考えられた。重篤な有害事象の発現は、アバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群に比べて多かった（それぞれ 4 名、0 名）が、本試験でのアバトロンボパグの曝露期間がエルトロンボパグに比べて長かったことがその原因の一つとして考えられた。
- アバトロンボパグが投与された被験者でよくみられた有害事象は、疲労、頭痛、浮動性めまい、不眠症、及び鼻咽頭炎であった。
- 本試験では 1 件の血栓・塞栓イベントが発現した。これは、アバトロンボパグが投与された被験者で脾臓摘出後に門脈血栓症が発現したものであった。

表 2.7.6.24-16 コア試験中に発現したすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
有害事象発現被験者数	11 (100)	11 (91.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (8.3)
眼障害	0	3 (25.0)
眼の異常感	0	1 (8.3)
眼の障害	0	1 (8.3)
眼刺激	0	1 (8.3)
眼部腫脹	0	1 (8.3)
胃腸障害	8 (72.7)	9 (75.0)
腹部不快感	1 (9.1)	1 (8.3)
腹痛	0	1 (8.3)
上腹部痛	1 (9.1)	1 (8.3)
便秘	0	1 (8.3)
下痢	3 (27.3)	2 (16.7)
消化不良	1 (9.1)	0
鼓腸	1 (9.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	2 (16.7)
舌痛	1 (9.1)	1 (8.3)
痔核	0	1 (8.3)
口腔内潰瘍形成	1 (9.1)	0
悪心	2 (18.2)	3 (25.0)
口腔粘膜水疱形成	1 (9.1)	0
直腸出血	1 (9.1)	0
口内炎	1 (9.1)	0
歯痛	1 (9.1)	0
嘔吐	1 (9.1)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	1 (8.3)
無力症	1 (9.1)	0
不快感	1 (9.1)	0
疲労	5 (45.5)	1 (8.3)
末梢性浮腫	1 (9.1)	0
発熱	1 (9.1)	0
肝胆道系障害	0	1 (8.3)
門脈血栓症	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	5 (45.5)	4 (33.3)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (8.3)
胃腸炎	1 (9.1)	0
インフルエンザ	1 (9.1)	0
鼻咽頭炎	3 (27.3)	2 (16.7)
口腔カンジダ症	0	1 (8.3)
化膿性血栓静脈炎	0	1 (8.3)
上気道感染	0	1 (8.3)

表 2.7.6.24-16　コア試験中に発現したすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)	1 (8.3)
軟骨損傷	1 (9.1)	0
挫傷	2 (18.2)	0
転倒	1 (9.1)	0
裂傷	0	1 (8.3)
臨床検査	3 (27.3)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (8.3)
心電図異常	1 (9.1)	0
リンパ球数増加	1 (9.1)	0
血小板数増加	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	1 (9.1)	2 (16.7)
食欲減退	0	1 (8.3)
低リン酸血症	1 (9.1)	0
鉄欠乏	0	1 (8.3)
ビタミン D 欠乏	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3)	3 (25.0)
関節痛	2 (18.2)	1 (8.3)
四肢不快感	0	1 (8.3)
筋骨格系胸痛	1 (9.1)	0
筋骨格痛	0	3 (25.0)
筋肉痛	0	2 (16.7)
骨壊死	1 (9.1)	0
四肢痛	0	1 (8.3)
神経系障害	3 (27.3)	4 (33.3)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
味覚異常	0	1 (8.3)
頭部不快感	0	1 (8.3)
頭痛	3 (27.3)	3 (25.0)
感覚鈍麻	0	1 (8.3)
錯感覚	0	2 (16.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (8.3)
精神障害	2 (18.2)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
睡眠障害	1 (9.1)	0
生殖系および乳房障害	2 (18.2)	1 (8.3)
月経困難症	0	1 (8.3)
月経過多	2 (18.2)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (45.5)	2 (16.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (8.3)
咳嗽	2 (18.2)	1 (8.3)
鼻出血	2 (18.2)	0
喀血	1 (9.1)	0
口腔咽頭痛	1 (9.1)	0
胸膜炎	1 (9.1)	0

表 2.7.6.24-16　コア試験中に発現したすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
気胸	0	1 (8.3)
鼻漏	1 (9.1)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	1 (8.3)
ざ瘡	1 (9.1)	0
血性水疱	1 (9.1)	0
そう痒症	0	1 (8.3)
皮膚出血	1 (9.1)	0
血管障害	1 (9.1)	0
レイノー現象	1 (9.1)	0

MedDRA ver. 16.0
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.24-17 コア試験及び延長期間中に発現したすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=17) n (%)
有害事象発現被験者数	16 (94.1)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)
耳および迷路障害	1 (5.9)
耳痛	1 (5.9)
眼障害	4 (23.5)
眼の異常感	1 (5.9)
眼の障害	1 (5.9)
眼刺激	1 (5.9)
眼そう痒症	1 (5.9)
眼部腫脹	1 (5.9)
胃腸障害	12 (70.6)
腹部不快感	3 (17.6)
腹痛	1 (5.9)
上腹部痛	1 (5.9)
便秘	1 (5.9)
下痢	2 (11.8)
胃腸出血	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)
舌痛	1 (5.9)
痔核	1 (5.9)
悪心	3 (17.6)
口腔粘膜水疱形成	1 (5.9)
舌腫脹	1 (5.9)
嘔吐	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4)
疲労	5 (29.4)
末梢性浮腫	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
門脈血栓症	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)
モラクセラ性気管支炎	1 (5.9)
蜂巣炎	1 (5.9)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.9)
インフルエンザ	1 (5.9)
鼻咽頭炎	4 (23.5)
口腔カンジダ症	1 (5.9)
化膿性血栓静脈炎	1 (5.9)
上気道感染	2 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6)
挫傷	1 (5.9)
裂傷	1 (5.9)
肉離れ	1 (5.9)
引っかき傷	1 (5.9)

表 2.7.6.24-17　コア試験及び延長期間中に発現したすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=17) n (%)
臨床検査	4 (23.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)
血小板数増加	1 (5.9)
体重増加	1 (5.9)
代謝および栄養障害	2 (11.8)
食欲減退	1 (5.9)
鉄欠乏	1 (5.9)
ビタミン D 欠乏	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (35.3)
関節痛	2 (11.8)
四肢不快感	1 (5.9)
筋痙縮	1 (5.9)
筋骨格痛	3 (17.6)
筋肉痛	3 (17.6)
四肢痛	3 (17.6)
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）	1 (5.9)
慢性リンパ性白血病	1 (5.9)
神経系障害	6 (35.3)
浮動性めまい	4 (23.5)
味覚異常	1 (5.9)
頭部不快感	1 (5.9)
頭痛	5 (29.4)
感覚鈍麻	1 (5.9)
錯感覚	2 (11.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (5.9)
精神障害	4 (23.5)
不眠症	4 (23.5)
生殖系および乳房障害	2 (11.8)
月経困難症	1 (5.9)
月経過多	1 (5.9)
乳頭痛	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (5.9)
咳嗽	1 (5.9)
鼻閉	1 (5.9)
口腔咽頭痛	1 (5.9)
気胸	1 (5.9)
鼻漏	1 (5.9)

表 2.7.6.24-17　コア試験及び延長期間中に発現したすべての有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=17) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)
脱毛症	1 (5.9)
寝汗	1 (5.9)
丘疹	1 (5.9)
そう痒症	2 (11.8)
そう痒性皮疹	1 (5.9)

MedDRA ver. 16.0
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.6.1

表 2.7.6.24-18 コア試験中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	8 (72.7)	9 (75.0)
眼障害	0	2 (16.7)
眼の異常感	0	1 (8.3)
眼刺激	0	1 (8.3)
眼部腫脹	0	1 (8.3)
胃腸障害	2 (18.2)	7 (58.3)
腹部不快感	1 (9.1)	0
上腹部痛	1 (9.1)	1 (8.3)
下痢	2 (18.2)	1 (8.3)
鼓腸	1 (9.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	1 (8.3)
舌痛	1 (9.1)	1 (8.3)
痔核	0	1 (8.3)
悪心	1 (9.1)	3 (25.0)
嘔吐	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	0
不快感	1 (9.1)	0
疲労	2 (18.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (8.3)
門脈血栓症	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (8.3)
化膿性血栓静脈炎	0	1 (8.3)
臨床検査	2 (18.2)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (8.3)
リンパ球数増加	1 (9.1)	0
血小板数増加	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	0	1 (8.3)
食欲減退	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (16.7)
四肢不快感	0	1 (8.3)
筋骨格痛	0	1 (8.3)
筋肉痛	0	2 (16.7)
神経系障害	3 (27.3)	3 (25.0)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
味覚異常	0	1 (8.3)
頭部不快感	0	1 (8.3)
頭痛	1 (9.1)	3 (25.0)
錯感覚	0	1 (8.3)
精神障害	1 (9.1)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	0
胸膜炎	1 (9.1)	0

表 2.7.6.24-18　コア試験中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	0
ざ瘡	1 (9.1)	0

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA ver. 16.0
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.3

表 2.7.6.24-19 コア試験及び延長期間中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=17) n (%)
治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数	12 (70.6)
耳および迷路障害	1 (5.9)
耳痛	1 (5.9)
眼障害	3 (17.6)
眼の異常感	1 (5.9)
眼刺激	1 (5.9)
眼そう痒症	1 (5.9)
眼部腫脹	1 (5.9)
胃腸障害	8 (47.1)
腹部不快感	1 (5.9)
上腹部痛	1 (5.9)
下痢	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	1 (5.9)
舌痛	1 (5.9)
痔核	1 (5.9)
悪心	3 (17.6)
舌腫脹	1 (5.9)
嘔吐	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
門脈血栓症	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)
化膿性血栓静脈炎	1 (5.9)
臨床検査	3 (17.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)
血小板数増加	1 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (5.9)
食欲減退	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6)
関節痛	1 (5.9)
四肢不快感	1 (5.9)
筋骨格痛	1 (5.9)
筋肉痛	2 (11.8)
四肢痛	1 (5.9)
神経系障害	5 (29.4)
浮動性めまい	4 (23.5)
味覚異常	1 (5.9)
頭部不快感	1 (5.9)
頭痛	5 (29.4)
錯感覚	1 (5.9)
精神障害	3 (17.6)
不眠症	3 (17.6)
生殖系および乳房障害	1 (5.9)
乳頭痛	1 (5.9)

表 2.7.6.24-19　コア試験及び延長期間中に発現した治験薬との因果関係を否定できない有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（延長期間の安全性解析対象集団）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=17) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)
脱毛症	1 (5.9)
そう痒症	1 (5.9)
そう痒性皮疹	1 (5.9)

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA ver. 16.0
Source: Module 5.3.5.4-5, Study 305 CSR, Table 14.3.2.7