本製造販売承認事項一部変更承認申請では，生物薬剤学試験及び関連する分析法は[2.5-2 項]「生物薬剤学に関する概括評価」を参照することとした。

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，臨床薬理試験は[2.5-3 項]「臨床薬理に関する概括評価」を参照することとした。

# 目次

目次 ..... 2
表一覧 ..... 2
略号一覧 ..... 3
1 背景及び概観 ..... 5
2 個々の試験結果の要約 ..... 5
3 全試験を通しての結果の比較と解析 ..... 5
3.1 試験対象集団 ..... 5
3.2 全有効性試験の結果の比較検討 ..... 5
3.3 部分集団における結果の比較 ..... 5
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 ..... 5
5 効果の持続，耐薬性 ..... 5
6 付録 ..... 6

# 表一覧

Table 6-1 E1202 試験の概要 ..... 6
Table 6-2 有効性の主な評価項目及び解析方法（E1202 試験） ..... 7
Table 6-3 血液学的奏効の判定基準（E1202 試験） ..... 7

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| AA | aplastic anemia | 再生不良性貧血 |
| AE | adverse event | 有害事象 |
| ALG | antilymphocyte globulin | 抗リンパ球グロブリン |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| APS | antiphospholipid antibody syndrome | 抗リン脂質抗体症候群 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ATG | anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン |
| AUC | area under the drug plasma concentration-time curve | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUCtau | area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| CCDS | company core data sheet | 企業中核データシート |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLss/F | apparent systemic clearance at steady state | 定常状態における見かけの全身クリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CRP | c-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| CsA | ciclosporin | シクロスポリン |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse event | 有害事象共通用語規準 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| DBIL | direct bilirubin | 直接ビリルビン |
| DILI | drug induced liver injury | 薬剤性肝障害 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FISH | fluorescence in situ hybridization | 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| G-CSF | granulocyte colony-stimulating factor | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| GVHD | graft versus host disease | 移植片対宿主病 |
| h-ATG | horse anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン |
| HLA | human leukocyte antigen | ヒト白血球抗原 |
| ITP | idiopathic thrombocytopenic purpura | 特発性血小板減少性紫斑病 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 |
| LFT | liver function test | 肝機能検査 |
| MDS | myelodysplastic syndrome | 骨髄異形成症候群 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| NA | not applicable | 該当なし |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NIH | National Institute of Health | 米国国立衛生研究所 |

| 略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| NR | no response | 無効 |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| PAS | pharmacokinetics analysis set | 薬物動態解析対象集団 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態（学） |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PRR | Proportional Reporting Ratio | ― |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula | Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| r-ATG | rabbit anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン |
| RBC | red blood cell | 赤血球 |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| RR | reference range | 基準範囲 |
| SAA | severe aplastic anemia | 重症再生不良性貧血 |
| SAE | serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TBIL | total bilirubin | 総ビリルビン |
| Tmax | time to reach the maximum drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| TPO | thrombopoietin | トロンボポエチン |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyl transferase | ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ |
| ULN | upper limit normal | 基準値上限 |
| UNK | unknown | 不明 |
| WBC | white blood cell | 白血球 |
| γ-GT | gamma-glutamyl transferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，臨床データパッケージに含まれる試験は免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CETB115G2201 試験，以下 G2201 試験）のみであり，本書の有効性評価に関する内容は「2.5 臨床に関する概括評価」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」と重複するため，これらの文書を参照することとした。また，ベネフィット・リスク評価に用いた日本人成人 AA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（CETB115E1202 試験，以下 E1202 試験）の概要及び有効性の評価方法を本書の付録に示した。

# 1 背景及び概観

[2.5-1 項]「製品開発の根拠」及び[2.5-4.1 項]「有効性評価の計画」参照

# 2 個々の試験結果の要約

[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

# 3 全試験を通しての結果の比較と解析

## 3.1 試験対象集団

[2.5-4.2.1 項]「試験対象集団」及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 3.2 全有効性試験の結果の比較検討

[2.5-4.2.2 項]「有効性の結果」及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 3.3 部分集団における結果の比較

[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

# 4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

[2.5-1.2.2.2 項]「試験デザインの設定根拠」及び[2.5-6.4 項]「ベネフィット・リスク評価」参照

# 5 効果の持続，耐薬性

[2.5-4.3 項]「長期投与時の有効性及び耐薬性」参照

# 6　付録

**Table 6-1　E1202 試験の概要**

| | |
|---|---|
| 課題名 | 中等症以上の未治療日本人再生不良性貧血患者を対象として，抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン（anti-thymocyte globulin，ATG）／シクロスポリン（ciclosporin，CsA）併用下におけるエルトロンボパグの有効性及び安全性を検討する非対照，非盲検，第 II/III 相試験 |
| 目的 | **主要目的：**<br>r-ATG / CsA 療法の治療開始 6 ヵ月時点（26 週）の奏効率に対する ETB115 の上乗せ効果を評価する。<br>**副次目的：**<br>• r-ATG / CsA 療法の有効性及び安全性に対する ETB115 の影響を評価する。<br>• ETB115 の PK を検討する。<br>• その他（血漿中トロンボポエチン値を評価する。） |
| 試験方法 | r-ATG / CsA 療法の開始を 1 日目として，15 日目（± 3 日）に 75 mg/日（本試験における最大用量）で ETB115 の投与を開始し，血小板数に応じて 2 週間ごとに 25 mg/日ずつ減量することとした（最低用量は 12.5 mg/日）。治療開始 6 ヵ月時点（26 週）で効果判定を行い，「No Response（NR）」と判断された場合には ETB115 の投与を中止した。NR 以外であった被験者は，治験担当医師により ETB115 の継続投与が必要と判断された場合は Extension パートに移行し，その後も ETB115 を継続投与できることとした。投与期間は本効能の承認取得時までとした。 |
| 目標被験者数 | 10 名 |
| 主要な組入れ基準 | **主要な選択基準：**<br>• 18 歳以上，原則 70 歳以下の患者<br>• 中等症以上の AA と診断された日本人 AA 患者［厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）に従う］<br>• r-ATG / CsA 療法が必要であると判断された患者<br>**主要な除外基準：**<br>• 先天性 AA（Fanconi 貧血，先天性角化不全症等）の患者<br>• HLA 一致同胞ドナーがいる患者，又は過去に造血幹細胞移植を受けた患者。ただし，造血幹細胞移植の適応とならない患者，又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可とした。<br>• 過去に r-ATG，h-ATG，及び抗リンパ球グロブリンをベースとした治療を受けた患者，又は AA の治療を目的とした副腎皮質ステロイドの大量投与を受けた患者<br>• r-ATG 治療開始日の 6 ヵ月以内に CsA の投与を受けた患者<br>• 染色体異常がある患者（検出は，7 番染色体異常は FISH 法，それ以外は G バンド分染法で実施）<br>• PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者（フローサイトメトリー法で実施） |
| 用法・用量及び投与期間 | • ETB115：初回投与量は 75 mg として，1 日 1 回経口投与し，血小板数に応じて 2 週間ごとに用量調節した。投与期間は固定せず，治験実施計画書に規定した中止基準に合致するまで投与を継続できることとした。<br>• r-ATG 及び CsA：各添付文書に従って投与することとした。投与期間は，r-ATG は 5 日間，CsA は少なくとも 26 週まで投与することとし（休薬は可能），治験担当医師により投与継続が必要と判断された場合は，26 週以降も投与を継続できることとした。 |

**Table 6-2　有効性の主な評価項目及び解析方法（E1202 試験）**

| 評価項目 | 解析方法 |
|---|---|
| **主要評価項目** | |
| 治療 6 ヵ月（26 週）時点の奏効率 | 奏効（CR 又は PR）の基準を満たした被験者の割合とその 95%CI を算出した。 |
| **主な副次評価項目** | |
| 治療 14 週時点の奏効率，治療 14 週又は 26 週時点の CR 率及び PR 率 | 奏効，CR，又は PR の基準を満たした被験者の割合とその 95%CI を算出した。 |
| 150 試験の基準に基づく CR 率 | NIH 150 試験の CR 基準を満たした被験者の割合とその 95%CI を算出した。 |
| 効果発現までの期間 | 少なくとも 1 回 CR 又は PR が認められた被験者において，CR 又は PR が得られるまでの期間について，要約統計量を算出した。 |
| 効果持続期間 | 少なくとも 1 回 CR 又は PR が認められた被験者において，効果発現から再発（CR 又は PR の基準に合致しなくなった場合）又は効果が評価された最後の日までの期間について要約統計量を算出した。 |
| 輸血量が減少した被験者の割合及び輸血非依存となった被験者の割合 | 輸血の種類ごとに輸血量が減少した被験者（輸血非依存となった被験者を含む）の割合を算出した。また，輸血の種類ごとに輸血非依存となった被験者の割合を算出した。 |

**Table 6-3　血液学的奏効の判定基準（E1202 試験）**

| | 重症／最重症 | 中等症／やや重症 |
|---|---|---|
| NR<br>(No response) | 悪化又は重症／最重症のまま | 悪化／以下の基準を満たさない |
| PR<br>(Partial response) | 輸血（血小板及び赤血球）非依存，かつ重症の基準ではない | 輸血非依存［ベースライン時に輸血（血小板，赤血球）依存の場合］<br>又は少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化<br>又はベースライン値に比べて<br>ヘモグロビン値 > 3 g/dL 上昇（ベースライン値 < 6 g/dL の場合），又は<br>好中球数 > 500/μL 上昇（ベースライン値 < 500/μL の場合），又は<br>血小板数 > 20000/μL 上昇（ベースライン値 < 20000/μL の場合） |
| CR<br>(Complete response) | ヘモグロビン値 ≥ 12 g/dL（女性）／13 g/dL（男性），かつ<br>好中球数 ≥ 1500/μL，かつ<br>血小板数 ≥ 150000/μL | |

血液学的検査値は血小板輸血，赤血球輸血，G-CSF の影響がない状態で評価した。

ベースライン時の血小板数：Day 1 とその直近の計 2 回で測定された血小板数の平均値。血小板輸血後 6 日以内の測定値は除くこととしたが，すべての測定値が血小板輸血後 6 日以内の場合は，Day 1 投与前の最も低い血小板数をベースライン時の血小板数とした。
ベースライン時のヘモグロビン値：Day 1 に測定された値。Day 1 の赤血球輸血施行前のヘモグロビン値がない場合，Day 1 の直近の最も低い値をベースライン時のヘモグロビン値とした。

ベースライン時の血小板輸血依存：Day 1 投与前 4 週間に血小板輸血を 1 回以上受けた場合
ベースライン時の赤血球輸血依存：Day 1 投与前 8 週間に赤血球輸血を 1 回以上受けた場合

ベースライン以降の血小板輸血非依存：ベースライン以降 4 週間以上，血小板輸血を受けなかった場合
ベースライン以降の赤血球輸血非依存：ベースライン以降 8 週間以上，赤血球輸血を受けなかった場合

# 目次

目次 ..... 2
表一覧 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 4
1 医薬品への曝露 ..... 5
2 有害事象 ..... 5
3 臨床検査値の評価 ..... 5
4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ..... 5
5 特別な患者集団及び状況下における安全性 ..... 5
6 市販後データ ..... 5
7 付録 ..... 6

# 表一覧

Table 7-1 ETB115 の曝露状況（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set） ..... 6
Table 7-2 G2201 試験の日本人小児で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set） ..... 6
Table 7-3 ETB115 との関連ありと判断された有害事象（G2201 試験日本人小児，Safety Set） ..... 7
Table 7-4 発現時期別の有害事象（G2201 試験日本人小児，Safety Set） ..... 8
Table 7-5 重篤な有害事象一覧（G2201 試験日本人小児，Safety Set） ..... 12
Table 7-6 臨床的に注目すべき有害事象（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set） ..... 12
Table 7-7 肝機能障害の発現状況（G2201 試験日本人小児，Safety Set） ..... 12
Table 7-8 肝機能関連の臨床検査値異常（G2201 試験日本人小児，Safety Set） ..... 14
Table 7-9 急性腎障害の発現状況（G2201 試験日本人小児，Safety Set） ..... 14
Table 7-10 臨床的に注目すべき有害事象の定義（G2201 試験） ..... 15

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| AA | aplastic anemia | 再生不良性貧血 |
| AE | adverse event | 有害事象 |
| ALG | antilymphocyte globulin | 抗リンパ球グロブリン |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| APS | antiphospholipid antibody syndrome | 抗リン脂質抗体症候群 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ATG | anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン |
| AUC | area under the drug plasma concentration-time curve | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUCtau | area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| CCDS | company core data sheet | 企業中核データシート |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLss/F | apparent systemic clearance at steady state | 定常状態における見かけの全身クリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CRP | c-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| CsA | ciclosporin | シクロスポリン |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse event | 有害事象共通用語規準 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| DBIL | direct bilirubin | 直接ビリルビン |
| DILI | drug induced liver injury | 薬剤性肝障害 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FISH | fluorescence in situ hybridization | 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| G-CSF | granulocyte colony-stimulating factor | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| GVHD | graft versus host disease | 移植片対宿主病 |
| h-ATG | horse anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン |
| HLA | human leukocyte antigen | ヒト白血球抗原 |
| HLT | high level term | 高位用語 |
| ITP | idiopathic thrombocytopenic purpura | 特発性血小板減少性紫斑病 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 |
| LFT | liver function test | 肝機能検査 |
| MDS | myelodysplastic syndrome | 骨髄異形成症候群 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| NA | not applicable | 該当なし |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |

| 略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| NIH | National Institute of Health | 米国国立衛生研究所 |
| NR | no response | 無効 |
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| PAS | pharmacokinetics analysis set | 薬物動態解析対象集団 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態（学） |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PRR | Proportional Reporting Ratio | ― |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula | Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| r-ATG | rabbit anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン |
| RBC | red blood cell | 赤血球 |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| RR | reference range | 基準範囲 |
| SAA | severe aplastic anemia | 重症再生不良性貧血 |
| SAE | serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SMQ | standardised MedDRA queries | MedDRA 標準検索式 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TBIL | total bilirubin | 総ビリルビン |
| Tmax | time to reach the maximum drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| TPO | thrombopoietin | トロンボポエチン |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyl transferase | ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ |
| ULN | upper limit normal | 基準値上限 |
| UNK | unknown | 不明 |
| WBC | white blood cell | 白血球 |
| γ-GT | gamma-glutamyl transferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |

## 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 治験治療 | エルトロンボパグ　オラミン（ETB115），抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（r-ATG），及びシクロスポリン（CsA）による治療 |

本製造販売承認事項一部変更承認申請では，臨床データパッケージに含まれる試験は免疫抑制療法で未治療の SAA 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CETB115G2201 試験，以下 G2201 試験）のみであり，本書の安全性評価に関する内容は「2.5 臨床に関する概括評価」及び「2.7.6 個々の試験のまとめ」と重複するため，これらの文書を参照することとした。また，ベネフィット・リスク評価に用いた日本人成人 AA 患者を対象とした国内第 II/III 相試験（CETB115E1202 試験，以下 E1202 試験）を含む，日本人の主な安全性データを本書の付録に示した。

## 1　医薬品への曝露

[2.5-5.2 項]「医薬品への曝露」及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 2　有害事象

[2.5-5.3 項]「有害事象」，[2.5-5.4 項]「器官別又は症候群別有害事象の解析」，及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 3　臨床検査値の評価

[2.5-5.5 項]「臨床検査値の評価」及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

[2.5-5.6 項]「バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目」及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 5　特別な患者集団及び状況下における安全性

[2.5-5.9 項]「その他の安全性」及び[2.7.6-4.2.1 項]「G2201 試験（評価資料）」参照

## 6　市販後データ

[2.5-5.8 項]「市販後データ」参照

# 7　付録

## Table 7-1　ETB115 の曝露状況（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set）

| | G2201 (<18 years, Japanese) N=5 | E1202 (≥18 years, Japanese) * N=10 |
|---|---|---|
| Total number of subjects receiving eltrombopag -n (%) | 5 (100) | 10 (100) |
| Duration of exposure (months) | | |
| n | 5 | 10 |
| Mean (SD) | 8.9 (3.34) | 9.9 (2.60) |
| Median | 8.6 | 11.3 |
| Q1-Q3 | 8.2-11.8 | 8.0-11.6 |
| Min-Max | 4-12 | 4-12 |

Source: SCS Appendix 1-Japan-Table JCTD-3.2

Data cutoff date: G2201:10-Jun-2022, E1202: [redacted]-20[redacted] (Week 52)

*各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週以前に治験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）でデータカットオフした（最終登録被験者のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

## Table 7-2　G2201 試験の日本人小児で 2 名以上に発現した PT 別の有害事象（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set）

| | G2201 (<18 years, Japanese) N = 5 | | E1202 (≥18 years, Japanese) * N = 10 | |
|---|---|---|---|---|
| PT | All grades n (%) | Grade >= 3 n (%) | All grades n (%) | Grade >= 3 n (%) |
| Number of subjects with at least one event | 5 (100) | 3 (60.0) | 10 (100) | 8 (80.0) |
| 口内炎 | 4 (80.0) | 0 | 3 (30.0) | 0 |
| 発熱性好中球減少症 | 3 (60.0) | 3 (60.0) | 1 (10.0) | 1 (10.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (60.0) | 2 (40.0) | 3 (30.0) | 0 |
| 発熱 | 3 (60.0) | 1 (20.0) | 4 (40.0) | 0 |
| 便秘 | 3 (60.0) | 0 | 4 (40.0) | 0 |
| 高血圧 | 3 (60.0) | 0 | 3 (30.0) | 1 (10.0) |
| 嘔吐 | 3 (60.0) | 0 | 4 (40.0) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 1 (10.0) | 0 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) | 1 (20.0) | 0 | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (40.0) | 0 | 3 (30.0) | 0 |
| サイトメガロウイルス感染再燃 | 2 (40.0) | 0 | 0 | 0 |
| 皮膚乾燥 | 2 (40.0) | 0 | 0 | 0 |
| 頭痛 | 2 (40.0) | 0 | 5 (50.0) | 0 |
| 腎機能障害 | 2 (40.0) | 0 | 4 (40.0) | 0 |

Source: SCS Appendix 1-Japan-Table JCTD-3.3

Only AEs occurring on treatment period are reported.
A patient with multiple adverse events within a preferred term is counted only once in the preferred term row.
MedDRA version 25.0.
Data cutoff date: G2201:10-Jun-2022, E1202: [redacted]-20[redacted] (Week 52)

*各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週以前に治験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）でデータカットオフした（最終登録被験者のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

**Table 7-3　ETB115 との関連ありと判断された有害事象（G2201 試験日本人小児，Safety Set）**

| | All Subjects N=5 | |
|---|---|---|
| PT | All grades n (%) | Grade >=3 n (%) |
| Number of subjects with at least one event | 4 (80.0) | 3 (60.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) | 1 (20.0) |
| 帯状疱疹 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| リパーゼ増加 | 1 (20.0) | 1 (20.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (20.0) | 0 |
| 腹痛 | 1 (20.0) | 0 |
| 嘔吐 | 1 (20.0) | 0 |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (20.0) | 0 |
| 四肢痛 | 1 (20.0) | 0 |

Source: Table 14.3.1-1.4.3j

Numbers (n) represent counts of subjects.

AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.

A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.

MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 7-4　発現時期別の有害事象（G2201 試験日本人小児，Safety Set）

| | Period: ≤ 30 days All Subjects N=5 | | | | Period: > 30 to ≤ 90 days All Subjects N=5 | | | | Period: > 90 to ≤ 180 days All Subjects N=3 | | | | Period: > 180 to ≤ 360 days All Subjects N=3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Number of subjects with at least one event | 5 | (100.0) | 3 | (60.0) | 5 | (100.0) | 2 | (40.0) | 3 | (100.0) | 2 | (66.7) | 3 | (100.0) | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 | (60.0) | 3 | (60.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 3 | (60.0) | 3 | (60.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 5 | (100.0) | 0 | | 3 | (60.0) | 0 | | 2 | (66.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 嘔吐 | 3 | (60.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口内炎 | 2 | (40.0) | 0 | | 2 | (40.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 便秘 | 2 | (40.0) | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃潰瘍 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下痢 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | (40.0) | 1 | (20.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱 | 2 | (40.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸痛 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮腫 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胆石症 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫系障害 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| サイトカイン放出症候群 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 3 | (60.0) | 1 | (20.0) | 3 | (60.0) | 1 | (20.0) | 1 | (33.3) | 1 | (33.3) | 2 | (66.7) | 0 | |
| サイトメガロウイルス感染再燃 | 1 | (20.0) | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| | Period: ≤ 30 days All Subjects N=5 | | | | Period: > 30 to ≤ 90 days All Subjects N=5 | | | | Period: > 90 to ≤ 180 days All Subjects N=3 | | | | Period: > 180 to ≤ 360 days All Subjects N=3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 結膜炎 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯肉炎 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 敗血症 | 1 | (20.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼓膜炎 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肺炎 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻炎 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 帯状疱疹 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | |
| 麦粒腫 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 上気道感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 挫傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 臨床検査 | 2 | (40.0) | 1 | (20.0) | 3 | (60.0) | 2 | (40.0) | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| リパーゼ増加 | 1 | (20.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (20.0) | 0 | | 2 | (40.0) | 2 | (40.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 1 | (20.0) | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アミラーゼ増加 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼圧上昇 | 1 | (20.0) | 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 | | 2 | (40.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | | 0 | | 2 | (40.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 国際標準比増加 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝機能検査値上昇 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 栄養状態異常 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| | Period: ≤ 30 days<br>All Subjects<br>N=5 | | | | Period: > 30 to ≤ 90 days<br>All Subjects<br>N=5 | | | | Period: > 90 to ≤ 180 days<br>All Subjects<br>N=3 | | | | Period: > 180 to ≤ 360 days<br>All Subjects<br>N=3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | |
| **PT** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中尿素増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | |
| 高トリグリセリド血症 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低マグネシウム血症 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高血糖 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | |
| 低カリウム血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ビタミン B1 欠乏 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢痛 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 2 | (40.0) | 0 | | 1 | (20.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頭痛 | 2 | (40.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウェルニッケ脳症 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 腎機能障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 急性腎障害 | 0 | | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 | (60.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚乾燥 | 2 | (40.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ざ瘡 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (33.3) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 紅斑 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| | Period: ≤ 30 days All Subjects N=5 | | | | Period: > 30 to ≤ 90 days All Subjects N=5 | | | | Period: > 90 to ≤ 180 days All Subjects N=3 | | | | Period: > 180 to ≤ 360 days All Subjects N=3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | | **All grades** | | **Grade ≥ 3** | |
| **PT** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| 発疹 | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血管障害 | 2 | (40.0) | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高血圧 | 2 | (40.0) | 0 | | 1 | (20.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

Source: Table 14.3.1-1.2.2j

Numbers (n) represent counts of subjects.

AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.

A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.

MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

**Table 7-5 重篤な有害事象一覧（G2201 試験日本人小児，Safety Set）**

| Age/ Sex | PT | Start day (Study day) | End day (Study day) | Duration (days) | Toxicity Grade | Causality | Action taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1[redacted]/F | 敗血症 | 10 | 17 | 8 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| [redacted]/F | 帯状疱疹 | 137 | 153 | 17 | 3 | 2,3,4 | 2, 2, 998 | 2 |

Source: Listing 16.2.7-1.1
Relationship to study treatment (causality): 1=No. 2=Yes- Eltrombopag, 3=Yes, CsA, 4=Yes, r-ATG.
Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 998=NA, 999=UNK.
Action taken treatment sequence order: 1=Eltrombopag, 2=CsA, 3=r-ATG.
Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovered/resolved with sequelae, 4=Fatal, 999=UNK.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

**Table 7-6 臨床的に注目すべき有害事象（G2201 試験日本人小児，E1202 試験，Safety Set）**

| | G2201 (< 18 years, Japanese) N=5 | | E1202 (≥ 18 years, Japanese) * N=10 | |
|---|---|---|---|---|
| **臨床的に注目すべき有害事象** | **All grades n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** | **All grades n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| Hepatotoxicity / 肝機能障害 | 4 (80.0) | 2 (40.0) | 7 (70.0) | 0 |
| Acute Kidney Injury / 急性腎障害 | 4 (80.0) | 0 | 4 (40.0) | 0 |

Source: SCS Appendix 1-Japan-Table JCTD-3.5
Only AEs occurring on treatment period are reported.
MedDRA version 25.0.
Case Retrieval Strategy version released [redacted]-20[redacted]
Data cutoff date: G2201: 10-Jun-2022, E1202: [redacted]-20[redacted] (Week 52)
*各被験者の治療 52 週時点（ただし，治療 52 週以前に治験治療を中止した被験者については，最後の被験者の治療 52 週時点以前の最後の追跡評価時点）でデータカットオフした（最終登録被験者のデータカットオフ日は 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日）。

**Table 7-7 肝機能障害の発現状況（G2201 試験日本人小児，Safety Set）**

| | **All Subjects N = 5 n (%)** |
|---|---|
| Number of subjects with at least one event | 4 (80.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (60.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (40.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 国際標準比増加 | 1 (20.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (20.0) |
| Maximum grade | |
| Grade 3 AEs | 2 (40.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (20.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (20.0) |

| | All Subjects N = 5 n (%) |
|---|---|
| Grade 4 AEs | 0 |
| Grade 5 AEs | 0 |
| Treatment-related AEs | 3 (60.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (20.0) |
| SAEs | 0 |
| Action taken | |
| Drug withdrawn | 0 |
| Dose reduced | 0 |
| Dose increased | 0 |
| Drug Interrupted | 2 (40.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (20.0) |
| Dose not changed/NA/Unknown | 4 (80.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (60.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (40.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 国際標準比増加 | 1 (20.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (20.0) |
| Medication or therapy taken | 2 (40.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (20.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (20.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (20.0) |
| AE outcome | |
| Recovered/resolved | 4 (80.0) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 3 (60.0) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 血中ビリルビン増加 | 2 (40.0) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 2 (40.0) |
| 国際標準比増加 | 1 (20.0) |
| 肝機能検査値上昇 | 1 (20.0) |
| Recovering/resolving | 0 |
| Not recovered/not resolved | 0 |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 |
| Fatal | 0 |
| Unknown | 0 |

Source: Table 14.3.1-3.1j
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days of the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

**Table 7-8　　肝機能関連の臨床検査値異常（G2201 試験日本人小児，Safety Set）**

| | All Subjects N=5 n (%) |
|---|---|
| Worst post-baseline values | |
| ALT or AST > 3xULN and (TBIL or DBIL > 2xULN) and (ALP < 2xULN or missing) | 1 (20.0) |
| ALT or AST > 3xULN and (TBIL or DBIL > 2xULN) | 1 (20.0) |
| ALT or AST > 3xULN and (TBIL or DBIL > 1.5xULN) | 2 (40.0) |
| ALT or AST > 20xULN | 0 |
| ALT or AST > 10xULN | 1 (20.0) |
| ALT or AST > 5xULN | 2 (40.0) |
| ALT or AST > 3xULN | 3 (60.0) |
| ALT > 20xULN | 0 |
| ALT > 10xULN | 0 |
| ALT > 5xULN | 2 (40.0) |
| ALT > 3xULN | 3 (60.0) |
| AST > 20xULN | 0 |
| AST > 10xULN | 1 (20.0) |
| AST > 5xULN | 1 (20.0) |
| AST > 3xULN | 1 (20.0) |
| DBIL > 2xULN | 2 (40.0) |
| DBIL > 1.5xULN | 2 (40.0) |
| TBIL > 2xULN | 0 |
| TBIL > 1.5xULN | 5 (100.0) |
| ALP > 1.5xULN | 0 |

Source: Table 14.3-3.8j

**Table 7-9　　急性腎障害の発現状況（G2201 試験日本人小児，Safety Set）**

| | All Subjects N = 5 n (%) |
|---|---|
| Number of subjects with at least one event | 4 (80.0) |
| 腎機能障害 | 2 (40.0) |
| 急性腎障害 | 1 (20.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (20.0) |
| 血中尿素増加 | 1 (20.0) |
| Maximum grade | |
| Grade 3 AEs | 0 |
| Grade 4 AEs | 0 |
| Grade 5 AEs | 0 |
| Treatment-related AEs | 0 |
| SAEs | 0 |
| Action taken | |
| Drug withdrawn | 0 |
| Dose reduced | 0 |
| Dose increased | 0 |
| Drug interrupted | 0 |

| | All Subjects N = 5 n (%) |
|---|---|
| Dose not changed/NA/Unknown | 4 (80.0) |
| 腎機能障害 | 2 (40.0) |
| 急性腎障害 | 1 (20.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (20.0) |
| 血中尿素増加 | 1 (20.0) |
| Medication or therapy taken | 1 (20.0) |
| 急性腎障害 | 1 (20.0) |
| AE outcome | |
| Recovered/resolved | 2 (40.0) |
| 急性腎障害 | 1 (20.0) |
| 血中クレアチニン増加 | 1 (20.0) |
| 血中尿素増加 | 1 (20.0) |
| Recovering/resolving | 0 |
| Not recovered/not resolved | 2 (40.0) |
| 腎機能障害 | 2 (40.0) |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 |
| Fatal | 0 |
| Unknown | 0 |

Source: Table 14.3.1-3.9j
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days of the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
Preferred terms are sorted in descending frequency.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 7-10 臨床的に注目すべき有害事象の定義（G2201 試験）

| 臨床的に注目すべき有害事象 | 定義 | 種類 |
|---|---|---|
| Acute Kidney Injury（急性腎障害） | 中毒性腎症 | PT |
| | 乏尿 | PT |
| | 亜急性腎障害 | PT |
| | 急性腎障害 | PT |
| | 新生児腎不全 | PT |
| | 新生児腎障害 | PT |
| | 糸球体濾過率減少 | PT |
| | 腎クレアチニン・クリアランス減少 | PT |
| | 腎不全 | PT |
| | 腎前性腎不全 | PT |
| | 腎機能検査異常 | PT |
| | 腎機能障害 | PT |
| | 血中クレアチニン増加 | PT |
| | 血中クレアチニン異常 | PT |
| | 血中尿素増加 | PT |
| | 高クレアチニン血症 | PT |
| | 高窒素血症 | PT |

| 臨床的に注目すべき有害事象 | 定義 | 種類 |
|---|---|---|
| Clonal evolution（クローン進化） | 染色体分析 | HLT |
| | 染色体異常 NEC | HLT |
| | クローン進化 | PT |
| Cytogenetic abnormality（細胞遺伝学的異常） | 染色体分析 | HLT |
| | 染色体異常 NEC | HLT |
| | クローン進化 | PT |
| Hemorrhage（出血） | 出血 | PT |
| | 出血性障害 | PT |
| | 新生児出血 | PT |
| | 特発性出血 | PT |
| | 皮下血腫 | PT |
| | 皮膚出血 | PT |
| | 皮膚粘膜出血 | PT |
| | 粘膜出血 | PT |
| | 血腫 | PT |
| Hepatotoxicity（肝機能障害） | 薬剤に関連する肝障害 | SMQ (broad) |
| Thromboembolic events（血栓塞栓症） | 塞栓および血栓 | SMQ |

Source: 1.13.3-3-Listing HAJ230828-C002

MedDRA version 25.0, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

# 目次

目次 ..... 2
1 2.7.1 「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献 ..... 3
2 2.7.2 「臨床薬理試験」で使用した参考文献 ..... 3
3 2.7.3 「臨床的有効性」で使用した参考文献 ..... 3
4 2.7.4 「臨床的安全性」で使用した参考文献 ..... 3

# 1 2.7.1「生物薬剤学試験及び関連する分析法」で使用した参考文献

該当なし

# 2 2.7.2「臨床薬理試験」で使用した参考文献

該当なし

# 3 2.7.3「臨床的有効性」で使用した参考文献

該当なし

# 4 2.7.4「臨床的安全性」で使用した参考文献

該当なし

# 目次

目次 ..... 2
略号一覧 ..... 3
用語の定義一覧 ..... 4
1 生物薬剤学試験 ..... 5
2 臨床薬物動態（PK）試験 ..... 5
3 臨床薬力学（PD）試験 ..... 5
4 有効性及び安全性試験 ..... 6
4.1 申請する適応症に関する比較対照試験 ..... 6
4.2 非対照試験 ..... 6
4.2.1 G2201 試験（評価資料） ..... 6
4.2.1.1 G2201 試験（付録） ..... 18
4.3 その他の臨床試験 ..... 48

# 略号一覧

| 略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| AA | aplastic anemia | 再生不良性貧血 |
| AE | adverse event | 有害事象 |
| ALG | antilymphocyte globulin | 抗リンパ球グロブリン |
| ALP | alkaline phosphatase | アルカリホスファターゼ |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AML | acute myeloid leukemia | 急性骨髄性白血病 |
| APS | antiphospholipid antibody syndrome | 抗リン脂質抗体症候群 |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| ATG | anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞免疫グロブリン |
| AUC | area under the drug plasma concentration-time curve | 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| AUCtau | area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval | 投与間隔（tau）における血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 |
| CCDS | company core data sheet | 企業中核データシート |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLss/F | apparent systemic clearance at steady state | 定常状態における見かけの全身クリアランス |
| Cmax | maximal drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度 |
| CR | complete response | 完全奏効 |
| CRP | c-reactive protein | C 反応性蛋白 |
| CsA | ciclosporin | シクロスポリン |
| CTCAE | common terminology criteria for adverse event | 有害事象共通用語規準 |
| CV | coefficient of variation | 変動係数 |
| DBIL | direct bilirubin | 直接ビリルビン |
| DILI | drug induced liver injury | 薬剤性肝障害 |
| ECG | electrocardiogram | 心電図 |
| EU | European Union | 欧州連合 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FISH | fluorescence in situ hybridization | 蛍光 in situ ハイブリダイゼーション |
| GCP | good clinical practice | 医薬品の臨床試験の実施の基準 |
| G-CSF | granulocyte colony-stimulating factor | 顆粒球コロニー刺激因子 |
| GVHD | graft versus host disease | 移植片対宿主病 |
| h-ATG | horse anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン |
| HLA | human leukocyte antigen | ヒト白血球抗原 |
| ITP | idiopathic thrombocytopenic purpura | 特発性血小板減少性紫斑病 |
| LC-MS/MS | liquid chromatography-tandem mass spectrometry | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析 |
| LFT | liver function test | 肝機能検査 |
| MDS | myelodysplastic syndrome | 骨髄異形成症候群 |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| NA | not applicable | 該当なし |
| NCI | National Cancer Institute | 米国国立がん研究所 |
| NIH | National Institute of Health | 米国国立衛生研究所 |
| NR | no response | 無効 |

| 略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| NYHA | New York Heart Association | ニューヨーク心臓協会 |
| OATP | organic anion transporting polypeptide | 有機アニオントランスポーターポリペプチド |
| PAS | pharmacokinetics analysis set | 薬物動態解析対象集団 |
| PD | pharmacodynamics | 薬力学 |
| PK | pharmacokinetics | 薬物動態（学） |
| PNH | paroxysmal nocturnal hemoglobinuria | 発作性夜間ヘモグロビン尿症 |
| PR | partial response | 部分奏効 |
| PRR | Proportional Reporting Ratio | ― |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| PT | preferred term | 基本語 |
| QoL | quality of life | 生活の質 |
| QTcF | QT interval corrected for heart rate according to Fridericia's formula | Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔 |
| r-ATG | rabbit anti-thymocyte globulin | 抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン |
| RBC | red blood cell | 赤血球 |
| RMP | Risk Management Plan | 医薬品リスク管理計画 |
| RR | reference range | 基準範囲 |
| SAA | severe aplastic anemia | 重症再生不良性貧血 |
| SAE | serious adverse event | 重篤な有害事象 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TBIL | total bilirubin | 総ビリルビン |
| Tmax | time to reach the maximum drug plasma concentration | 最高血漿中薬物濃度到達時間 |
| TPO | thrombopoietin | トロンボポエチン |
| UGT | uridine diphosphate glucuronosyl transferase | ウリジン二リン酸グルクロノシルトランスフェラーゼ |
| ULN | upper limit normal | 基準値上限 |
| UNK | unknown | 不明 |
| WBC | white blood cell | 白血球 |
| γ-GT | gamma-glutamyl transferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |

## 用語の定義一覧

| 用語 | 定義 |
|---|---|
| 治験治療 | エルトロンボパグ　オラミン（ETB115），抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン（r-ATG），及びシクロスポリン（CsA）による治療 |

# 1　生物薬剤学試験

該当なし

# 2　臨床薬物動態（PK）試験

該当なし

# 3　臨床薬力学（PD）試験

該当なし

# 4　有効性及び安全性試験

## 4.1　申請する適応症に関する比較対照試験

該当なし

## 4.2　非対照試験

### 4.2.1　G2201 試験（評価資料）

添付資料番号：5.3.5.2-1-G2201 試験

Clinicaltrials.gov identifier: NCT04328727

**試験の標題**

A non-randomized, open label, multi-center, Phase II study to assess the safety and efficacy of eltrombopag in combination with rabbit anti-thymocyte globulin (r-ATG) and cyclosporine A (CsA) in East-Asian patients with treatment naive severe aplastic anemia (REACTS)

**治験実施医療機関**

計 12 医療機関（中国，日本，韓国，及び台湾）

**試験期間**

2020 年 11 月 4 日（最初の被験者の初回来院日）～試験継続中

主要解析のデータカットオフ日：2022 年 6 月 10 日

**開発の相**

第 II 相

**目的**

**主要目的**

免疫抑制療法で未治療の東アジア人の SAA 患者を対象に，Week 26 時点の CR 率を指標として，ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性を評価する。

**副次目的**

- 以下の評価項目を指標として，ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性を評価する。
  - Week 13，Week 52，Year 2（Week 104），及び Year 3（Week 156）時点の CR 率
  - Week 13，Week 26，Week 52，Year 2，及び Year 3 時点の奏効（CR 又は PR）率
  - 奏効期間
  - 全生存期間
  - 輸血の必要性

- ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- クローン進化を評価する。
- ETB115 の薬物動態を評価する。

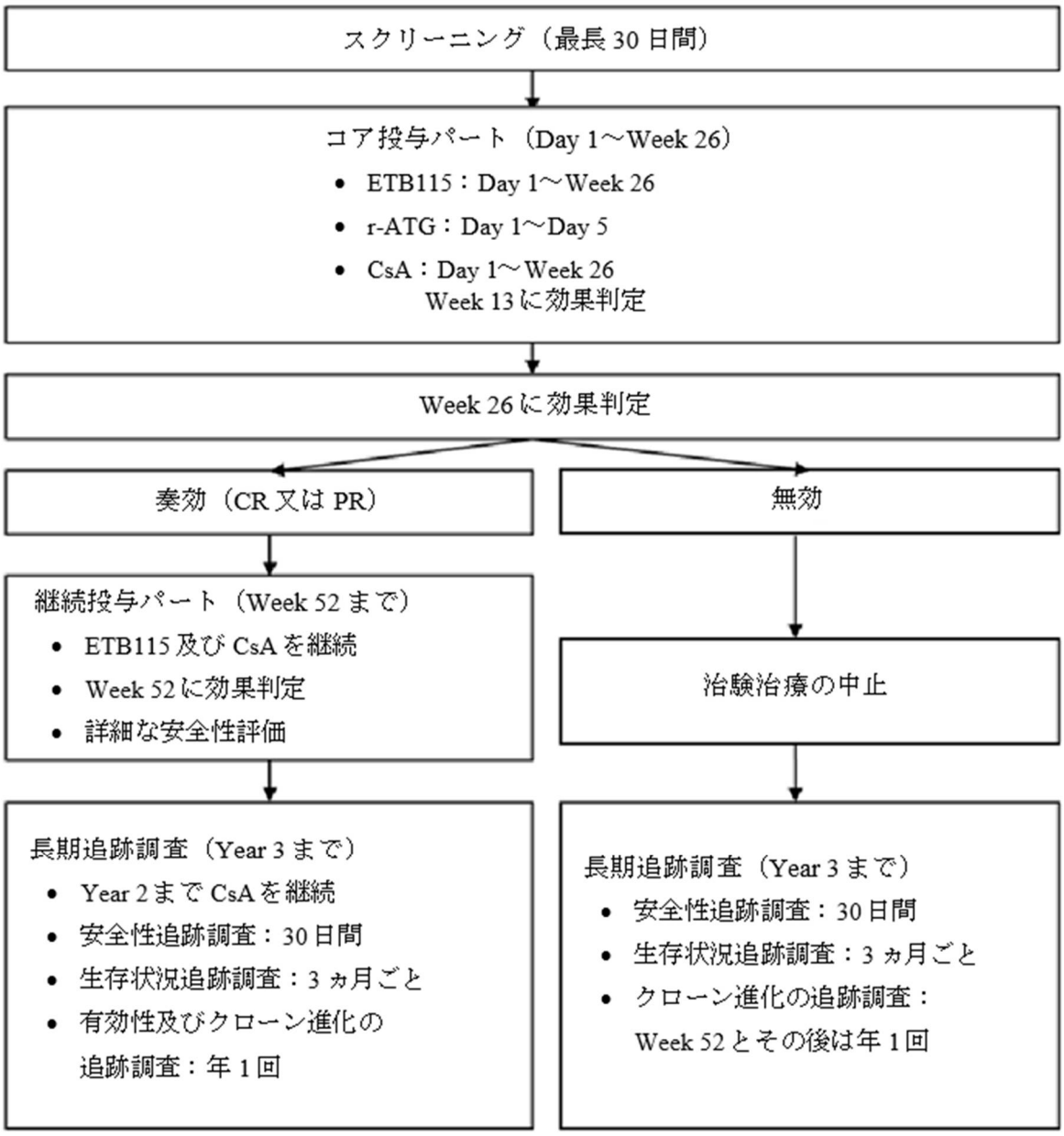
**試験方法**

本試験は免疫抑制療法で未治療の 6 歳以上の東アジア人 SAA 患者を対象として，ETB115 を r-ATG / CsA 療法と併用投与した際の有効性及び安全性を評価する，非ランダム化，非盲検，単群，多施設共同，第 II 相試験である。

登録した適格被験者に対して，コア投与パート（Day 1～Week 26）で，Day 1 から ETB115，r-ATG（Day 1～Day 5 のみ），及び CsA を併用投与した。Week 26 の評価で治験担当医師により奏効（CR 又は PR）と判定された被験者は継続投与パート（Week 52 まで）に移行し，Week 26 以降も ETB115 及び CsA の投与を継続した。ETB115 は Week 52 まで投与することとし，CsA は Year 2 まで投与することを推奨した。Week 26 の評価で無効と判定された被験者，再発が認められた被験者，又は別の SAA 治療を開始した被験者は，治験治療（ETB115，r-ATG，及び CsA）及び有効性評価を中止し，その他の理由で治験治療を中止した被験者は有効性評価を継続することとした。ETB115 の最終投与後は 30 日間の安全性追跡調査を実施した。また，すべての被験者に対して Year 3 まで生存状況及びクローン進化を追跡調査した。

すべての被験者が Week 26 の評価を完了又は Week 26 より前に中止した後にデータカットオフし，それまでに得られたすべてのデータを用いて主要解析を実施した。

**Figure 4-1　　試験デザイン（G2201 試験）**




Source : Figure 9-1

**目標被験者数**

目標登録被験者数：36 名

成人（18 歳以上）及び小児（6 歳以上 18 歳未満，中国及び日本から各 3 名以上）

**対象疾患及び主要な組入れ基準**

**主な選択基準**

- 同意取得時点で 6 歳以上の東アジア系の患者
- 以下の基準をいずれも満たす SAA の患者
  - 骨髄細胞密度が 25%未満，又は骨髄細胞密度が 25%～50%かつ残存造血細胞が 30%未満
  - 末梢血で以下の基準のうち 2 つ以上を満たす汎血球減少症
    - 好中球数 $0.5 \times 10^9$/L 未満
    - 血小板数 $20 \times 10^9$/L 未満
    - 網赤血球数 $20 \times 10^9$/L 未満
- 造血幹細胞移植が治療選択肢として適切ではない又は選択できない患者（試験実施国の診療基準又はガイドラインに基づく判断），又は造血幹細胞移植を拒否した患者

**主な除外基準**

- ATG / ALG による免疫抑制療法，アレムツズマブ，大量シクロホスファミド（45 mg/kg/日以上），CsA（過去 6 ヵ月以内），又は TPO 受容体作動薬による前治療歴を有する患者
- 以下の既往歴及び／又は合併症を有する患者
  - 基礎疾患として先天性／遺伝性の骨髄不全症候群又は AA（Fanconi 貧血，先天性角化異常症，先天性無巨核球性血小板減少症，Shwachman-Diamond 症候群等）を有する
  - 症候性の PNH を有する，及び／又は多形核好中球又は赤血球の PNH クローンが 50%を超える
  - MDS を有する
  - 過去 30 日以内に核型分析又は FISH で細胞遺伝学的異常が検出された（適格性の判定には 10 個以上の分裂中期像を用いた評価可能な核型分析を必須とする）
  - 基礎疾患として他の原発性免疫不全症が判明している，又は疑われる
  - 悪性腫瘍の合併があり，その治療から完全に回復していない，又は無病期間が 5 年に満たない
- AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者
- クレアチニン値が基準値上限の 2.5 倍以上の患者
- 過去 6 ヵ月以内に血栓閉塞症の既往を有する，及び／又は APS の既往又は合併を有する患者
- NYHA 分類で Grade II/III/IV（小児の場合，Modified ross heart failure classification for Children の Grade II/III/IV）のうっ血性心不全，血栓症のリスクを伴う不整脈（心房細動等），肺高血圧症，又はコントロール不良の高血圧症（180 / 100 mmHg 超）を有する患者。ただし，NYHA 分類の Grade II のうっ血性心不全が AA に起因する場合は登録を許容した。

**用量及び投与方法**

- ETB115*：初回投与量として 75 mg（12 歳以上）又は 37.5 mg（6 歳以上 12 歳未満）を 1 日 1 回，食事の 1 時間前又は 2 時間後の空腹時に Day 1 から Week 26 まで経口投与した。Week 26 時点の評価で奏効と判定された被験者には Week 52 まで投与を継続した。用量は初回投与量を超えない範囲で，血小板数に応じて 25 mg（6 歳以上 12 歳未満の被験者では 12.5 mg）ずつ調節した。
- r-ATG：2.5～3.5 mg/kg を 1 日 1 回，Day 1 から Day 5 に点滴静注した。
- CsA：1 日量 3～6 mg/kg を 1 日 2 回に分けて，Day 1 から Week 26 まで経口投与した。治療中の CsA トラフ値が 150～250 μg/L となるよう調節した。Week 26 時点の評価で奏効と判定された被験者には忍容性が良好であれば，試験実施国の医療慣例に従って治験担当医師の裁量で維持又は漸減し，Year 2 まで投与を継続することを推奨した。

*：日本の小児患者と中国の小児及び成人患者では本邦及び海外で市販されている白色の 12.5 mg 錠及び 25 mg 錠と同一処方の製剤を，韓国と台湾の成人患者では海外で市販されているオレンジ色の 25 mg 錠と同一処方の製剤を使用した。なお，白色錠剤とオレンジ色錠剤の内核の処方は同一であり，フィルムコーティングの着色剤と配合量のみ異なる。

**投与（観察）期間**

- スクリーニング：最長 30 日間（Day－30～Day－1）
- コア投与パート：26 週間（Day 1～Week 26）
- 継続投与パート：26 週間（Week 26～Week 52）
- 長期追跡調査：2 年間（～Year 3）

**評価項目**

**有効性**

本書で示した有効性評価項目を以下に示す。その他の有効性評価項目は第 5 部に添付した総括報告書に示した。

**（1）主要評価項目**

- Week 26 時点の CR 率

**（2）副次評価項目**

- Week 13，Week 52 時点の CR 率
- Week 13，Week 26，Week 52 時点の奏効率
- 奏効期間
- 輸血量が減少した被験者の割合
- 輸血非依存となった被験者の割合

- 輸血非依存の最長持続期間
- 血球数の推移（血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，及び網赤血球数）

**安全性**

有害事象，臨床検査値，バイタルサイン，心電図，骨髄穿刺及び骨髄生検，クローン進化

**PK/PD**

日本人小児被験者全例及び中国人成人被験者 12 名で詳細な PK プロファイルを得るため，初回用量投与後の定常状態（Day 14 から Day 15 の 24 時間の間）で頻回採血を実施し血漿中未変化体濃度を測定し，ノンコパートメント解析法により PK パラメータ（Cmax，AUC，クリアランス等）を算出した。また，その他の被験者も含め各用量で定常状態におけるトラフ濃度を測定した。測定はバリデートされた LC-MS/MS 法で行った（定量下限 100 ng/mL）。

**統計手法**

**（1）解析対象集団**

最大の解析対象集団（FAS）及び安全性解析対象集団（Safety Set）は，治験治療を 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

PK の解析対象集団（PAS）は，ETB115 の投与を 1 回以上受け，かつ評価可能な PK 検体が 1 つ以上あるすべての被験者とした。

**（2）有効性**

本試験では統計学的仮説検定を行わなかった。有効性評価項目は，FAS を対象に解析した。

主要評価項目である Week 26 時点の治験担当医師判定に基づく CR 率（CR の基準を満たした被験者の割合と定義）は，点推定値及び二項分布の正確な両側 95%CI（Clopper-Pearson）を算出した。また，補助的解析として，免疫抑制療法の治療効果判定の基準（Killick et al. 2016）に基づくより厳格な基準を用いて評価した結果も示した。血液学的奏効の判定基準は，Table 4-1 に示す。

本書で示した副次評価項目の定義及び解析方法を以下に示す。

- CR 率：各評価時点で CR の基準を満たした被験者の割合と定義した。各評価時点で CR の基準を満たした被験者数とその割合を算出した。
- 奏効率：各評価時点で奏効（CR 又は PR）の基準を満たした被験者の割合と定義した。各評価時点で奏効の基準を満たした被験者数とその割合を算出した。
- 奏効期間：奏効（CR 又は PR）が最初に認められた日から再発又は死亡（どちらか早い方）が認められた最初の日までの期間と定義とした。Kaplan-Meier 法を用いて推定し，カットオフ日時点で奏効が認められた被験者は，最終効果判定日時点で打ち切りとした。再発の定義は，Table 4-1 に示す。
- 輸血量が減少した被験者の割合：ベースライン時に血小板（又は赤血球）輸血依存が認められた被験者のうち，ベースライン時に比べて血小板（又は赤血球）輸血量が減少した被験者

（輸血非依存となった被験者を含む）の割合と定義した。輸血の種類ごとに，各評価時点で輸血量が減少した被験者数とその割合を算出した。ベースライン時の輸血依存の定義を以下に示す。

- 血小板輸血依存：Day 1 の前 4 週間以内に血小板輸血を 1 回でも受けた場合
- 赤血球輸血依存：Day 1 の前 8 週間以内に赤血球輸血を 1 回でも受けた場合

- 輸血非依存となった被験者の割合：ベースライン時に血小板（又は赤血球）輸血依存が認められた被験者のうち，試験期間中のいずれかの時点で，血小板（又は赤血球）輸血非依存が認められた被験者の割合と定義した。輸血の種類ごとに，試験期間中のいずれかの時点で輸血非依存が認められた被験者数とその割合を算出した。ベースライン以降の輸血非依存の定義を以下に示す。
  - 血小板輸血非依存：ベースライン時に血小板輸血依存であった被験者がベースライン以降 4 週間以上にわたり血小板輸血を受けなかった場合
  - 赤血球輸血非依存：ベースライン時に赤血球輸血依存であった被験者がベースライン以降 8 週間以上にわたり赤血球輸血を受けなかった場合
- 輸血非依存の最長持続期間：血小板（又は赤血球）輸血の翌日から次の輸血の前日までの期間と定義した。輸血の種類ごとに，輸血非依存の最長持続期間の記述統計量を算出した。
- 血球数の推移：各評価時点の血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，及び網赤血球数の絶対数とベースライン時からの変化量の記述統計量を算出した。各評価時点の前 7 日以内に血小板輸血，14 日以内に赤血球輸血，又は 21 日以内に G-CSF 投与を受けた被験者は，それぞれ血小板数，ヘモグロビン値，又は好中球数の解析対象から除外した。

Week 26 時点の CR 率及び各評価時点の奏効率について，部分集団解析（年齢別：6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）を実施した。

**（3）安全性**

安全性評価項目は Safety Set を対象に解析した。

有害事象の標準化には MedDRA 25.0 版を使用し，本書では特に記載のない限り PT を記載した。有害事象の重症度は NCI-CTCAE 第 4.03 版に基づき評価した。治験担当医師の判断による治験治療との関連性（あり，なし）及び治験治療に対する処置は，ETB115，r-ATG，及び CsA ごとに評価した。ETB115 の作用機序，安全性プロファイル及び対象疾患（AA）を考慮し，肝機能障害，血栓塞栓症，出血，急性腎障害，及び細胞遺伝学的異常／クローン進化を，臨床的に注目すべき有害事象として評価した。臨床的に注目すべき有害事象に含めた各事象（PT）の定義は 2.7.4-Table 7-10 に示した。有害事象の集計期間は，データカットオフ時点までに報告された on treatment 期間（治験治療の投与開始日から ETB115 の最終投与日の 30 日後まで）とした。有害事象の発現割合は，Safety Set（N）に対する有害事象発現被験者数（n）の割合とし，重症度別（All grades，Grade 3 以上），治験治療又は各薬剤との関連別，及び発現時期別（治験治療の投与開始後 30 日以内，30 日超 90 日以内，90 日超 180 日以内，180 日超 360 日以内，360 日超）に

算出した。なお，発現時期別の集計では，各期間の分母を該当期間の起算日時点で試験継続中であった被験者数とし，各期間で新たに事象（PT）を発現した被験者の割合を算出した。重篤な有害事象及び臨床的に注目すべき有害事象についても同様に集計した。また，有害事象発現割合の部分集団解析（年齢別：6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，18 歳未満，18 歳以上 65 歳未満，65 歳以上）を実施した。

臨床検査値は，ETB115 の最終投与日の 30 日後までに得られた検査値について，CTCAE 第 4.03 版の Grade 判定基準に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常を示した被験者の割合を算出した。Grade 1 未満の場合はすべて Grade 0 と判定し，Grade 5 は使用しなかった。肝機能に関する検査項目は，ベースライン後の最悪値が解析計画書で規定した注目すべき肝機能検査値異常の基準に該当した被験者の割合を算出した。

バイタルサイン及び心電図は，ETB115 の最終投与日の 30 日後までに得られた検査値について，解析計画書で規定した注目すべき異常の基準に基づき，ベースライン後に新たに発現又は悪化した異常を示した被験者の割合を算出した。

骨髄穿刺及び骨髄生検，並びにクローン進化は，被験者ごとに検査結果を一覧にした。

**（4）PK/PD**

PAS を対象に血漿中未変化体濃度及び PK パラメータに関するグラフの作成や記述統計量の算出を行った。

**試験成績**

**被験者の内訳・解析したデータセット**

- 36 名が登録され，すべての被験者に対して治験治療が投与された。すべての被験者が有効性及び安全性の評価対象となり，このうち評価可能な PK 検体が得られなかった 1 名を除く 35 名が PK の評価対象となった（Table 14.1-1.3）。36 名中 32 名（88.9%）がコア投与パートを完了した。コア投与パートで治験治療を中止した被験者は 4 名であり，その中止理由は，有害事象（2 名），死亡，及び SAA に対する別治療の開始（各 1 名）であった（Table 14.1-1.1）。
- コア投与パートを完了した 32 名中，奏効が認められた 28 名が継続投与パートに移行した。データカットオフ時点で 15 名が継続投与パートを完了しており，11 名が投与継続中であった。継続投与パートで治験治療を中止した被験者は 2 名であり，その中止理由は再発及び被験者の判断（各 1 名）であった（Table 14.1-1.1）。

**人口統計学的データ及び他の基準値の特性**

- ベースライン時点で，年齢の中央値（範囲）は 29.5（9～72）歳であり，6 歳以上 12 歳未満が 4 名（11.1%），12 歳以上 18 歳未満が 4 名（11.1%），18 歳以上 65 歳未満が 26 名（72.2%），及び 65 歳以上が 2 名（5.6%）であった。女性の割合は 58.3%であり，すべての

被験者がアジア人であった（Table 14.1-2.1）。疾患重症度は，多くの被験者で重症（72.2%）であり，最重症（好中球数 200/μL 未満）の割合は 27.8%であった。血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，及び網赤血球数の中央値はそれぞれ 20.0 × $10^9$/L，70.5 g/L，0.4 × $10^9$/L，及び 11.2 × $10^9$/L であり，ほとんどの被験者が血小板輸血依存（94.4%）及び赤血球輸血依存（80.6%）であった（Table 14.1-2.2）。

**有効性の結果**

- Week 26 時点で 36 名中 6 名に CR が認められ，CR 率（95% CI）は 16.7%（6.4%, 32.8%）であった（Table 14.2-1.1）。Week 26 より前に治験治療を中止した 4 名は無効とみなした。補助的解析として実施したより厳格な基準（Table 4-1）による CR が認められた被験者は 36 名中 2 名（5.6%）であった（Table 14.2-1.4）。
- Week 13 時点及び Week 52 時点では，それぞれ 36 名中 2 名（5.6%）及び 25 名中 8 名（32.0%）で CR が認められた。CR 率は Week 13 から Week 52 で経時的に改善する傾向がみられた（Table 14.2-1.3）。なお，データカットオフ時点で 11 名は継続投与パートを実施中であり Week 52 の評価を完了していなかったため，データの解釈に注意を要する。
- Week 13 時点及び Week 26 時点では，それぞれ 36 名中 24 名（66.7%）及び 36 名中 28 名（77.8%）で奏効が認められた。Week 52 時点では，評価可能であった被験者又は Week 52 より前に早期中止した被験者 25 名のうち 15 名（60.0%）で奏効が認められた（Table 14.2-1.3）。
- 試験期間中のいずれかの時点で奏効が認められた被験者は 31 名であった。データカットオフ時点で 31 名中 20 名は奏効を維持しており，11 名は再発した。奏効期間の中央値は未達であった（Table 14.2-2.2）。
- Week 26 時点の CR 率及び奏効率を年齢別に評価した結果，6 歳以上 12 歳未満（4 名），12 歳以上 18 歳未満（4 名），18 歳以上 65 歳未満（26 名），65 歳以上（2 名）でそれぞれ 25.0%及び 100%，25.0%及び 50.0%，15.4%及び 80.8%，0%及び 50.0%であった（Table 14.2-1.3.1）。
- ベースライン時点で 36 名中 34 名（94.4%）が血小板輸血依存であった。Week 26 時点で，34 名中 30 名（88.2%）の輸血量がベースラインと比べて 50%以上減少した（Table 14.2-2.5）。また，治験治療開始後に 34 名中 29 名（85.3%）が血小板輸血非依存となった（Table 14.2-2.7）。
- ベースライン時点で 36 名中 29 名（80.6%）が赤血球輸血依存であった。Week 26 時点で，29 名中 17 名（58.6%）の輸血量がベースラインと比べて 50%以上減少した（Table 14.2-2.6）。また，治験治療開始後に 29 名中 23 名（79.3%）が赤血球輸血非依存となった（Table 14.2-2.8）。

- 輸血非依存の最長持続期間の中央値は，血小板輸血が 271.5 日，赤血球輸血は 237.0 日であった（Table 14.2-2.11）。
- 治験治療開始後に，ベースラインと比較して血小板数，ヘモグロビン値，好中球数，及び網赤血球数のいずれも改善傾向を示した。なお，血球数の推移は，輸血及び G-CSF の影響がない状態で評価した（Table 14.2-2.12, Table 14.2-2.13, Table 14.2-2.14, Table 14.2-2.15）。

**安全性の結果**

**（1）医薬品への曝露**

- ETB115，CsA，及び r-ATG の投与期間の中央値（範囲）はそれぞれ 308.5（4～372）日，353.5（5～575）日，及び 5.0（4～6）日であった（Table 14.3-1.1，Table 14.3-1.2，Table 14.3-1.3）。

**（2）有害事象**

- 有害事象はすべての被験者（Grade 3 以上：66.7%）に認められた（Table 4-4）。
  - 比較的よくみられた有害事象（All grades で発現割合 30%以上）は，低カリウム血症（50.0%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（38.9%），血中ブドウ糖増加，高尿酸血症（各 36.1%），発熱（33.3%），高ビリルビン血症（30.6%）であった（Table 4-6）。
  - 年齢別では，いずれの年齢層でも半数以上の被験者に Grade 3 以上の有害事象が認められた（Table 4-7）。
  - 発現時期別では，各時期（投与開始後 30 日以内，30 日超 90 日以内，90 日超 180 日以内，180 日超 360 日以内，360 日超）に試験継続中であったすべての被験者に有害事象が認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，経過とともに減少傾向であった［63.9%（23/36 名），25.9%（7/27 名），29.4%（5/17 名），5.9%（1/17 名），0%（0/2 名）］（Table 4-8）。
- 治験治療との関連ありと判断された有害事象はすべての被験者（Grade 3 以上：58.3%）に認められた。
  - 比較的よくみられた事象（発現割合 20%以上）は，高尿酸血症（36.1%），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（33.3%），高ビリルビン血症（30.6%），血清病（25.0%），及び発熱（22.2%）であった。Grade 3 以上の事象はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加（13.9%，5 名）を除き，いずれの事象も 3 名以下に認められた（Table 14.3.1-1.4）。
- 死亡は 1 名に認められた。主な死因は敗血症（Grade 4）であり，治験担当医師により ETB115 との関連なし，CsA 及び r-ATG との関連ありと判断された（Table 14.3.1-1.9，Listing 16.2.7-1.1）。

- 重篤な有害事象は 36.1%に認められた。2 名以上に認められた重篤な有害事象は，敗血症，高尿酸血症（各 3 名），低カリウム血症（2 名）であった（Table 4-10）。
- 治験治療の中止に至った有害事象は 5.6%（2 名）に認められ，薬物性肝障害及び肝機能異常が各 1 名（いずれも Grade 4）であった（Table 14.3.1-1.6）。
- 治験治療の用量調節又は休薬に至った有害事象は 50.0%に認められた（Table 14.3.1-1.7）。
- 臨床的に注目すべき有害事象として評価した事象のうち，肝機能障害が 80.6%（Grade 3 以上：33.3%），急性腎障害が 36.1%（Grade 3 以上：0%）に認められた。細胞遺伝学的異常／クローン進化は on treatment 期間終了後に 1 名に認められた。血栓塞栓症及び出血は認められなかった（Table 4-11，Table 4-12，Table 4-14, Listing 16.2.7-1.1）。

**（3）臨床検査値の評価**

- ベースライン後に新たに認められた Grade 3 又は 4 の主な血液学的検査値異常は，ヘモグロビン値，白血球数，血小板数，リンパ球数，及び好中球数の低値であった（いずれも 33 名以上）（Table 14.3-3.1）。
- ベースライン後に新たに認められた Grade 3 又は 4 の主な血液生化学的検査値異常は，γ-GT，ALT，尿酸，及びビリルビンの高値，並びにカリウム低値であった（いずれも 6 名以上）（Table 14.3-3.2）。

**（4）その他の安全性評価項目**

- ベースライン後に体重が 10%超増加した被験者は 30.6%（11 名）であった（Table 14.3-2.1）。
- 心電図パラメータの主な異常は，「QTcF 450 msec 超 480 msec 以下」が 8.6%（3 名），「ベースラインから 30 msec 超 60 msec 以下の QTcF 延長」が 11.4%（4 名），「ベースラインから 30 msec 超 60 msec 以下の QT 延長」が 28.6%（10 名）に認められた（Table 14.3-2.4）。
- 骨髄穿刺及び骨髄生検で染色体異常の所見が 4 名（中国 2 名，韓国 1 名，及び台湾 1 名）に認められた。いずれも 18 歳以上でベースライン時は正常核型であった。いずれも有害事象とは判断されなかった（Listing 16.2.8-1.6）。
- On treatment 期間終了後に，骨髄穿刺及び骨髄生検で染色体異常の所見が 1 名（日本）に認められた。本所見は有害事象（細胞遺伝学的異常，Grade 1）として報告され，治験担当医師により治験治療との関連なしと判断された（Table 14.3-3.10，Listing 16.2.8-1.7，Listing 16.2.7-1.1）。

**PK/PD の結果**

- ETB115 を 75 mg の用量で 1 日 1 回反復投与した被験者における定常状態での Cmax 及び AUCtau の幾何平均値（幾何 CV%）は，それぞれ 30300 ng/mL（40.9%）及び 544000 ng・h/mL（41.8%）であった。また，定常状態における見かけの全身クリアランス（CLss/F）の幾何平均値（幾何 CV%）は 0.138 L/h（41.8%）であった（Table 14.2-3.3）。試験全体で

25 mg から 75 mg の用量範囲で得られた定常状態でのトラフ濃度の幾何平均値は 6970 ng/mL から 18300 ng/mL と用量の増加に伴い増大した（Table 14.2-3.4）。

- ETB115 の CLss/F の幾何平均値（幾何 CV%）は，6 歳以上 12 歳未満，12 歳以上 18 歳未満，及び 18 歳以上 65 歳未満の被験者でそれぞれ 0.121 L/h（71.9%），0.105 L/h（1.6%），及び 0.145 L/h（44.0%）であった（Table 14.2-3.3.1）。

## 4.2.1.1 G2201 試験（付録）

**Table 4-1 血液学的奏効の判定基準（G2201 試験）**

| 評価項目 | 定義 |
|---|---|
| CR [a)] | 以下の 3 項目をすべて満たす場合<br>• 好中球数 1.0 × $10^9$/L 超<br>• 血小板数 100 × $10^9$/L 超<br>• ヘモグロビン 100 g/L 超 |
| PR [a)] | 血球数が SAA の基準を満たさない（以下の 2 項目以上を満たす）が，CR の基準には不十分である場合<br>• 好中球数 0.5 × $10^9$/L 以上<br>• 血小板数 20 × $10^9$/L 以上<br>• 網赤血球数 20 × $10^9$/L 以上 |
| 無効 | PR の基準を満たさない場合 |
| 再発 | 奏効（CR 又は PR）を達成したものの，その後無効となった被験者で，以下のいずれかの項目に該当する場合<br>• 再度 SAA の基準を満たす<br>• 輸血非依存であった被験者で再度輸血が必要となる<br>• 末梢血で次の基準を満たす：好中球数 0.5 × $10^9$/L 未満又は血小板数 20 × $10^9$/L 未満 |
| より厳格な基準に基づく CR [b)] | 1 週間以上間隔を空けた 2 つの連続する測定値で，以下の 3 項目をすべて満たす場合<br>• ヘモグロビン濃度が年齢及び性別に応じた基準値範囲内<br>• 好中球数 1.5 × $10^9$/L 超<br>• 血小板数 150 × $10^9$/L 超 |

a) Week 13 及び Week 26 では，血球数測定を 1～3 週間の間隔を空けて連続で 2 回実施して効果判定を確定させた。また，以下に示す期間内に体外から投与された成長因子又は輸血に依存する血球数の改善は，血液学的奏効の基準を満たすものとはみなさなかった。
・血小板輸血：血小板数の評価前 7 日間
・赤血球輸血：ヘモグロビンの評価前 14 日間
・G-CSF：血液学的奏効の評価前 21 日間

b) 免疫抑制療法の治療効果判定の基準（Killick et al. 2016）に基づくより厳格な基準を用いて，Week 26 時点の CR を評価した（補助的解析）。

**Table 4-2 肝機能検査値異常及び血栓塞栓症に基づく ETB115 の投与中止，用量調節，及び休薬の基準（G2201 試験）**

| **Criteria** | **Action** |
|---|---|
| **Isolated AST or ALT elevation** | |
| > ULN − 3 × ULN | Maintain dose level. |
| > 3 − 5 × ULN | Maintain dose level.<br>Repeat liver function test (LFTs)[a] as soon as possible, preferably within 48-72 hours from awareness of the abnormal results. If abnormal lab values are confirmed upon the repeat test, then monitor LFTs[a] weekly, or more frequently if clinically indicated, until resolved to ≤ 3.0 × ULN.<br>Discontinue participant from eltrombopag if elevation is combined with any of the following: |

| Criteria | Action |
|---|---|
| | • Clinical symptoms of liver injury or evidence for hepatic decompensation<br>• Persistence for ≥ 4 weeks |
| > 5 − 10 × ULN | Interrupt dose.<br>Repeat LFTs[a] as soon as possible, preferably within 48-72 hours from awareness of the abnormal results. If abnormal lab values are confirmed upon the repeat test, monitor LFTs[a] weekly, or more frequently if clinically indicated, until resolved to ≤ 3.0 × ULN, then:<br>If resolved in ≤ 14 days, then resume at same dose level; If toxicity recurs at same dose, then follow the above guideline and resume dose at a lower dose level (decrease by one level[c]).<br>If resolved > 14 days and ≤ 28 days, then decrease one dose level[c].<br>If not resolved within 28 days, then discontinue participant from study treatment. |
| > 10 − 20 × ULN | Interrupt dose.<br>Repeat LFTs[a] as soon as possible, preferably within 48-72 hours from awareness of the abnormal results.<br>Monitor LFTs[a] weekly, or more frequently if clinically indicated, until resolved to ≤ 3.0 × ULN. If resolved within 28 days, decrease by one dose level.<br>If not resolved to ≤ 3.0 × ULN within 28 days, then discontinue participant from study treatment. |
| > 20 × ULN | Discontinue participant from study treatment.<br>Repeat LFTs[a] as soon as possible, preferably within 48-72 hours from awareness of the abnormal results. If abnormal lab values are confirmed upon the repeat test, monitor LFTs[a] weekly, or more frequently if clinically indicated until resolved to baseline or stabilization over 4 weeks. |
| **Combined[b] elevations of AST or ALT and direct bilirubin (DBIL)** | |
| For participants with normal baseline ALT and AST and DBIL value, [AST or ALT > 3 × ULN] combined with [DBIL > 2 × ULN] without evidence of cholestasis<br>OR<br>For participants with elevated baseline ALT or AST or DBIL, [AST or ALT > 3 × baseline] OR [AST or ALT > 5 × ULN], whichever is lower, combined with [DBIL > 2 × baseline AND > 2 × ULN] | Discontinue participant from study treatment<br>Repeat LFTs[a] as soon as possible, preferably within 48 hours from awareness of the abnormal results, then weekly or more frequently (if clinically indicated) monitor LFTs[a], or more frequently if clinically indicated, until ALT, AST or DBIL have resolved to baseline or stabilization over 4 weeks.<br>Evaluate the possibility of DILI. |
| **Thrombosis/embolism** | |
| Deep vein thrombosis, pulmonary embolus, transient ischemic attack (TIA) or stroke, myocardial infarction at any time while on eltrombopag | Discontinue participant from eltrombopag.<br>If the platelet level is > 50 × 109/L at the time of thrombosis, treatment with enoxaparin or another appropriate anticoagulant is recommended as clinically indicated until the platelet count drops < 20 × 109/L or a standard 3 to 6 month course of anticoagulation is completed. |

a Core LFTs consists of ALT, AST, γ-GT, total bilirubin (direct and indirect), and alkaline phosphatase (ALP)

b "Combined" is defined DBIL increase to the defined threshold concurrently with ALT/AST increase to the defined threshold. If the bilirubin increase is below the defined threshold, guidance for isolated AST or ALT elevation should be followed

c Dose level: for participants ≥ 12 years old, one dose level is 25 mg; for participants < 12 years old, one dose level is 12.5 mg.

## Table 4-3　QTcF 延長に基づく ETB115 の投与中止，用量調節，及び休薬の基準（G2201 試験）

**In case of QTcF > 500 msec, (or QTcF prolongation > 60 msec from baseline)**

Confirm readout:

1. Assess the quality of the ECG recording and the QT value and repeat if needed
2. Interrupt eltrombopag only if no other cause has been identified and if there are cardiac signs and symptoms
3. Determine the serum electrolyte levels (in particular hypokalemia, hypomagnesemia). If abnormal, correct abnormalities before resuming investigational drug treatment
4. Review concomitant medication associated with QT prolongation, including drugs with a “Known”, “Possible”, or “Conditional risk of Torsades de Pointes” (crediblemeds.org), and drugs with the potential to increase the risk of investigational drug exposure related QT prolongation
5. Check investigational drug dosing schedule and treatment compliance
6. Consider collecting a ECG time-matched PK sample as unscheduled PK sample, and record time and date of last investigational drug intake
7. Repeat ECG and confirm ECG diagnosis by a cardiologist

**After confirming ECG reading at site, if QTcF > 500 msec**

- Interrupt eltrombopag
- Correct electrolytes, eliminate culprit concomitant treatments, and identify and address clinical conditions that could potentially prolong the QT
- Consult with a cardiologist (or qualified specialist)
- Increase cardiac monitoring as indicated, until the QTcF returns to ≤ 480 msec
- Dose can be resumed if QTc reduces or an alternate cause has been identified and if there are no cardiac signs and symptoms

If resolved (QTcF ≤ 480 msec), consider re-introducing treatment at reduced dose, and increase ECG monitoring for the next treatment(s):

- If QTcF remains ≤ 500 msec after dose reduction, continue planned ECG monitoring during subsequent treatment
- If QTcF recurs > 500 msec after dose reduction, discontinue participant from study treatment

## Table 4-4　有害事象の概要（G2201 試験，Safety Set）

| | All Subjects N=36 | |
|---|---|---|
| **Category** | **All grades n (%)** | **Grade ≥ 3 n (%)** |
| **Adverse events** | 36 (100.0) | 24 (66.7) |
| Suspected to be related to eltrombopag | 30 (83.3) | 15 (41.7) |
| Suspected to be related to study treatment | 36 (100.0) | 21 (58.3) |
| **SAEs** | 13 (36.1) | 11 (30.6) |
| Suspected to be related to eltrombopag | 4 (11.1) | 3 (8.3) |
| Suspected to be related to study treatment | 8 (22.2) | 7 (19.4) |
| **Fatal SAEs** | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| Suspected to be related to eltrombopag | 0 | 0 |
| Suspected to be related to study treatment | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| **AEs leading to discontinuation** | 2 (5.6) | 2 (5.6) |

| Category | All Subjects N=36 All grades n (%) | All Subjects N=36 Grade ≥ 3 n (%) |
|---|---|---|
| Suspected to be related to eltrombopag | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| Suspected to be related to study treatment | 2 (5.6) | 2 (5.6) |
| **AEs leading to dose adjustment/interruption** | 18 (50.0) | 10 (27.8) |
| Suspected to be related to eltrombopag | 6 (16.7) | 4 (11.1) |
| Suspected to be related to study treatment | 16 (44.4) | 8 (22.2) |
| **AEs requiring additional therapy** | 36 (100.0) | 23 (63.9) |
| Suspected to be related to eltrombopag | 20 (55.6) | 9 (25.0) |
| Suspected to be related to study treatment | 34 (94.4) | 16 (44.4) |

Source: Table 14.3.1-1.1
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 4-5 SOC 別の有害事象（G2201 試験，Safety Set）

| SOC | All Subjects N=36 All grades n | (%) | Grade ≥ 3 n | (%) |
|---|---|---|---|---|
| Number of subjects with at least one event | 36 | (100.0) | 24 | (66.7) |
| 臨床検査 | 29 | (80.6) | 13 | (36.1) |
| 胃腸障害 | 29 | (80.6) | 1 | (2.8) |
| 代謝および栄養障害 | 28 | (77.8) | 12 | (33.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 28 | (77.8) | 9 | (25.0) |
| 免疫系障害 | 16 | (44.4) | 3 | (8.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 16 | (44.4) | 1 | (2.8) |
| 肝胆道系障害 | 15 | (41.7) | 3 | (8.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 13 | (36.1) | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 12 | (33.3) | 1 | (2.8) |
| 血管障害 | 7 | (19.4) | 2 | (5.6) |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 7 | (19.4) | 1 | (2.8) |
| 神経系障害 | 7 | (19.4) | 1 | (2.8) |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 7 | (19.4) | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 | (13.9) | 3 | (8.3) |
| 心臓障害 | 5 | (13.9) | 0 | |
| 眼障害 | 5 | (13.9) | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 | (11.1) | 0 | |
| 精神障害 | 3 | (8.3) | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 2 | (5.6) | 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） | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) |
| 耳および迷路障害 | 1 | (2.8) | 0 | |

Source: Table 14.3.1-1.2
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The primary system organ class is sorted in descending frequency of All grades in All Subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 4-6 PT 別の有害事象：発現割合 10%以上（G2201 試験，Safety Set）

| | All Subjects N=36 | |
|---|---|---|
| PT | All grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| Number of subjects with at least one event | 36 (100.0) | 24 (66.7) |
| 低カリウム血症 | 18 (50.0) | 8 (22.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 14 (38.9) | 6 (16.7) |
| 高尿酸血症 | 13 (36.1) | 3 (8.3) |
| 血中ブドウ糖増加 | 13 (36.1) | 1 (2.8) |
| 発熱 | 12 (33.3) | 1 (2.8) |
| 高ビリルビン血症 | 11 (30.6) | 2 (5.6) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 10 (27.8) | 4 (11.1) |
| 低アルブミン血症 | 10 (27.8) | 0 |
| 血清病 | 9 (25.0) | 3 (8.3) |
| 下痢 | 9 (25.0) | 0 |
| 体液貯留 | 9 (25.0) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 8 (22.2) | 2 (5.6) |
| 上気道感染 | 8 (22.2) | 1 (2.8) |
| 便秘 | 8 (22.2) | 0 |
| 血中クレアチニン増加 | 7 (19.4) | 0 |
| 発疹 | 7 (19.4) | 0 |
| 肺炎 | 6 (16.7) | 4 (11.1) |
| 高血糖 | 6 (16.7) | 2 (5.6) |
| 高血圧 | 6 (16.7) | 2 (5.6) |
| 高トリグリセリド血症 | 6 (16.7) | 2 (5.6) |
| 口腔内潰瘍形成 | 6 (16.7) | 0 |
| 過敏症 | 6 (16.7) | 0 |
| 低ナトリウム血症 | 5 (13.9) | 2 (5.6) |
| 口内炎 | 5 (13.9) | 1 (2.8) |
| 肝機能異常 | 5 (13.9) | 1 (2.8) |
| 胃腸障害 | 5 (13.9) | 0 |
| 感染 | 5 (13.9) | 0 |
| 嘔吐 | 5 (13.9) | 0 |
| アレルギー性輸血反応 | 4 (11.1) | 1 (2.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (11.1) | 1 (2.8) |
| 血中尿素増加 | 4 (11.1) | 0 |
| 胸部不快感 | 4 (11.1) | 0 |

| | All Subjects N=36 | |
|---|---|---|
| PT | All grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| 頭痛 | 4 (11.1) | 0 |
| 高脂血症 | 4 (11.1) | 0 |
| 低蛋白血症 | 4 (11.1) | 0 |
| 腎機能障害 | 4 (11.1) | 0 |

Source: Table 14.3.1-1.4.8
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The preferred terms are sorted in descending frequency of All grades in All Subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 4-7　年齢別の有害事象（G2201 試験，Safety Set）

| | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| SOC | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Number of subjects with at least one event | 4 | (100.0) | 3 | (75.0) | 4 | (100.0) | 2 | (50.0) | 26 | (100.0) | 17 | (65.4) | 2 | (100.0) | 2 | (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 | (50.0) | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 2 | (50.0) | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 凝血異常 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 汎血球減少症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心臓障害 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 心不全 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 心機能障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 洞性不整脈 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 洞性徐脈 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 5 | (19.2) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白内障 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結膜出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜上膜 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 角膜炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜裂孔 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 硝子体出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 3 | (75.0) | 0 | | 4 | (100.0) | 0 | | 20 | (76.9) | 1 | (3.8) | 2 | (100.0) | 0 | |
| 下痢 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 6 | (23.1) | 0 | | 2 | (100.0) | 0 | |
| 便秘 | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (75.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 口腔内潰瘍形成 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 6 | (23.1) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 4 | (15.4) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 口内炎 | 3 | (75.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 嘔吐 | 2 | (50.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 消化不良 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 痔核 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部膨満 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上腹部痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃潰瘍 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃炎 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯肉肥厚 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔内出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肛門周囲痛 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC / PT | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 2 | (50.0) | 0 | | 12 | (46.2) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱 | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 2 | (50.0) | 0 | | 8 | (30.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸部不快感 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸痛 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 悪寒 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| インフルエンザ様疾患 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮腫 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝胆道系障害 | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (50.0) | 0 | | 11 | (42.3) | 3 | (11.5) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 高ビリルビン血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 9 | (34.6) | 2 | (7.7) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 肝機能異常 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 4 | (15.4) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 胆石症 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 薬物性肝障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 免疫介在性肝障害 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 黄疸 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫系障害 | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 13 | (50.0) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 血清病 | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 7 | (26.9) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 過敏症 | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 4 | (15.4) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫グロブリン療法アレルギー | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫不全症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アナフィラキシー反応 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| サイトカイン放出症候群 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 感染症および寄生虫症 | 3 | (75.0) | 1 | (25.0) | 3 | (75.0) | 1 | (25.0) | 20 | (76.9) | 6 | (23.1) | 2 | (100.0) | 1 | (50.0) |
| 上気道感染 | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 5 | (19.2) | 1 | (3.8) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 肺炎 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 4 | (15.4) | 3 | (11.5) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 感染 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 4 | (15.4) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 好中球減少性感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 敗血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 2 | (7.7) | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | |
| サイトメガロウイルス感染再燃 | 2 | (50.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔感染 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 尿路感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 菌血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| COVID-19 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結膜炎 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腸球菌性敗血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸菌性敗血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 毛包炎 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 消化管感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| 歯肉炎 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 痔核感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 単純ヘルペス | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 帯状疱疹 | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 麦粒腫 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼓膜炎 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上咽頭炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| | PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| | 口腔ヘルペス | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 気道感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 鼻炎 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 敗血症性ショック | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| | 軟部組織感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 膣感染 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 傷害，中毒および処置合併症 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 5 | (19.2) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| | アレルギー性輸血反応 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| | アナフィラキシー性輸血反応 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 挫傷 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 輸血反応 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 外傷性肺損傷 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 臨床検査 | | 3 | (75.0) | 2 | (50.0) | 4 | (100.0) | 1 | (25.0) | 20 | (76.9) | 8 | (30.8) | 2 | (100.0) | 2 | (100.0) |
| | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 3 | (75.0) | 1 | (25.0) | 9 | (34.6) | 3 | (11.5) | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| | 血中ブドウ糖増加 | 0 | | 0 | | 2 | (50.0) | 0 | | 10 | (38.5) | 0 | | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 7 | (26.9) | 2 | (7.7) | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| | 血中ビリルビン増加 | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 5 | (19.2) | 2 | (7.7) | 1 | (50.0) | 0 | |
| | 血中クレアチニン増加 | 0 | | 0 | | 2 | (50.0) | 0 | | 4 | (15.4) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 血中尿素増加 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |

| SOC | | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| | PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 血圧上昇 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (7.7) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| | 抱合ビリルビン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | アミラーゼ増加 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 血中コレステロール増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 血中フィブリノゲン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 心機能検査異常 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | サイトメガロウイルス検査陽性 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 糸球体濾過率減少 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 国際標準比増加 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 眼圧上昇 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | リパーゼ増加 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 肝機能検査値上昇 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 低比重リポ蛋白増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 好中球数減少 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| | 栄養状態異常 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 総胆汁酸増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| | 体重増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 代謝および栄養障害 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (75.0) | 2 | (50.0) | 22 | (84.6) | 9 | (34.6) | 2 | (100.0) | 1 | (50.0) |
| | 低カリウム血症 | 0 | | 0 | | 2 | (50.0) | 0 | | 15 | (57.7) | 7 | (26.9) | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| | 高尿酸血症 | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 9 | (34.6) | 2 | (7.7) | 1 | (50.0) | 0 | |
| | 低アルブミン血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 9 | (34.6) | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 体液貯留 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 8 | (30.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高血糖 | 0 | | 0 | | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 3 | (11.5) | 1 | (3.8) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 5 | (19.2) | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 1 | (3.8) | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| 高脂血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低蛋白血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 食欲減退 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| ナトリウム貯留 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高コレステロール血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低カルシウム血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 低マグネシウム血症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高カリウム血症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血液量減少症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鉄過剰 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 栄養障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ビタミン B1 欠乏 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢痛 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 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 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |

| SOC | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 神経系障害 | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (50.0) | 1 | (25.0) | 3 | (11.5) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 頭痛 | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 筋痙直 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| ウェルニッケ脳症 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 精神障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 3 | (11.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 不眠症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠の質低下 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 3 | (75.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 7 | (26.9) | 1 | (3.8) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 腎機能障害 | 2 | (50.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 急性腎障害 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎不全 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎結石症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蛋白尿 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿道出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | |
| 尿閉 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乳房過形成 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度月経出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 6 | (23.1) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 湿性咳嗽 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (7.7) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | 6-11 years All Subjects N=4 | | | | 12-17 years All Subjects N=4 | | | | 18-64 years All Subjects N=26 | | | | >=65 years All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | | All grades | | Grade ≥ 3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 咳嗽 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発声障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻粘膜びらん | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔咽頭痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (75.0) | 0 | | 9 | (34.6) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発疹 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 6 | (23.1) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ざ瘡 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚乾燥 | 0 | | 0 | | 2 | (50.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血性水疱 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性皮膚炎 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 紅斑 | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 黄色皮膚 | 0 | | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血管障害 | 2 | (50.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 3 | (11.5) | 1 | (3.8) | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| 高血圧 | 2 | (50.0) | 0 | | 1 | (25.0) | 0 | | 2 | (7.7) | 1 | (3.8) | 1 | (50.0) | 1 | (50.0) |
| 低血圧 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (3.8) | 0 | | 0 | | 0 | |

Source: Table 14.3.1-1.2.1
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The primary system organ class is sorted alphabetically and the preferred terms are sorted within primary SOC in descending frequency of All grades in All Subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 4-8　発現時期別の有害事象（G2201 試験，Safety Set）

| SOC / PT | Period: ≤ 30 days, All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days, All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days, All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days, All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days, All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| Number of subjects with at least one event | 36 | (100.0) | 23 | (63.9) | 27 | (100.0) | 7 | (25.9) | 17 | (100.0) | 5 | (29.4) | 17 | (100.0) | 1 | (5.9) | 2 | (100.0) | 0 | |
| 血液およびリンパ系障害 | 5 | (13.9) | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱性好中球減少症 | 3 | (8.3) | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 凝血異常 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 汎血球減少症 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心臓障害 | 4 | (11.1) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心不全 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心機能障害 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 洞性不整脈 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 洞性徐脈 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳および迷路障害 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 耳痛 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼障害 | 4 | (11.1) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 白内障 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結膜出血 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜上膜 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼痛 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 角膜炎 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜出血 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 網膜裂孔 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 硝子体出血 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 21 | (58.3) | 1 | (2.8) | 11 | (40.7) | 0 | | 7 | (41.2) | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 下痢 | 4 | (11.1) | 0 | | 2 | (7.4) | 0 | | 3 | (17.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 便秘 | 5 | (13.9) | 0 | | 2 | (7.4) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | Period: ≤ 30 days All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 口腔内潰瘍形成 | 5 | (13.9) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸障害 | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口内炎 | 3 | (8.3) | 1 | (2.8) | 2 | (7.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 嘔吐 | 4 | (11.1) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹痛 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 消化不良 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃腸出血 | 0 | | 0 | | 2 | (7.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 痔核 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 悪心 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腹部膨満 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上腹部痛 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃潰瘍 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胃炎 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯肉肥厚 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔内出血 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肛門周囲痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯痛 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 15 | (41.7) | 1 | (2.8) | 1 | (3.7) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発熱 | 10 | (27.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸部不快感 | 4 | (11.1) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胸痛 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 末梢性浮腫 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 悪寒 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| インフルエンザ様疾患 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮腫 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| | Period: ≤ 30 days<br>All Subjects<br>N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days<br>All Subjects<br>N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days<br>All Subjects<br>N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days<br>All Subjects<br>N=17 | | | | Period: >360 days<br>All Subjects<br>N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **SOC** | **All grades** | | **Grade >=3** | | **All grades** | | **Grade >=3** | | **All grades** | | **Grade >=3** | | **All grades** | | **Grade >=3** | | **All grades** | | **Grade >=3** | |
| **PT** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** | **n** | **(%)** |
| 肝胆道系障害 | 12 | (33.3) | 3 | (8.3) | 6 | (22.2) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高ビリルビン血症 | 9 | (25.0) | 2 | (5.6) | 2 | (7.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝機能異常 | 3 | (8.3) | 1 | (2.8) | 2 | (7.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 胆石症 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 薬物性肝障害 | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫介在性肝障害 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 黄疸 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫系障害 | 14 | (38.9) | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血清病 | 9 | (25.0) | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 過敏症 | 6 | (16.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫グロブリン療法アレルギー | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 免疫不全症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アナフィラキシー反応 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| サイトカイン放出症候群 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染症および寄生虫症 | 25 | (69.4) | 8 | (22.2) | 7 | (25.9) | 1 | (3.7) | 3 | (17.6) | 1 | (5.9) | 6 | (35.3) | 1 | (5.9) | 1 | (50.0) | 0 | |
| 上気道感染 | 3 | (8.3) | 1 | (2.8) | 1 | (3.7) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 肺炎 | 5 | (13.9) | 3 | (8.3) | 1 | (3.7) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 感染 | 5 | (13.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 好中球減少性感染 | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 敗血症 | 2 | (5.6) | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | |
| サイトメガロウイルス感染再燃 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔感染 | 2 | (5.6) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿路感染 | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 菌血症 | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| COVID-19 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 結膜炎 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | Period: ≤ 30 days All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 腸球菌性敗血症 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 大腸菌性敗血症 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 毛包炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 消化管感染 | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 歯肉炎 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 痔核感染 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 単純ヘルペス | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 帯状疱疹 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 麦粒腫 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼓膜炎 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 上咽頭炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔ヘルペス | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 気道感染 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鼻炎 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 敗血症性ショック | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 軟部組織感染 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 膣感染 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 傷害，中毒および処置合併症 | 5 | (13.9) | 0 | | 2 | (7.4) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性輸血反応 | 3 | (8.3) | 0 | | 1 | (3.7) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アナフィラキシー性輸血反応 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 挫傷 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 輸血反応 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 外傷性肺損傷 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 臨床検査 | 23 | (63.9) | 6 | (16.7) | 12 | (44.4) | 6 | (22.2) | 7 | (41.2) | 2 | (11.8) | 3 | (17.6) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 9 | (25.0) | 3 | (8.3) | 5 | (18.5) | 3 | (11.1) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | Period: ≤ 30 days All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 血中ブドウ糖増加 | 12 | (33.3) | 1 | (2.8) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 7 | (19.4) | 2 | (5.6) | 3 | (11.1) | 2 | (7.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中ビリルビン増加 | 5 | (13.9) | 1 | (2.8) | 2 | (7.4) | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中クレアチニン増加 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 4 | (23.5) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 2 | (5.6) | 0 | | 2 | (7.4) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中尿素増加 | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 2 | (5.6) | 0 | | 1 | (3.7) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血圧上昇 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 1 | (3.7) | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 抱合ビリルビン増加 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アミラーゼ増加 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中コレステロール増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血中フィブリノゲン増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 心機能検査異常 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| サイトメガロウイルス検査陽性 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 糸球体濾過率減少 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 国際標準比増加 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 眼圧上昇 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| リパーゼ増加 | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 肝機能検査値上昇 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低比重リポ蛋白増加 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 好中球数減少 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 栄養状態異常 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 総胆汁酸増加 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体重増加 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | Period: ≤ 30 days All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 代謝および栄養障害 | 24 | (66.7) | 10 | (27.8) | 11 | (40.7) | 1 | (3.7) | 2 | (11.8) | 1 | (5.9) | 5 | (29.4) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低カリウム血症 | 17 | (47.2) | 8 | (22.2) | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高尿酸血症 | 4 | (11.1) | 2 | (5.6) | 7 | (25.9) | 1 | (3.7) | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低アルブミン血症 | 8 | (22.2) | 0 | | 2 | (7.4) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 体液貯留 | 9 | (25.0) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高血糖 | 3 | (8.3) | 1 | (2.8) | 1 | (3.7) | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高トリグリセリド血症 | 4 | (11.1) | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低ナトリウム血症 | 5 | (13.9) | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高脂血症 | 3 | (8.3) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低蛋白血症 | 3 | (8.3) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 食欲減退 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| ナトリウム貯留 | 3 | (8.3) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高コレステロール血症 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低カルシウム血症 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低マグネシウム血症 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高カリウム血症 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血液量減少症 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 鉄過剰 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 栄養障害 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ビタミン B1 欠乏 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 | (8.3) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 四肢痛 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 関節痛 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋肉痛 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 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 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | Period: ≤ 30 days All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 子宮平滑筋腫 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 神経系障害 | 6 | (16.7) | 0 | | 1 | (3.7) | 1 | (3.7) | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 頭痛 | 4 | (11.1) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 浮動性めまい | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 筋痙直 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| ウェルニッケ脳症 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 精神障害 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 不眠症 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠の質低下 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 睡眠障害 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎および尿路障害 | 5 | (13.9) | 1 | (2.8) | 2 | (7.4) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 4 | (23.5) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎機能障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 3 | (17.6) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 急性腎障害 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎不全 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 腎結石症 | 0 | | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 蛋白尿 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿道出血 | 1 | (2.8) | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 尿閉 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 2 | (11.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 乳房過形成 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 重度月経出血 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 呼吸器，胸郭および縦隔障害 | 5 | (13.9) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 湿性咳嗽 | 1 | (2.8) | 0 | | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性鼻炎 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 咳嗽 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 発声障害 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

| SOC | Period: ≤ 30 days All Subjects N=36 | | | | Period: >30 to ≤ 90 days All Subjects N=27 | | | | Period: >90 to ≤ 180 days All Subjects N=17 | | | | Period: >180 to ≤ 360 days All Subjects N=17 | | | | Period: >360 days All Subjects N=2 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | | All grades | | Grade >=3 | |
| PT | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 鼻粘膜びらん | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 口腔咽頭痛 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚および皮下組織障害 | 11 | (30.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| 発疹 | 5 | (13.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (50.0) | 0 | |
| ざ瘡 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 皮膚乾燥 | 2 | (5.6) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血性水疱 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| アレルギー性皮膚炎 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 紅斑 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| そう痒症 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 黄色皮膚 | 1 | (2.8) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |
| 血管障害 | 4 | (11.1) | 2 | (5.6) | 1 | (3.7) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 高血圧 | 4 | (11.1) | 2 | (5.6) | 1 | (3.7) | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | |
| 低血圧 | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 1 | (5.9) | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 | |

Source: Table 14.3.1-1.2.2
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The primary system organ class is sorted alphabetically and the preferred terms are sorted within primary SOC in descending frequency of All grades in All Subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

**Table 4-9　ETB115，r-ATG，又は CsA との関連ありと判断された有害事象：発現割合 10%以上（G2201 試験，Safety Set）**

| | All Subjects N=36 | |
|---|---|---|
| PT | All grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| **Eltrombopag related AEs** | | |
| Number of subjects with at least one event | 30 (83.3) | 15 (41.7) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 11 (30.6) | 5 (13.9) |
| 高ビリルビン血症 | 11 (30.6) | 2 (5.6) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 7 (19.4) | 2 (5.6) |
| 血中ビリルビン増加 | 6 (16.7) | 2 (5.6) |
| 高尿酸血症 | 4 (11.1) | 1 (2.8) |
| 肝機能異常 | 4 (11.1) | 0 |
| **CsA related AEs** | | |
| Number of subjects with at least one event | 33 (91.7) | 14 (38.9) |
| 高尿酸血症 | 12 (33.3) | 3 (8.3) |
| 高ビリルビン血症 | 11 (30.6) | 2 (5.6) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 7 (19.4) | 1 (2.8) |
| 血中クレアチニン増加 | 6 (16.7) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 5 (13.9) | 1 (2.8) |
| 血中ビリルビン増加 | 4 (11.1) | 1 (2.8) |
| 高血圧 | 4 (11.1) | 1 (2.8) |
| 肝機能異常 | 4 (11.1) | 0 |
| 腎機能障害 | 4 (11.1) | 0 |
| **r-ATG related AEs** | | |
| Number of subjects with at least one event | 34 (94.4) | 11 (30.6) |
| 血清病 | 9 (25.0) | 3 (8.3) |
| 発熱 | 8 (22.2) | 1 (2.8) |
| 体液貯留 | 7 (19.4) | 0 |
| 過敏症 | 6 (16.7) | 0 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 4 (11.1) | 1 (2.8) |
| 高ビリルビン血症 | 4 (11.1) | 0 |

Source: Table 14.3.1-1.4.9, Table 14.3.1-1.4.10, Table 14.3.1-1.4.11
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The preferred terms are sorted in descending frequency of all grades in all subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 4-10　PT 別の重篤な有害事象（G2201 試験，Safety Set）

| | All Subjects N = 36 | |
|---|---|---|
| PT | All grades n (%) | Grade >= 3 n (%) |
| Number of subjects with at least one event | 13 (36.1) | 11 (30.6) |
| 敗血症 | 3 (8.3) | 3 (8.3) |
| 高尿酸血症 | 3 (8.3) | 3 (8.3) |
| 低カリウム血症 | 2 (5.6) | 2 (5.6) |
| 薬物性肝障害 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| 肝機能異常 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| 帯状疱疹 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| 尿路感染 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| 好中球数減少 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| 低ナトリウム血症 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| 子宮平滑筋腫 | 1 (2.8) | 1 (2.8) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.8) | 0 |
| 血中ビリルビン増加 | 1 (2.8) | 0 |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.8) | 0 |
| 乳房過形成 | 1 (2.8) | 0 |
| 重度月経出血 | 1 (2.8) | 0 |

Source: Table 14.3.1-1.5
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple severity grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The preferred terms are sorted in descending frequency of all grades in all subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## Table 4-11　臨床的に注目すべき有害事象の概要（G2201 試験，Safety Set）

| | All Subjects N=36 | |
|---|---|---|
| Safety topic | All grades n (%) | Grade ≥ 3 n (%) |
| 肝機能障害 | 29 (80.6) | 12 (33.3) |
| 急性腎障害 | 13 (36.1) | 0 |

Source: Table 14.3.1-3
Numbers (n) represent counts of subjects.
AEs occurring during treatment or within 30 days of the last dose of eltrombopag are summarized.
A subject with multiple grades for an AE is only counted under the maximum grade.
The Safety topics are sorted in descending frequency of All grades in All Subjects.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

## Table 4-12　肝機能障害の発現状況（G2201 試験，Safety Set）

| 肝機能障害 | All Subjects N=36 n (%) |
|---|---|
| Number of subjects with at least one event | 29 (80.6) |
| Maximum grade | |
| Grade 3 AEs | 10 (27.8) |
| Grade 4 AEs | 2 (5.6) |
| Grade 5 AEs | 0 |
| Treatment-related AEs | 26 (72.2) |
| SAEs | 2 (5.6) |
| Leading to death | 0 |
| Action taken | |
| Drug withdrawn | 2 (5.6) |
| Dose reduced | 1 (2.8) |
| Dose increased | 0 |
| Drug interrupted | 6 (16.7) |
| Dose not changed/NA/Unknown | 29 (80.6) |
| Medication or therapy taken | 17 (47.2) |
| AE outcome | |
| Recovered/resolved | 28 (77.8) |
| Recovering/resolving | 0 |
| Not recovered/not resolved | 8 (22.2) |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 |
| Fatal | 0 |
| Unknown | 0 |

Source: Table 14.3.1-4

Numbers (n) represent counts of subjects. A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

## Table 4-13　肝機能関連の臨床検査値異常（G2201 試験，Safety Set）

| Worst post-baseline values | All Subjects N=36 n (%) |
|---|---|
| ALT or AST > 3 × ULN and (TBIL or DBIL > 2 × ULN) and (ALP < 2 × ULN or missing) | 4 (11.1) |
| ALT or AST > 3 × ULN and (TBIL or DBIL > 2 × ULN) | 4 (11.1) |
| ALT or AST > 3 × ULN and (TBIL or DBIL > 1.5 × ULN) | 8 (22.2) |
| ALT or AST > 20 × ULN | 2 (5.6) |
| ALT or AST > 10 × ULN | 4 (11.1) |
| ALT or AST > 5 × ULN | 7 (19.4) |
| ALT or AST > 3 × ULN | 11 (30.6) |
| ALT > 20 × ULN | 2 (5.6) |
| ALT > 10 × ULN | 3 (8.3) |
| ALT > 5 × ULN | 7 (19.4) |
| ALT > 3 × ULN | 10 (27.8) |
| AST > 20 × ULN | 0 |
| AST > 10 × ULN | 3 (8.3) |

| Worst post-baseline values | All Subjects N=36 n (%) |
|---|---|
| AST > 5 × ULN | 3 (8.3) |
| AST > 3 × ULN | 5 (13.9) |
| DBIL > 2 × ULN | 13 (36.1) |
| DBIL > 1.5 × ULN | 20 (55.6) |
| TBIL > 2 × ULN | 18 (50.0) |
| TBIL > 1.5 × ULN | 27 (75.0) |
| ALP > 1.5 × ULN | 6 (16.7) |

Source: Table 14.3-3.8
Numbers (n) represent counts of subjects.

## Table 4-14　急性腎障害の発現状況（G2201 試験，Safety Set）

| 急性腎障害 | All Subjects N=36 n (%) |
|---|---|
| Number of subjects with at least one event | 13 (36.1) |
| Maximum grade | |
| Grade 3 AEs | 0 |
| Grade 4 AEs | 0 |
| Grade 5 AEs | 0 |
| Treatment-related AEs | 1 (2.8) |
| SAEs | 0 |
| Leading to death | 0 |
| Action taken | |
| Drug withdrawn | 0 |
| Dose reduced | 0 |
| Dose increased | 0 |
| Drug interrupted | 0 |
| Dose not changed/NA/Unknown | 13 (36.1) |
| Medication or therapy taken | 2 (5.6) |
| AE outcome | |
| Recovered/resolved | 10 (27.8) |
| Recovering/resolving | 0 |
| Not recovered/not resolved | 6 (16.7) |
| Recovered/resolved with sequelae | 0 |
| Fatal | 0 |
| Unknown | 0 |

Source: Table 14.3.1-4
Numbers (n) represent counts of subjects. A subject may be counted in several rows for action taken and outcome.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03, Case Retrieval Strategy version released 20[redacted]

**Table 4-15　重篤な有害事象一覧（G2201 試験，Safety Set）**

| Country/ Subject ID | Age/ Sex | Serious event/ Criteria | PT | Start day (Study day) | End day (Study day) | Duration (days) | Toxicity Grade | Casuality | Action taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CHN/[redacted] | 1[redacted]/M | Yes/6 | 高尿酸血症 | 225 | 239 | 15 | 4 | 2, 3 | 2, 3, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 2[redacted]/M | Yes/6 | 高尿酸血症 | 225 | 239 | 15 | 4 | 3 | 2, 3, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 2[redacted]/M | Yes/6 | 高尿酸血症 | 295 | 309 | 15 | 4 | 3 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 7[redacted]/F | Yes/6 | 低カリウム血症 | 28 | 30 | 3 | 4 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 2[redacted]/F | Yes/6 | 肝機能異常 | 15 | 15 | 1 | 4 | 4 | 5, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 3[redacted]/F | Yes/6 | 高尿酸血症 | 111 | 117 | 7 | 4 | 3 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 3[redacted]/F | Yes/3,6 | 子宮平滑筋腫 | 126 | 139 | 14 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 好中球数減少 | 173 | 188 | 16 | 4 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 11 | 12 | 2 | 4 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 12 | 13 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 14 | 15 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 15 | 16 | 2 | 1 | 1 | 2, 2, 998 | 1 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 16 | 17 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 18 | 22 | 5 | 2 | 1 | 2, 2, 998 | 1 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低ナトリウム血症 | 20 | 20 | 1 | 4 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低ナトリウム血症 | 20 | 33 | 14 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 22 | 23 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 24 | 25 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 25 | 27 | 3 | 2 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 28 | 29 | 2 | 2 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 30 | 31 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 31 | 32 | 2 | 2 | 1 | 2, 2, 998 | 1 |
| CHN/[redacted] | 5[redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 32 | 33 | 2 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |

| Country/ Subject ID | Age/ Sex | Serious event/ Criteria | PT | Start day (Study day) | End day (Study day) | Duration (days) | Toxicity Grade | Casuality | Action taken | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 33 | 34 | 2 | 2 | 1 | 2, 998, 998 | 1 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 低カリウム血症 | 34 | — | — | 4 | 1 | 2, 2, 998 | 1 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/1,2 | 敗血症 | 35 | 36 | 2 | 4 | 3, 4 | 2, 2, 998 | 4 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3,6 | 薬物性肝障害 | 5 | 15 | 11 | 4 | 2, 3, 4 | 5, 5, 2 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3,6 | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 6 | 7 | 2 | 2 | 2, 3, 4 | 4, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3,6 | 血中ビリルビン増加 | 6 | 7 | 2 | 1 | 2, 3, 4 | 4, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/2,6 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 6 | 10 | 5 | 3 | 2, 3, 4 | 4, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3,6 | γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 7 | 13 | 7 | 2 | 2, 3, 4 | 4, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3,6 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 10 | 11 | 2 | 2 | 2, 3, 4 | 4, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3,6 | アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 11 | 18 | 8 | 1 | 2, 3, 4 | 4, 4, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/M | Yes/3,4 | 乳房過形成 | 171 | 173 | 3 | 2 | 2, 3 | 2, 2, 998 | 2 |
| CHN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 重度月経出血 | 143 | 161 | 19 | 2 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| JPN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/6 | 敗血症 | 10 | 17 | 8 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| JPN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 帯状疱疹 | 137 | 153 | 17 | 3 | 2, 3, 4 | 2, 2, 998 | 2 |
| TWN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 尿路感染 | 19 | 26 | 8 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| TWN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 尿路感染 | 173 | 184 | 12 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| TWN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 敗血症 | 233 | 244 | 12 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| TWN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 尿路感染 | 274 | 289 | 16 | 3 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |
| TWN/[redacted] | [redacted]/F | Yes/3 | 敗血症 | 275 | 289 | 15 | 4 | 1 | 2, 2, 998 | 2 |

Source: Listing 16.2.7-1.1

Seriousness criteria: 1=Death, 2=Life threatening, 3=Hospitalization (Initial or Prolonged), 4=Disability or Permanent Damage, 5=Congenital anomaly or birth defect, 6=Other Serious (Important Medical Events).

Relationship to study treatment (causality): 1=No, 2=Yes- Eltrombopag, 3=Yes, CsA, 4=Yes, r-ATG.

Action taken: 1=Dose increased, 2=Dose not changed, 3=Dose reduced, 4=Drug interrupted, 5=Drug withdrawn, 998=NA, 999=UNK.

Action taken treatment sequence order: 1=Eltrombopag, 2=CsA, 3=r-ATG.

Outcome: 1=Not recovered/not resolved, 2=recovered/resolved, 3=recovered/resolved with sequelae, 4=Fatal, 999=UNK.
MedDRA version 25.0, CTCAE version 4.03.

## 4.3　その他の臨床試験

該当なし