# ドプテレット®錠20mg

# ＜アバトロンボパグマレイン酸塩＞

# （持続性及び慢性免疫性血小板減少症）

## 第 2 部（モジュール 2）
## CTD の概要（サマリー）

## 2.5　臨床に関する概括評価

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧....9
2.5 臨床に関する概括評価....11
2.5.1 製品開発の根拠....16
2.5.1.1 薬理学的分類....16
2.5.1.2 申請適応症....16
2.5.1.3 免疫性血小板減少症の概要....17
2.5.1.4 臨床開発計画の概要....19
2.5.1.5 推奨用法・用量....20
2.5.1.6 規制要件に関する背景....23
2.5.1.6.1 各国の規制ガイドラインとの整合性....23
2.5.1.6.2 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の遵守....23
2.5.1.7 各国規制当局との協議状況....23
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価....25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価....26
2.5.3.1 ヒト薬物動態試験....26
2.5.3.1.1 慢性 ITP 患者の薬物動態....26
2.5.3.1.2 内因性要因....26
2.5.3.1.3 外因性要因....26
2.5.3.2 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学....26
2.5.3.2.1 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果及び結論....27
2.5.3.2.1.1 母集団薬物動態....27
2.5.3.2.1.2 母集団薬力学：曝露量-反応関係....27
2.5.3.2.1.3 日本人と外国人の慢性 ITP 患者の比較....27
2.5.3.2.1.4 用法・用量-添付文書での推奨事項....28
2.5.3.3 用法・用量の選択及び根拠....32
2.5.3.4 慢性 ITP 患者全体の母集団薬物動態／薬力学解析の概要....33
2.5.3.5 ヒト薬力学試験....34
2.5.4 有効性の概括評価....35
2.5.4.1 有効性評価に用いた試験及び結果の概要....36
2.5.4.1.1 国内 307 試験（評価資料）....36
2.5.4.1.1.1 試験デザイン－307 試験....36
2.5.4.1.1.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－307 試験....36
2.5.4.1.1.3 治験薬への曝露－307 試験....37
2.5.4.1.1.4 有効性評価項目－307 試験....37
2.5.4.1.1.5 部分集団解析－307 試験....41
2.5.4.1.1.6 結論－307 試験....41

2.5.4.1.2 海外 302 試験（参考資料）.....42
2.5.4.1.2.1 試験デザイン－302 試験.....42
2.5.4.1.2.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－302 試験.....43
2.5.4.1.2.3 治験薬への曝露－302 試験.....43
2.5.4.1.2.4 有効性評価項目－302 試験.....43
2.5.4.1.2.5 部分集団解析－302 試験.....47
2.5.4.1.2.6 結論－302 試験.....47
2.5.4.1.3 海外 305 試験（参考資料）.....48
2.5.4.1.3.1 試験デザイン－305 試験.....48
2.5.4.1.3.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－305 試験.....48
2.5.4.1.3.3 治験薬への曝露－305 試験.....49
2.5.4.1.3.4 有効性評価項目－305 試験.....49
2.5.4.1.3.5 結論－305 試験.....50
2.5.4.1.4 海外 CL-003 試験（参考資料）.....51
2.5.4.1.4.1 試験デザイン－CL-003 試験.....51
2.5.4.1.4.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－CL-003 試験.....51
2.5.4.1.4.3 治験薬への曝露－CL-003 試験.....52
2.5.4.1.4.4 有効性評価項目－CL-003 試験.....52
2.5.4.1.4.5 結論－CL-003 試験.....55
2.5.4.1.5 海外 CL-004 試験（参考資料）.....55
2.5.4.1.5.1 試験デザイン－CL-004 試験.....56
2.5.4.1.5.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－CL-004 試験.....56
2.5.4.1.5.3 治験薬への曝露－CL-004 試験.....56
2.5.4.1.5.4 有効性評価項目－CL-004 試験.....56
2.5.4.1.5.5 結論－CL-004 試験.....57
2.5.4.2 試験間の比較.....58
2.5.4.3 免疫性血小板減少症患者を対象とした試験の有効性結果の比較.....58
2.5.4.3.1.1 血小板反応の累積週数—試験間比較.....58
2.5.4.3.1.2 評価時点別の血小板数の反応—試験間比較.....59
2.5.4.4 作用の発現時期.....60
2.5.4.5 有効性の持続.....61
2.5.4.6 有効性に関する結論.....62
2.5.5 安全性の概括評価.....64
2.5.5.1 安全性の評価計画.....64
2.5.5.1.1 慢性 ITP を対象とした臨床試験.....64
2.5.5.1.2 安全性の解析.....65
2.5.5.1.2.1 307 試験.....65

2.5.5.1.2.2 302 試験 ..... 65
2.5.5.1.2.3 統合解析（Group 4） ..... 65
2.5.5.1.3 有害事象の評価 ..... 66
2.5.5.1.4 曝露期間で補正した発現率 ..... 67
2.5.5.2 307 試験（評価資料） ..... 68
2.5.5.2.1 曝露状況及び被験者の内訳 ..... 68
2.5.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性 ..... 68
2.5.5.2.3 併用薬 ..... 69
2.5.5.2.4 有害事象の概要 ..... 69
2.5.5.2.5 比較的よくみられる有害事象 ..... 71
2.5.5.2.6 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 ..... 72
2.5.5.2.7 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 72
2.5.5.2.8 死亡 ..... 72
2.5.5.2.9 重篤な有害事象 ..... 73
2.5.5.2.10 注目すべき有害事象 ..... 74
2.5.5.2.11 投与中止に至った有害事象 ..... 74
2.5.5.2.12 臨床検査値の評価 ..... 74
2.5.5.2.13 バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目 ..... 75
2.5.5.2.14 結論 ..... 75
2.5.5.3 302 試験（参考資料） ..... 76
2.5.5.3.1 被験者の内訳 ..... 76
2.5.5.3.2 曝露状況 ..... 77
2.5.5.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性 ..... 77
2.5.5.3.4 併用薬 ..... 77
2.5.5.3.5 有害事象の概要 ..... 78
2.5.5.3.6 比較的よくみられる有害事象 ..... 79
2.5.5.3.7 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象 ..... 80
2.5.5.3.8 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象 ..... 80
2.5.5.3.8.1 全体の発現割合 ..... 80
2.5.5.3.8.2 曝露期間で補正した有害事象の発現率 ..... 81
2.5.5.3.9 死亡 ..... 81
2.5.5.3.10 重篤な有害事象 ..... 82
2.5.5.3.11 注目すべき有害事象 ..... 83
2.5.5.3.11.1 血小板減少症の再発 ..... 83
2.5.5.3.11.2 血栓・塞栓イベント ..... 83
2.5.5.3.11.3 新生物イベント ..... 84
2.5.5.3.11.4 出血イベント ..... 84

2.5.5.3.11.5 臨床的に重要な肝機能検査値異常....84
2.5.5.3.12 投与中止に至った有害事象....84
2.5.5.3.13 臨床検査値の評価....84
2.5.5.3.14 バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性評価項目....84
2.5.5.3.15 結論....85
2.5.5.4 統合解析（Group 4）（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）（参考資料）....86
2.5.5.4.1 被験者の内訳....86
2.5.5.4.2 曝露状況....86
2.5.5.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性....87
2.5.5.4.4 併用薬....87
2.5.5.4.5 有害事象の概要....88
2.5.5.4.5.1 全体の発現割合....88
2.5.5.4.5.2 曝露期間で補正した発現率....89
2.5.5.4.6 比較的よくみられる有害事象....89
2.5.5.4.6.1 全体の発現割合....89
2.5.5.4.6.2 曝露期間で補正した発現率....91
2.5.5.4.7 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象....91
2.5.5.4.7.1 全体の発現割合....91
2.5.5.4.7.2 曝露期間で補正した発現率....92
2.5.5.4.8 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象....93
2.5.5.4.8.1 全体の発現割合....93
2.5.5.4.8.2 曝露期間で補正した発現率....94
2.5.5.4.9 死亡....94
2.5.5.4.10 重篤な有害事象....94
2.5.5.4.10.1 全体の発現割合....94
2.5.5.4.10.2 曝露期間で補正した発現率....95
2.5.5.4.11 注目すべき有害事象....96
2.5.5.4.11.1 血小板減少症の再発....98
2.5.5.4.11.2 血栓・塞栓イベント....98
2.5.5.4.11.3 出血イベント....98
2.5.5.4.11.4 胃萎縮イベント....98
2.5.5.4.11.5 新生物イベント....98
2.5.5.4.11.6 骨髄病理イベント....99
2.5.5.4.11.7 臨床的に重要な肝機能検査値異常....99
2.5.5.4.12 投与中止に至った有害事象....99
2.5.5.4.12.1 全体の発現割合....99

2.5.5.4.12.2　曝露期間で補正した発現率 ..... 100
2.5.5.4.13　臨床検査値の評価 ..... 100
2.5.5.4.14　結論 ..... 101
2.5.5.5　特別な患者集団及び状況下での安全性 ..... 101
2.5.5.5.1　人口統計学的特性による部分集団解析 ..... 101
2.5.5.5.2　日本人集団の解析 ..... 102
2.5.5.6　市販後の使用経験 ..... 102
2.5.5.7　安全性の結論 ..... 102
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 ..... 103
2.5.6.1　対象疾患 ..... 103
2.5.6.1.1　疾患又は状態 ..... 103
2.5.6.1.2　現在の治療法 ..... 103
2.5.6.2　ベネフィット ..... 104
2.5.6.3　リスク ..... 105
2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価 ..... 107
2.5.7　参考文献 ..... 109

## 表目次

表 2.5-1　本申請の評価に用いた臨床試験の要約 ..... 13
表 2.5-2　持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者でのアバトロンボパグの用量調節レベル ..... 21
表 2.5-3　持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者で推奨されるアバトロンボパグの用量調節 ..... 21
表 2.5-4　1 週間の総投与量別の各週の目標血小板数を達成した被験者の割合 ..... 31
表 2.5-5　血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（307 試験） ..... 38
表 2.5-6　Day 8 の血小板反応率（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（307 試験） ..... 38
表 2.5-7　ベースライン以降に併用する免疫性血小板減少症治療薬を減量した被験者の要約（その他の評価項目）－FAS、コア期（307 試験） ..... 39
表 2.5-8　持続血小板反応率－FAS、コア期（307 試験） ..... 39
表 2.5-9　血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（302 試験） ..... 44
表 2.5-10　Day 8 の血小板反応率（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験） ..... 45
表 2.5-11　ベースライン以降に併用する免疫性血小板減少症治療薬を減量した被験者の要約（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験） ..... 45
表 2.5-12　持続血小板反応率－FAS、コア期（302 試験） ..... 46
表 2.5-13　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験） ..... 53
表 2.5-14　血小板反応の累積週数－試験間比較 ..... 59
表 2.5-15　Day 8、Day 28 及び Week 24 の血小板数の反応（≥$50\times10^9$/L)－試験間比較 ..... 60

表 2.5-16　注目すべき有害事象の定義.....66
表 2.5-17　307 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団.....70
表 2.5-18　307 試験：有害事象の概要（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....70
表 2.5-19　307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団.....71
表 2.5-20　307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....71
表 2.5-21　307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団.....73
表 2.5-22　307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....73
表 2.5-23　302 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団.....78
表 2.5-24　302 試験：主な有害事象（アバトロンボパグ群で 10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団.....79
表 2.5-25　302 試験：曝露期間で補正した有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団.....81
表 2.5-26　302 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団.....82
表 2.5-27　Group 4：有害事象の概要－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....88
表 2.5-28　Group 4：主な有害事象（発現割合順）（アバトロンボパグ群で 5%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....90
表 2.5-29　Group 4：因果関係を問わない有害事象（Grade 3 又は 4）のうちアバトロンボパグで 2 例以上に発現した事象（基本語別）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....92
表 2.5-30　Group 4：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）（発現割合順）（いずれかの投与群で 2%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....93
表 2.5-31　Group 4：重篤な有害事象（発現割合順）（いずれかの投与群で 2 例以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....95
表 2.5-32　Group 4：注目すべき有害事象－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....96

## 図目次

図 2.5-1　成人免疫性血小板減少症の治療の流れ.....19
図 2.5-2　慢性 ITP でのアバトロンボパグの用量及び用量調節方法.....30
図 2.5-3　コア期の血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移－FAS、コア期（307 試験）.....40

図 2.5-4　継続期の血小板数の中央値（Q1, Q3）の推移－FAS、継続期（307 試験）.....41
図 2.5-5　血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移－FAS、コア期（302 試験）.....47
図 2.5-6　血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移－FAS、コア期（305 試験）.....50
図 2.5-7　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....53
図 2.5-8　ベースラインから Day 28 までの血小板数の変化の中央値（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....54
図 2.5-9　解析した血小板数の中央値の推移、全ての被験者を統合した結果（Observed Case 法）－FAS（CL-004 試験）.....57

**略語・略号一覧**

| 略語・略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| 1G | 1st generation | 第 1 世代 |
| 2G | 2nd generation | 第 2 世代 |
| ALT | alanine aminotransferase | アラニンアミノトランスフェラーゼ |
| AST | aspartate aminotransferase | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ |
| AUC | area under the plasma concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| BASE | the model-predicted Baseline platelet count in the blood | ベースライン血小板数のモデル予測値 |
| BMI | body mass index | － |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| CLD | chronic liver disease | 慢性肝疾患 |
| CL/F、CL/F1 | apparent total clearance | 見かけのクリアランス |
| CSR | clinical study report | 治験総括報告書 |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events | 有害事象共通用語規準 |
| CYP | cytochrome P450 | チトクローム P450 |
| eGFR | estimated glomerular filtration rate | 推定糸球体濾過速度 |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FAS | full analysis set | 最大の解析対象集団 |
| FcRn | neonatal Fc receptor | 胎児性 Fc 受容体 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GGT | gamma-glutamyltransferase | γ-グルタミルトランスフェラーゼ |
| ICH | International Council for Harmonisation | 医薬品規制調和国際会議 |
| ISE | Integrated Summary of Efficacy | － |
| ISS | Integrated Summary of Safety | － |
| ITP | immune thrombocytopenia (idiopathic thrombocytopenic purpura) | 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病） |
| Kin | zero-order production rate of platelet precursors | 血小板前駆体の 0 次産生速度 |
| Kout | first-order maturation rate constant of platelet precursors | 血小板前駆体の 1 次成熟速度定数 |
| LDH | lactate dehydrogenase | 乳酸脱水素酵素 |
| LOCF | last observation carried forward | － |
| MedDRA | Medical Dictionary for Regulatory Activities | ICH 国際医薬用語集 |
| mFAS | modified full analysis set | 改変最大の解析対象集団 |
| PD | pharmacodynamic(s) | 薬力学 |
| P-gp | P-glycoprotein | P-糖蛋白質 |
| PK | pharmacokinetic(s) | 薬物動態 |
| PMDA | Pharmaceuticals and Medical Devices Agency | 医薬品医療機器総合機構 |
| PSUR | periodic safety update report | 定期的安全性最新報告 |
| PT | preferred term | 基本語 |

| 略語・略号 | 略していない表現（英） | 略していない表現（日） |
|---|---|---|
| SLOPE | avatrombopag plasma concentration related to the increase in production of platelet precursors through a linear proportionality constant | アバトロンボパグの血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数 |
| SOC | system organ class | 器官別大分類 |
| TPO | thrombopoietin | トロンボポエチン |
| V/F、V/F1 | apparent volume of distribution | 見かけの分布容積 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |

## 2.5 臨床に関する概括評価

本臨床に関する概括評価では、過去の治療にて十分な効果が得られない成人の免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）患者での血小板減少症の治療に、アバトロンボパグマレイン酸塩（以下、アバトロンボパグ）を使用することを支持する臨床データを要約する。

慢性 ITP の治療としては、副腎皮質ステロイドなどの薬物治療や脾臓摘出など、血小板数を増加させる複数の治療選択肢が挙げられるが、これら治療による完治が難しく、現在承認されている治療法では再発を繰り返す経過をたどることが多い。

アバトロンボパグは、経口投与可能な低分子のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であり、造血前駆細胞から巨核球への増殖及び分化を促進し、血小板数を増加させる。アバトロンボパグは、TPO と競合することなく TPO 受容体に結合し、血小板産生を促進する。アバトロンボパグは、良好な忍容性を示し、短期及び長期投与を行った複数の血小板減少症患者集団で血小板数を増加させることが示されており、国内でも 2023 年 3 月に「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」の効能・効果で承認を取得している。

「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」の効能・効果を裏付ける臨床データは、以下に示す慢性 ITP 患者を対象として日本で実施中の国内第 3 相試験 1 試験、並びに海外で実施した第 2 相試験 2 試験及び第 3 相試験 2 試験から得られたものであり、慢性 ITP 患者 181 例（国内試験の 19 例、海外試験の第 3 相試験のコア期及び第 2 相試験の 137 例、及び海外試験の第 3 相試験の継続期又は延長試験でプラセボ群又はエルトロンボパグ群から切り替えられた 25 例を含む）が組み入れられ、そのうち 147 例にアバトロンボパグが投与されている。本申請では、日本で実施中の第 3 相試験［AVA-ITP-307（以下、307 試験）］を評価資料とし、海外で実施された第 2 相試験［E5501-CL-003（以下、CL-003 試験）及び E5501-CL-004（以下、CL-004 試験）］、及び第 3 相試験［E5501-G000-302（以下、302 試験）及び E5501-G000-305（以下、305 試験）］の 4 試験を参考資料として、アバトロンボパグの有効性及び安全性を評価した（表 2.5-1）。

国内 307 試験でのアバトロンボパグの平均曝露期間（標準偏差）はコア期で 24.56（4.045）週、コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じて 61.93（29.83）週であり、海外の 4 試験での平均曝露期間（標準偏差）は 206.4（135.57）日（表 2.7.4-27）であった。国内 307 試験で 26 週間以上投与を受けた被験者の割合は 73.7%、海外の 4 試験で 180 日間以上投与を受けた被験者の割合は 63.3%（表 2.7.4-27）であった。これらの複数の試験から得られたデータは、対象となる慢性 ITP 患者集団に対し、血小板数の増加を誘導するアバトロンボパグの安全性及び一貫した良好な治療効果を示している。

慢性 ITP を対象とした臨床開発中に 2 種類の製剤（錠剤）を用いて複数の第 2 相試験及び第 3 相試験を実施した。各試験での使用製剤は、海外第 2 相試験の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）では第 1 世代（1G）製剤（使用製剤は 2.5、5、10 及び 20 mg 錠）、海外第 3 相試験の 2 試験（302 試験及び 305 試験）では第 2 世代（2G）錠剤（使用製剤は 5、10 及び 20 mg 錠）

であった。国内第 3 相試験（307 試験）でも、海外第 3 相試験と同様の 2G 錠剤を使用したが、海外第 3 相試験とは異なり国内で市販予定の 20 mg 錠のみを使用した。

本申請では、進行中の国内 307 試験のコア期及び継続期［投与後 1 年まで（最終被験者の治験薬投与が 12 ヵ月を経過した時点まで）、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］の結果を評価した。

表 2.5-1　本申請の評価に用いた臨床試験の要約

| 試験の種類 | 試験名 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 用法・用量 | 被験者数<br>対象被験者 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価資料 | | | | | | | |
| 第 3 相<br><br>有効性/安全性 | AVA-ITP-307<br>（307 試験） | 慢性 ITP を有する日本人成人患者にアバトロンボパグを投与したときの有効性及び安全性を評価する | 多施設共同、非盲検、非対照試験 | 開始用量としてアバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回経口投与し、その後は各被験者の血小板反応に応じて用量及び投与頻度を調節（最小用量 20 mg 週 1 回、最大用量 40 mg 1 日 1 回）可能とした | コア期：19例<br>継続期：15例<br><br>慢性 ITP を有する日本人成人患者 | 組入れ前期：最長4週間<br>コア期：26週間<br><br>継続期：日本での承認取得まで | 実施中<br><br>治験総括報告書（26週間時点）<br><br>総括報告書追補（投与後 1 年時点）<br><br>5.3.5.2.1 |
| 参考資料 | | | | | | | |
| 第2相<br><br>有効性/PK/PD/安全性 | 501-CL-003<br>（CL-003試験） | 慢性ITPを有する成人患者にアバトロンボパグを投与したときの有効性、PK/PD、安全性及び忍容性を評価する | ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較試験 | アバトロンボパグ（2.5、5、10又は20 mg）又はプラセボを1日1回経口投与 | 64例（アバトロンボパグ群：59例、プラセボ群：5例）<br><br>慢性ITPを有する外国人成人患者 | 28日間 | 完了<br><br>治験総括報告書<br>完全な報告書<br><br>5.3.5.1.1 |
| 第2相<br><br>安全性/有効性/PK/PD | 501-CL-004<br>（CL-004試験） | CL-003試験で28日間の治験薬投与を完了した慢性ITPを有する成人患者にアバトロンボパグを投与したときの安全性、忍容性、有効性及びPK/PDを評価する | CL-003試験を完了した慢性ITP患者を対象としたアバトロンボパグの並行群間比較、延長試験 | CL-003試験でのレスポンダー：CL-003試験での二重盲検下の用量（アバトロンボパグ2.5、5、10又は20 mg）を継続（1日1回経口投与）<br>CL-003試験でのノンレスポンダー：非盲検下でアバトロンボパグ10 mg投与を開始（1日1回経口投与） | 53例（CL-003試験でのレスポンダー：25例、CL-003試験でのノンレスポンダー：28例）<br><br>慢性ITPを有する外国人成人患者 | 6ヵ月間 | 完了<br><br>治験総括報告書<br>完全な報告書<br><br>5.3.5.1.2 |

| 試験の種類 | 試験名 | 試験の目的 | 試験デザイン及び対照の種類 | 用法・用量 | 被験者数<br>対象被験者 | 投与期間 | 試験の進行状況<br>報告書の種類<br>添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 第3相<br><br>有効性/安全性 | E5501-G000-302（302試験） | 慢性ITPを有する成人患者に（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグを投与したときの有効性及び安全性を（標準治療に上乗せした）プラセボと比較する | 非盲検継続期を設定した多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験 | 開始用量としてアバトロンボパグ20 mg又はプラセボを1日1回経口投与し、その後は各被験者の血小板反応に応じて用量を漸減（最小用量5 mg）又は漸増（最大用量40 mg）可能とした | コア期：49例（アバトロンボパグ群：32例、プラセボ群：17例）<br>継続期：39例<br><br>慢性ITPを有する外国人成人患者 | コア期：26週間（6ヵ月間）<br><br>継続期：最長76週間 | 完了<br><br>治験総括報告書<br>完全な報告書<br><br>5.3.5.1.3 |
| 第3相<br><br>有効性/安全性 | E5501-G000-305（305試験） | 慢性ITPを有する成人患者に（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグを投与したときの有効性及び安全性を（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグと比較する | 非盲検継続期を設定した多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験 | 開始用量としてアバトロンボパグ20 mg又はエルトロンボパグ50 mgを1日1回経口投与し、その後は各被験者の血小板反応に応じて用量を漸減（最小用量：アバトロンボパグ5 mg、エルトロンボパグ25 mg）又は漸増（最大用量：アバトロンボパグ40 mg、エルトロンボパグ75 mg）可能とした | コア期：24例[a]（アバトロンボパグ群：13例[a]、エルトロンボパグ群：11例）<br>継続期：6例<br><br>慢性ITPを有する外国人成人患者 | コア期：26週間<br><br>継続期：104週間（2年間） | 早期中止<br><br>治験総括報告書<br>完全な報告書<br><br>5.3.5.1.4 |

略語：ITP=免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）、PD=薬力学、PK=薬物動態

a) 計 54 例の被験者がスクリーニングされ、このうち 31 例がスクリーニングで脱落し、24 例を試験に組み入れた。スクリーニングで脱落した 1 例は誤ってアバトロンボパグ群にランダム割付けされたが、治験薬は投与されず、スクリーニングから脱落した被験者と試験に組み入れた被験者の両方でカウントした。

本臨床に関する概括評価では、慢性 ITP に対するアバトロンボパグの臨床薬理について、海外第 2 相試験 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）及び海外第 3 相試験 2 試験（302 試験及び 305 試験）から得たデータを用いた母集団薬物動態（PK）及び PK/薬力学（PD）解析結果（AVA-PKPD-ITP-001）、並びに国内 307 試験を加えた母集団 PK 及び PK/PD 解析結果（PopPK-PKPD analysis_Study 307）を用いて評価した。

慢性 ITP に対するアバトロンボパグの有効性については、国内 307 試験の 19 例を評価資料とし、海外 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）の被験者 162 例から得られたデータを参考資料として評価した。

慢性 ITP に対するアバトロンボパグの安全性については、国内 307 試験の 19 例を評価資料とし、海外 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）の被験者 161 例から得られたデータの安全性の統合解析データ（以下、Group 4 と表記）を参考資料として評価した。

### 2.5.1 製品開発の根拠

ITP は、血小板減少症の最も一般的な原因であり、皮下出血と出血傾向を伴う。この疾患は、抗血小板抗体による血小板破壊の亢進及び血小板産生の低下の両方を特徴とする。小児の ITP は通常、急性で自然治癒する（6 ヵ月未満）ことが多いが、成人では、慢性及び治療抵抗性の場合も多く、複数回の治療失敗や再発などの疾患経過をたどることも少なくない（Lambert, 2017; Louwes, 1999; Michel, 2011）。一般的に、ITP の臨床管理は主にその重症度によって異なり、血小板数が $30〜50 \times 10^9$/L を下回った場合に初期治療の適応となる。

慢性 ITP 患者の治療目標は、血小板数を増加させ、出血リスクを管理しながら比較的普通でかつ活動的な生活を送れるようにすることである。しかし、通常のファーストライン治療［副腎皮質ステロイド、ガンマグロブリン静脈内投与、抗 Rho[D]静脈内投与など（日本ではファーストライン治療としては副腎皮質ステロイドのみ)］では、有効性にばらつきがあり、一時的な効果に過ぎず、毒性も強く、治療継続中又は中止後の再発も一般的である。これら通常の治療による効果が得られなかった患者に対し、TPO 受容体作動薬が有効であることが示され、エルトロンボパグ、ロミプロスチム及びアバトロンボパグは ITP のセカンドライン治療薬として多数の国で承認されている。

慢性 ITP の適応を裏付ける有効性データ及び安全性データは、慢性 ITP 患者を対象に実施された、評価資料の 307 試験及び参考資料の海外試験（第 2 相及び第 3 相試験）4 試験で得られたものであり、本臨床に関する概括評価に要約されている。

#### 2.5.1.1 薬理学的分類

アバトロンボパグマレイン酸塩（旧称 E5501）（以下、アバトロンボパグ）は、経口投与可能な低分子の TPO 受容体作動薬であり、*in vitro* 及び *in vivo* で血小板産生の生理学的調整因子である TPO と同様の生物学的作用を発揮する。TPO は、造血幹細胞、巨核球系細胞及び血小板の表面に発現する TPO 受容体に結合し、活性化することによって、巨核球産生及び血小板産生を促進する。アバトロンボパグは、TPO と異なる受容体上の部位に結合して、ヒト TPO 受容体を活性化するが、シグナル伝達を刺激し、TPO と同様の生物学的作用を発揮することで、血小板数を増加させる。

#### 2.5.1.2 申請適応症

本申請書では、アバトロンボパグの臨床開発プログラムの慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験から得られた有効性及び安全性データを要約している。

予定する効能・効果：持続性及び慢性免疫性血小板減少症

### 2.5.1.3 免疫性血小板減少症の概要

本疾患は、かつては「特発性血小板減少性紫斑病（idiopathic thrombocytopenic purpura）」と呼ばれていたが、近年では「免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia）」の疾患名が国内外で使用されている。

血小板は止血機能を正常に維持するために重要な血液成分であり、血液凝固因子とともに、血管損傷に伴って凝集し、凝血塊の形成を誘導することで、出血の制御を助ける。血小板は骨髄中の巨核球で産生され、その平均寿命は健康な人で 7～10 日間であり、その後破壊され、骨髄で新しく産生された血小板と置き替わる。血小板数の正常範囲は 150～450 × $10^9$/L であり、150 × $10^9$/L 未満の患者は血小板減少症と呼ばれる状態となり、皮下出血が出来やすかったり出血傾向となりやすかったりし、血小板減少症の重症度によって軽度～重度の出血を伴い、死に至る可能性もある。

血液中の循環血小板数は、血小板の産生と破壊の割合によって決定される。血小板減少症は、循環血液中の血小板の不足と、それに伴う出血リスクの増加を特徴とし、重篤な状態となる可能性がある。血小板産生の主要な生理的調節因子である TPO は、肝臓で恒常的に産生され、血流にのって循環し、骨髄に送達され、複数の造血系列の初期発生を刺激し、巨核球形成を促す。その結果、骨髄で新たな血小板が産生されるが、このプロセスは血漿中の TPO 濃度による影響を直接受ける。

ITP は血小板減少症の最も一般的な原因である。免疫系が誤って患者自身の血小板に対する抗体を産生し、抗体が結合することで血小板が標的となり、脾臓が血小板を破壊及び除去することにより発生する。その結果、血小板減少症が生じ、皮下出血及び出血を引き起こす。中でも慢性 ITP は、治療による完治が難しく、治療後の再発を伴うことが多い。血小板数が 100 × $10^9$/L 未満の血小板単独の減少が、ITP の診断の最も重要な基準である（Cines, 2002）。この疾患は、抗血小板自己抗体による末梢血血小板破壊の亢進及び抗体媒介性の巨核球破壊によると思われる血小板産生の低下を特徴とする（Stasi, 2011）。ITP 患者の巨核球では、成熟障害（倍数体及び顆粒の減少）及び血小板放出の異常も認められる（Zufferey, 2017）。

一次性 ITP の有病率は成人 10 万人あたり最大 9.5 例、発症率は成人 10 万人あたり年間約 3.3 例で、これは年齢とともに上昇する（Zufferey, 2017）。ITP の年齢による調整後の有病率は、北欧では 10 万人あたり 2.68 例、米国では 10 万人あたり 9.5 例と推定されている（カットオフ血小板数が 100 × $10^9$/L 未満の場合）（Michel, 2009）。欧州には慢性 ITP 患者が約 5 万例いると推定される（Gernsheimer, 2008）。欧州では、成人の ITP の有病率は 10 万人当たり 1～4 例と推定されており、目立った季節変動はない（Frederiksen, 1999; Moustafa, 2019）。日本では、約 25,000 例が ITP に罹患していると考えられる。日本での ITP の発症率は 10 万人あたり年間 2.16 人と推定されており［成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版（厚生労働省難治性疾患政策研究事業　血液凝固異常症等に関する研究班, 2019）］、ITP の有病率に日本と海外で差はない。日本では、ITP は、厚生労働省により「免疫性血小板減少症」として指定難病の一つ（指定難病 63）に指定されている。

小児の ITP は通常、急性で自然治癒する（6 ヵ月未満）ことが多いが、成人では一般的に慢性で持続性であり、再発することも多く、しばしば治療抵抗性を示す（Lambert, 2017; Michel, 2011）。治療には、血小板数を増加させる多数のアプローチがあるが、上述のとおり、慢性 ITP は治療による完治が難しく、治療後に再発を繰り返すような経過をたどることも多い。

慢性 ITP の臨床的な治療目標は、血小板数を増加させ、患者が出血リスクを管理しながら比較的普通の活動的な生活を送れるようにすることであり、血小板数を正常化させることではない。

慢性 ITP に対する海外の現在のファーストライン治療には、血小板破壊を低下させる薬剤（例：副腎皮質ステロイド、ガンマグロブリン静脈内投与及び抗 RHo[D]静脈内投与など）及び抗血小板抗体の産生を抑制する薬剤（例：免疫抑制薬など）が含まれる（Provan, 2019）。国内でのファーストライン治療は、副腎皮質ステロイドである（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版）。これにより約 80%の症例が血小板数 3 万/μL 以上に増加し、50%以上の症例が血小板数 10 万/μL 以上となるものの、ステロイド減量に伴い血小板数は減少し、ステロイドを中止できる症例は 10%～25%と言われている。また、副腎皮質ステロイドは、長期的に使用すると問題となるような副作用を伴い、年齢、基礎疾患の有無などの個人差の影響もあるが、副作用のためにしばしば投与量の調整・中止が必要となる（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版）。

ファーストライン治療で血小板減少をコントロールできない ITP 患者には、TPO 受容体を活性化することにより、新たな血小板産生を刺激する薬剤が安全かつ有効であることが示されている。しかし、第 1 世代の遺伝子組換え TPO 製剤の効果は、内因性 TPO に対する抗体の産生によって制限されたため、逆説的に血小板減少症が再発する結果となった。それに対して、第 2 世代の TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム及びアバトロンボパグ）は、TPO との抗原性の類似がない模倣化合物であり、血小板減少症の治療に安全かつ有効であり、重要なことに、交差反応性の TPO 抗体の産生を誘導しないことが示されている。

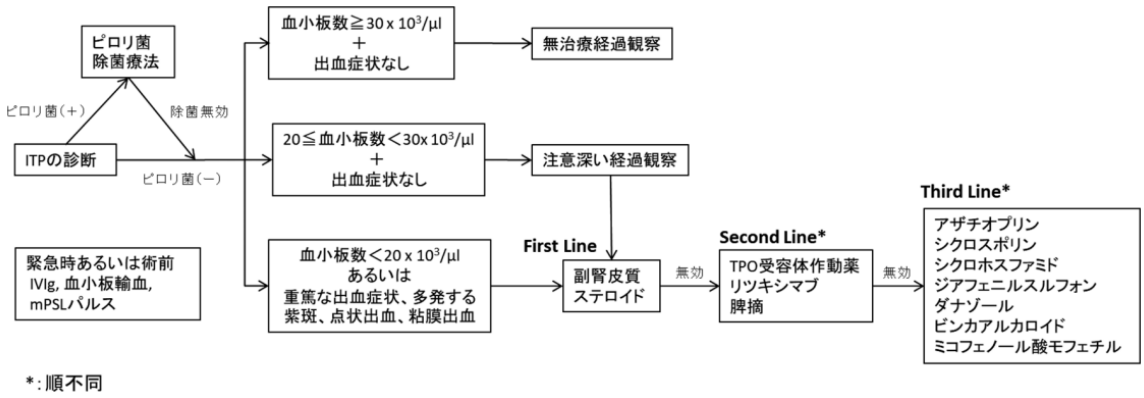
エルトロンボパグは経口投与可能な非ペプチドの低分子化合物であり、ロミプロスチムは皮下投与可能な Fc-ペプチド融合タンパク質（ペプチボディ）である。エルトロンボパグ及びロミプロスチムはいずれも、ヤヌスキナーゼ 2 及びシグナル伝達兼転写活性化因子 5 の伝達経路を介して、巨核球の TPO 受容体を活性化し、血小板産生を誘導する（Imbach, 2011）。最近の研究では、TPO 受容体作動薬は、制御性 B 細胞及び制御性 T 細胞の欠陥が ITP 患者での中枢性免疫寛容不全の原因であるが、それに対する間接的な免疫調節効果をもたらすことにより、さらなるベネフィットをもたらす可能性があることも示されている（Perera, 2017）。

臨床ガイドライン（アバトロンボパグ、エルトロンボパグ及びロミプロスチムを含む 2019 年の国際合意報告書）では、重度の出血リスクがあり脾臓摘出術の対象ではない、少なくとも 1 種類の他治療が奏効しなかった ITP 患者に対し、TPO 受容体作動薬の使用が推奨されている（Bussel, 2007; Kuter, 2008; Kuter, 2010; Provan, 2019）。推奨される 1 日又は週あたりの用量は治療経過によって変動し、患者の血小板数に基づいて用量調節（増量又は減量）が行われる。

日本の成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版でも、ファーストライン治療である副腎皮質ステロイドによる治療効果が得られない患者に対するセカンドライン治療として、リツキシマブ投与及び脾臓摘出とともに、TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ及びロミプロスチム）の投与を推奨している（図 2.5-1）。また、セカンドライン治療の選択は、米国と同様に、患者の状態や生活スタイルに合わせて個別に判断することとしている。TPO 受容体作動薬は、奏効率が高く、副作用が軽度であるなどの特徴がある。また、新規作用機序を有する経口投与可能な脾臓チロシンキナーゼ阻害剤（ホスタマチニブ）が 2022 年 12 月に、抗胎児性 Fc 受容体（FcRn）抗体フラグメント製剤エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤が 2024 年 3 月に承認され、副腎皮質ステロイドなどの既存の治療法では治療効果が得られない慢性 ITP 患者の新たな治療選択肢となっている。

現在、日本では TPO 受容体作動薬としてエルトロンボパグ及びロミプロスチムが承認されており、成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版でも推奨されているが、エルトロンボパグには肝毒性の懸念や食事の影響があること、ロミプロスチムは注射剤であり利便性に課題があるなど、依然としてアンメットメディカルニーズは存在している。

**図 2.5-1　成人免疫性血小板減少症の治療の流れ**




### 2.5.1.4　臨床開発計画の概要

慢性 ITP の適応を裏付ける臨床データは、慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験 5 試験（評価資料の 307 試験、並びに参考資料の 302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）から得られたものであり、181 例（国内試験の 19 例、海外試験の第 3 相試験のコア期及び第 2 相試験の 137 例、及び海外試験の第 3 相試験の継続期又は延長試験でプラセボ群又はエルトロンボパグ群から切り替えられた 25 例を含む）の被験者が組み入れられ、147 例がアバトロンボパグの投与を受けた。

慢性 ITP の適応を裏付ける有効性データは、5 つの試験、すなわち、過去の ITP 治療の効果が不十分であった慢性 ITP 患者を対象とした国内で実施中の 1 試験（307 試験）及び海外で実施された 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）で得られたものである。

主要な有効性データは、慢性 ITP 患者を対象として日本で実施された第 3 相非盲検試験の 307 試験から収集された。本試験では、慢性 ITP へのアバトロンボパグの適応が承認された国々で認められている用量調節の推奨に従い試験が実施され、主要評価項目である血小板反応≧50×$10^9$/L の累積週数の平均値［95%信頼区間（CI）］は 13.47（9.13～17.80）週であり、95% CI の下限が事前に規定した閾値である 8.02 週を上回り、主要評価項目を達成した。また、補助的な有効性データは、ランダム化・二重盲検・プラセボ対照第 3 相試験（302 試験）の対象集団から収集された。この試験は、臨床的に意味のある、統計学的に有意な結果を示し、主要評価項目（血小板数が 50 × $10^9$/L 以上となった累積週数）及び第 1 の重要な副次評価項目（Day 8 に血小板数が 50×$10^9$/L 以上に達した被験者の割合）を満たした。なお、第 2 の重要な副次評価項目（併用する ITP 治療薬の使用をベースラインから減量した被験者の割合）については、アバトロンボパグ群とプラセボ群間で認められた群間差は 33.33%であったが、ベースラインで ITP 治療薬を併用していた被験者が少なかったため、統計学的な有意差には至らなかった（2.5.4.1.2.4.2 項）。その他の補助的な有効性データは、慢性 ITP 患者を対象とした 3 つの試験から収集された。慢性 ITP 患者を対象としたランダム化・二重盲検・実薬対照第 3 相試験（305 試験）は、被験者の組入れが難しいことから早期に中止されたが、収集されたデータでは、6 ヵ月の治療期間にわたるアバトロンボパグ投与によって血小板数が増加し、その数値はエルトロンボパグ群の被験者と概ね同程度か、又はより高いことが示された（2.5.4.1.3.4 項）。慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）では、慢性 ITP 患者における血小板減少症の治療薬としてのアバトロンボパグの安全性及び有効性の根拠となる臨床エビデンスが初めて示され、第 3 相試験の開始用量及び投与方法の設定に用いることができ、重要な PK/PD の関係を明らかにした（2.5.4.1.4.4.1 項、2.5.4.1.5.4 項）。

慢性 ITP の適応を裏付ける安全性データは、5 つの試験、すなわち、慢性 ITP 患者を対象とした国内で実施中の 307 試験及び海外で実施された 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）、並びに海外試験の統合解析データ（Group 4）（2.5.5.4 項）から得られたものである。これらの試験での曝露量は、血小板数を 50～200 × $10^9$/L の範囲に維持することを目標とした申請用法・用量の曝露量の範囲をカバーしている。疾患の重症度は経時的に変化すると考えられることから、他の TPO 受容体作動薬と同様に、アバトロンボパグの推奨用法・用量は治療経過によって異なり、患者の血小板数に基づいて用量調節が行われる（2.5.3.2.1.4 項）。

### 2.5.1.5 推奨用法・用量

慢性 ITP 患者の治療目標は、血小板数を増加及び維持し、患者が出血リスクを管理しながら比較的普通の活動的な生活を送れるようにすることである。疾患の重症度の変動や血小板数の経時的変動が予想されるため、個々の患者の血小板数に基づく用量調節が推奨される。治療経過でのこれらの用量調節（増量及び減量）は、血小板数を目標範囲（50～200×$10^9$/L）に維持するために必要である。この推奨事項は、慢性 ITP 患者を対象として日本で実施された用量調節を適用した国内第 3 相試験（307 試験）及び海外第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）で得

られたデータ、並びにアバトロンボパグの第 1 相、第 2 相及び第 3 相試験で得られたデータを統合した母集団 PK 及び PK/PD モデリングによって裏付けられている。

慢性 ITP 患者において推奨されるアバトロンボパグの開始用量は、薬の相互作用がない場合、食後に 1 日 1 回 20 mg である。

血小板数を目標範囲に維持するため、表 2.5-3 に要約されている患者の血小板数に基づくその後の用量調節（用量又は投与頻度）が推奨される。慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの用量調節レベルについては表 2.5-2 に示す。これらの推奨用量を用いて PK/PD シミュレーションを行うと、アバトロンボパグ群の 86%が血小板数の目標範囲である 50～200 × $10^9$/L に収まると予測される（AVA-PKPD-ITP-001、Table 23）。

本剤は下表を参照の上、血小板数に応じて 2 週間ごとに、血小板数が安定する（少なくとも 4 週間にわたり用量調節せずに血小板数が 50 × $10^9$L 以上）まで用量調節を検討する。ただし、血小板数が 50 × $10^9$L 未満又は 400 × $10^9$L 超の場合、1 週間に 1 回、用量調節を行ってもよい。なお、1 日の投与量は 40 mg を超えないこと。

**表 2.5-2 持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者でのアバトロンボパグの用量調節レベル**

| 用法・用量 | レベル |
|---|---|
| 40 mg を 1 日 1 回投与 | 6 |
| 40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日に投与 | 5 |
| **20 mg を 1 日 1 回投与** | **4** |
| 20 mg を週 3 回投与 | 3 |
| 20 mg を週 2 回投与又は 40 mg を週 1 回投与 | 2 |
| 20 mg を週 1 回投与 | 1 |

*1 日 1 回より少ない頻度で本剤を投与する場合は、連日投与を避け、週ごとに一貫した方法で服薬すること。

**表 2.5-3 持続性及び慢性免疫性血小板減少症患者で推奨されるアバトロンボパグの用量調節**

| 血小板数 | 調節方法 |
|---|---|
| 50 × $10^9$L 未満 | 用量レベルを 1 段階上げる。<br>ただし、最高投与量として 1 日 1 回 40 mg を 4 週間投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 |
| 50 × $10^9$L 以上 200 × $10^9$L 未満 | 現状の用量レベルを維持する。<br>ただし、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用法・用量となるよう、適宜減量も考慮すること。 |
| 200 × $10^9$L 以上 400 × $10^9$L 以下 | 用量レベルを 1 段階下げる。 |
| 400 × $10^9$L 超 | 本剤を休薬し、血小板数を週 2 回測定する。休薬後、血小板数が 150 × $10^9$L 未満まで減少した場合は、休薬前から用量レベルを 1 段階下げて投与を再開する。<br>ただし、最低投与量として週 1 回 20 mg を 2 週間投与しても血小板数が 400 × $10^9$L 超の場合は、本剤の投与を中 |

| | |
|---|---|
| | 止すること。 |

慢性 ITP 患者の血小板数を目標範囲に維持する目的で、アバトロンボパグの固定用量及び用量調節について検証した。2.5.3.3 項で述べたとおり、慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）は、血小板数を目標範囲に維持する目的で、含量の異なる錠剤を用いてアバトロンボパグの 1 日用量の調節（5～40 mg/日）を行った。しかし、市販後に利用可能な投与方法では、アバトロンボパグの錠剤含量は 1 種類（20 mg）のみとなるため、患者の血小板数に基づいて 20 mg（1 錠）又は 40 mg（2 錠）の投与頻度を変化させることによって曝露量及び薬力学的効果を同程度にする、代替としての間欠的投与調節アルゴリズムを裏付ける PK/PD シミュレーションが実施され（AVA-PKPD-ITP-001）、アバトロンボパグ群の 86%が血小板数の目標範囲である 50～200 × $10^9$/L に収まると予測された。この 20 mg 製剤のみを用いた用量調節は、アバトロンボパグにおける慢性 ITP の適応が承認された国々で認められている。また、日本で実施された 307 試験でも適用され、この用量調節により血小板数が目標範囲を維持した。TPO 受容体作動薬の投与頻度を調節するこの方法は、現在、一部の医療提供者によって、エルトロンボパグを処方された患者に対して用いられている（Al-Samkari, 2018; Wong, 2017）。アバトロンボパグで提案された代替の間欠的用量調節アルゴリズムを裏付ける PK/PD モデリングのデータに加えて、この方法は TPO 受容体作動薬の作用機序及び血小板産生に対する PD 効果によって支持されている（Jenkins, 2007）。

さらに、エルトロンボパグで推奨される投与アルゴリズムでは、複数の錠剤含量（12.5 mg、25 mg、50 mg、75 mg など）が用いられ、1 日用量が増量又は減量されているが、EU の添付文書には 12.5 mg/日の代替用量として、25 mg の隔日投与も記載されている。代替としての間欠的投与は臨床的に使用されていることも知られており、公表されたエルトロンボパグの長期試験（EXTEND）では、複数の含量のエルトロンボパグ錠剤が利用できるにもかかわらず、被験者の 36%（n=108/302）が、血小板数を目標範囲内に維持するために、25 mg 隔日又はそれより少ない頻度の投与レジメンを使用していたことが報告されている（Wong, 2017）。用量調節シミュレーションの結果は、アバトロンボパグの用量又は投与頻度を調節することにより、経時的な血小板数 50～200 × $10^9$/L を達成する被験者の割合を最大化するために、申請用法・用量で目標曝露量及び血小板数の増加を達成できることを裏付けている（AVA-PKPD-ITP-001）。2 つの用量レベル［20 mg（1 錠）又は 40 mg（2 錠）］と複数の投与頻度（1 日 1 回、週 3 回、週 2 回及び週 1 回）を組み合わせることで、アバトロンボパグの週あたりの用量を 20～280 mg の範囲内に効果的に収めることができ、血小板数を目標範囲に維持することが可能となる。この推奨された用量調節の妥当性は、307 試験でも確認された。血小板数のモニタリング頻度は、本剤の PK の影響をあまり受けず、慢性 ITP 患者の血小板の成熟及びターンオーバーの動態によって主に決定される。

### 2.5.1.6 規制要件に関する背景

#### 2.5.1.6.1 各国の規制ガイドラインとの整合性

アバトロンボパグの臨床開発は、欧州医薬品庁（EMA）、米国食品医薬品局（FDA）及び医薬品規制調和国際会議の適切なガイドラインに従って実施されている。これらのガイドラインに基づくアバトロンボパグの開発プログラムにおける試験のデザイン、実施及び報告は以下の基準を満たすものであった。

- 第 1 相試験は、アバトロンボパグの PK/PD プロファイル及び内因性／外因性要因の影響を説明するのに十分なものであった。
- 第 2 相及び第 3 相試験は、十分にコントロールされ、予定する適応症に対するアバトロンボパグの有効性及び安全性を十分に裏付けるものであった。
- 臨床試験の適切な生体試料分析及び統計解析が採用された。

#### 2.5.1.6.2 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令の遵守

アバトロンボパグの臨床開発プログラムにおける全ての試験は、世界医師会のヘルシンキ宣言、医薬品規制調和国際会議の医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令、及び欧州医薬品委員会のガイドライン及び原則（CPMP/ICH/135/95）、並びに国内の薬機法及びデータ保護法の要求事項及びその他の該当する規制要件に従って実施された。

### 2.5.1.7 各国規制当局との協議状況

アバトロンボパグは、血小板減少症の治療薬として、主にエーザイ株式会社によって開発された。アバトロンボパグの開発プログラム及び世界的権利は 20[redacted] 年に Dova Pharmaceuticals によって買収された。2019 年に Swedish Orphan Biovitrum AB が Dova Pharmaceuticals を間接完全子会社として買収したことにより、アバトロンボパグの世界的権利も継承された。

米国では、アバトロンボパグは「待機的な観血的手技を予定している成人慢性肝疾患患者の血小板減少症」に対する治療薬として 2018 年 5 月 21 日に FDA によって承認され、2019 年 6 月 26 日には過去の治療にて十分な効果が得られない成人慢性 ITP 患者の血小板減少症に対する治療薬として承認された。欧州では、侵襲的処置を予定する成人慢性肝疾患患者の重度の血小板減少症に対する治療薬として 2019 年 6 月 20 日に承認され、2021 年 1 月 18 日には他の治療（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）に反応しなかった一次性成人慢性 ITP 患者に対する治療薬として承認された。日本では、2023 年 3 月に「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」の適応で承認が得られている。

**独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との協議結果の要約**

本剤については、エーザイ社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談（[redacted]）を実施しており、[redacted]について相談を行っている。

Sobi 社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、PMDA は[redacted]

[redacted]した。また、[redacted]助言を得た。

[redacted]

また、PMDA は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施した[redacted]相談（[redacted]）において、[redacted]について Sobi 社と合意した。

### 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

慢性 ITP の臨床開発では、「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能・効果とした初回申請［以下、慢性肝疾患（CLD）の初回申請］時の臨床試験で用いた製剤と同一のアバトロンボパグ製剤 2 種類（1G 製剤及び 2G 製剤）を、慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験及び第 3 相試験でそれぞれ用いた。アバトロンボパグのバイオアベイラビリティ試験及び食事の影響試験（モジュール 2.7.2、表 2.7.2-1）の治験総括報告書を CLD の初回申請時に提出しており、慢性 ITP 患者を対象とした臨床開発を支持するための新たな生物薬剤学試験を実施しなかった。

日本人の慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験である AVA-ITP-307 試験を実施中に、2G 製剤（市販製剤）の製造施設を [redacted] に変更した。

慢性 ITP 患者を対象とした全ての臨床試験で用いた分析法は、CLD の初回申請時の臨床試験で用いた分析法から変更されていない（モジュール 2.7.1、2.7.1.1.2 項）。

### 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

アバトロンボパグの臨床薬理を、慢性 ITP 患者を対象に実施した臨床試験に基づき評価した。

すべての臨床薬理試験で、前治療で十分な効果が得られない成人の慢性 ITP 患者に対する血小板減少症治療薬としてのアバトロンボパグの使用が十分に支持された。これらの試験の詳細な要約を 2.7.2 項に示す。

母集団 PK 及び PK/PD シミュレーションの結果は、ITP に対する開始用量及び血小板数の変化に応じて投与量及び／又は投与頻度を適宜調節する申請用法・用量を支持するものであった。これらの解析結果を以下に要約し、詳細を 2.7.2 項に示す。

#### 2.5.3.1 ヒト薬物動態試験

##### 2.5.3.1.1 慢性 ITP 患者の薬物動態

慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの PK を母集団 PK モデルで評価した。母集団 PK 解析（AVA-PKPD-ITP-001）では健康被験者（第 1 相試験 12 試験）及び慢性 ITP 患者［第 2 相試験 2 試験（CL-003 及び CL-004 試験）、第 3 相試験 2 試験（302 及び 305 試験）］を統合したデータセットを用いた。健康被験者を対象とした第 1 相試験の結果については CLD の初回申請時に提出した。母集団 PK 解析を用いて、外国人慢性 ITP 患者［第 3 相試験（302 及び 305 試験）］の PK パラメータ（AVA-PKPD-ITP-001）及び日本人慢性 ITP 患者［第 3 相試験（307 試験）］の PK パラメータを推定した（PopPK-PKPD analysis_Study 307）。

##### 2.5.3.1.2 内因性要因

母集団 PK 及び PK/PD 解析の一環として、アバトロンボパグの PK 及び PD に対する内因性要因の影響を評価した。その結果、体重は見かけのクリアランス（CL/F1）及び見かけの分布容積（V/F1）に対する有意な共変量であった。結果を 2.7.2.3.1 項に要約した。

##### 2.5.3.1.3 外因性要因

母集団 PK 及び PK/PD 解析の一環として、アバトロンボパグの PK 及び PD に対する外因性要因の影響を評価した。その結果、強い又は中程度のチトクローム P450（CYP）2C9 及び CYP3A4 の誘導薬、並びに強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬の併用投与は、CL/F1 に対する有意な共変量であった。結果を 2.7.2.3.2 項に要約した。

#### 2.5.3.2 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学

慢性 ITP 患者を対象としたアバトロンボパグの母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施した（AVA-PKPD-ITP-001）。アバトロンボパグの PK を記述するため、及びアバトロンボパグの PK の個体間変動を説明する共変量を評価するため、母集団 PK 解析を実施した。慢性 ITP 患者での血漿中アバトロンボパグ濃度と血小板数との関係を説明するため、及び PK/PD 関係に影響を及ぼす可能性のある共変量を評価するため、母集団 PK/PD 解析を実施した。用法・用量の推奨事項を裏付けるため、成人の慢性 ITP 患者を対象とした母集団 PK/PD のシミュレーションに

より、アバトロンボパグ濃度と血小板数との関係を明らかにし、曝露量と血小板数の関係に影響を及ぼす共変量を特定した。また、307 試験データを用いた母集団 PK 及び PK/PD 解析を実施した（PopPK-PKPD analysis_Study 307）。その結果、本母集団 PK 及び PK/PD モデルにより日本人慢性 ITP 患者データが適切に記述されることが示された。

詳細な解析方法を母集団 PK 及び PK/PD 解析報告書（AVA-PKPD-ITP-001 及び PopPK-PKPD-analysis_Study 307）に示し、これらの解析方法の概要を 2.7.2.2.6 項に示す。

#### 2.5.3.2.1 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果及び結論

##### 2.5.3.2.1.1 母集団薬物動態

健康被験者及び慢性 ITP 患者でのアバトロンボパグの PK モデルは、吸収部位コンパートメント（腸管）への 0 次流入に続く、中心コンパートメント（血漿及び血漿と迅速平衡状態にある組織）での 1 次吸収及び排泄を伴う 1 コンパートメントモデルにより適切に記述された。製剤は 1 次吸収速度定数及びバイオアベイラビリティに対する有意な共変量であった。体重は CL/F1 及び V/F1 に対する有意な共変量であった。薬物相互作用モジュレーター（強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬、並びに強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬）の併用投与は、CL/F1 に対する有意な共変量であった。また、被験者（健康被験者対慢性 ITP 患者）は、CL/F1 に対する有意な共変量であった。

年齢、性別、人種、民族、食事、クレアチニンクリアランス、推定糸球体濾過速度（eGFR）、アルブミン、P-糖蛋白質（P-gp）阻害薬及び P-gp 誘導薬は、アバトロンボパグの PK に有意な影響を及ぼさなかった。2G 製剤（市販製剤）を投与され、薬物相互作用モジュレーター（強い又は中程度の CYP3A4 又は CYP2C9 阻害薬及び／又は誘導薬）を併用投与されなかった体重 74.0 kg の典型的な慢性 ITP 患者での、アバトロンボパグの CL/F1 及び V/F1 の母集団推定値は、それぞれ 5.74 L/hr 及び 235 L であった。

##### 2.5.3.2.1.2 母集団薬力学：曝露量-反応関係

慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの PK/PD は、血小板産生に対するアバトロンボパグの効果が線形の 6-コンパートメント PK/PD life-span モデルにより適切に記述された。本モデルは 2 つの PK コンパートメントと 4 つの PD コンパートメントから構成された。本モデルでベースライン血小板数のモデル予測値（BASE）、血小板産生に対する線形薬物効果のアバトロンボパグの血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数（SLOPE）、血小板前駆体の 0 次産生速度（Kin）及び血小板前駆体の 1 次成熟速度定数（Kout）がパラメータ化された。ベースラインの血小板数（hockey-stick）は SLOPE に対する有意な共変量であった。副腎皮質ステロイド（ITP 治療薬として）の併用及び脾臓摘出術は、アバトロンボパグの PD に有意な影響を及ぼさないことが示された。

##### 2.5.3.2.1.3 日本人と外国人の慢性 ITP 患者の比較

日本人慢性 ITP 患者を対象とした 307 試験データの母集団 PK 及び PK/PD 解析の結果、日本人のデータが適切に予測された。

母集団 PK モデルで算出した曝露量は、外国人慢性 ITP 患者（表 2.7.2-8）と比較して日本人慢性 ITP 患者（表 2.7.2-9）の方が高値であり、見かけのクリアランス（CL/F）及び見かけの分布容積（V/F）は日本人慢性 ITP 患者の方が小さかった。これらの結果は、日本人と外国人慢性 ITP 患者の体重［平均値：日本人で 60.16 kg、外国人で 81.90 kg（302 試験）及び 77.34 kg（305 試験）］の違いに起因すると考えられる。一方、体重が血小板数に及ぼす影響を検討したシミュレーションで、体重はアバトロンボパグによる血小板数の変化にほとんど影響しないことが示されており（2.7.2.3.1.1 項）、日本人と外国人慢性 ITP 患者でみられたアバトロンボパグの PK の差は臨床上問題となる影響を及ぼすものではないと考えられる。

#### 2.5.3.2.1.4 用法・用量-添付文書での推奨事項

母集団 PK/PD のシミュレーションの結果は、慢性 ITP に対するアバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回投与の開始用量及び血小板数の変化に応じて投与量及び／又は投与頻度を適宜調節する申請用法・用量を支持するものであった（図 2.5-2）。これらの用法・用量に基づくシミュレーションにより、アバトロンボパグを投与された被験者の 86%が血小板数の目標範囲である 50～200×$10^9$/L に収まると予測された（表 2.5-4）（AVA-PKPD-ITP-001）。

母集団 PK/PD のシミュレーションにより、体重の違い（範囲：55～110 kg）、強い又は中程度の CYP2C9 阻害薬の併用投与、及び強い又は中程度の CYP3A4 阻害薬の併用投与が血小板数に及ぼす影響はわずかであることが示された。したがって、これらに該当する場合、アバトロンボパグの開始用量（20 mg を 1 日 1 回）の調節は不要と考える（AVA-PKPD-ITP-001、Table 10）。

目標血小板数（50～200×$10^9$/L）を達成した慢性 ITP 患者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（45.8%）と比較して、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下に 40 mg 1 日 1 回投与（54.4%）したときの方が高かった（AVA-PKPD-ITP-001、Table 10）。

目標血小板数（50～200×$10^9$/L）を達成した慢性 ITP 患者の割合は、アバトロンボパグの開始用量 20 mg 1 日 1 回投与（46.2%）と比較して、強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬併用投与下に 20 mg 週 3 回投与（51.6%）したときにわずかに高かった（AVA-PKPD-ITP-001、Table 10）。

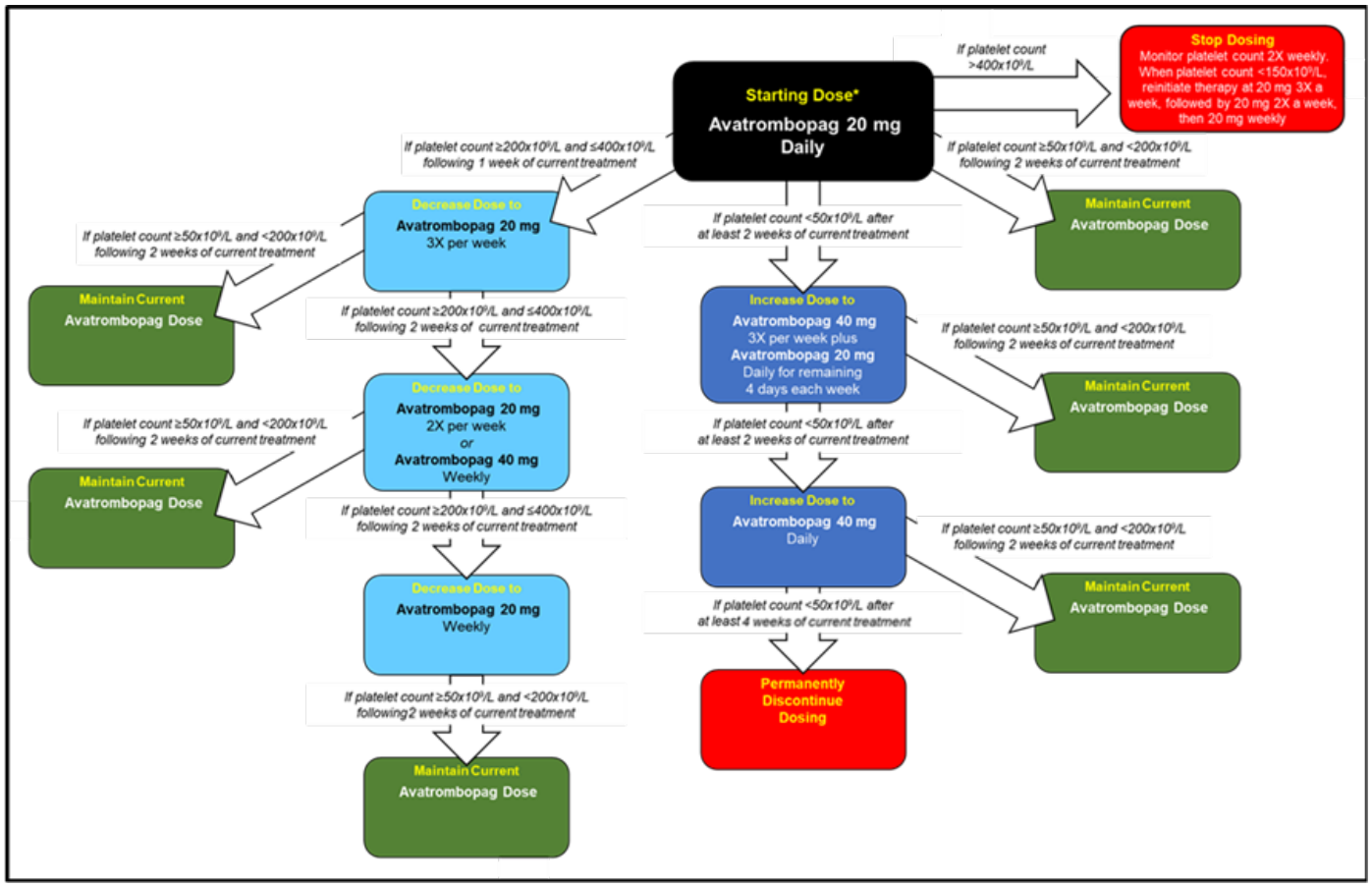
ITP の治療に使用されるその他の薬剤は、アバトロンボパグの PK 及び PD に影響を及ぼさないと予測された。したがって、その他の薬剤と併用投与するとき、アバトロンボパグの用量を調節する必要はないと考える（2.7.2.3.2.1 項）。

以上より、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの推奨開始用量は 20 mg を 1 日 1 回食後に投与であり、薬物相互作用の結果に基づき、開始用量を以下のとおり調節する。

- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導薬併用投与下で、アバトロンボパグの開始用量を 40 mg 1 日 1 回投与に調節

- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬併用投与下で、アバトロンボパグの開始用量を 20 mg 週 3 回投与に調節

図 2.5-2　慢性 ITP でのアバトロンボパグの用量及び用量調節方法




1 Base Scenario Assumptions: N=500; Baseline platelet count $20\times10^9$/L; weight= 74 kg; no modulator; * Starting dose in the absence of interacting medications.
Three times a week: a dose on Monday, Wednesday and Friday; twice a week: a dose on Monday and Friday.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Figure 18.

表 2.5-4　1 週間の総投与量別の各週の目標血小板数を達成した被験者の割合

| Total Weekly Dose (mg) | Week 1 | Week 2 | Week 3 | Week 4 | Week 5 | Week 6 | Week 7 | Week 8 | Week 9 | Week 10 | Week 11 | Week 12 | Week 13 | Week 14 | Total % at Week 14 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 0 | 0.200 | 0.200 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 21.8 |
| 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0.600 | 1.60 | 2.80 | 3.20 | 3.40 | 3.40 | 3.60 | 3.60 | 3.60 | |
| 40 | 0 | 0 | 0 | 1.40 | 4.40 | 6.00 | 5.80 | 6.60 | 7.20 | 7.20 | 7.20 | 7.20 | 7.20 | 7.20 | |
| 60 | 0 | 4.00 | 6.60 | 9.20 | 10.2 | 10.0 | 10.4 | 10.6 | 10.8 | 10.8 | 10.8 | 10.8 | 10.8 | 11.0 | |
| **140** | **34.6** | **46.2** | **44.6** | **44** | **42.6** | **41.6** | **41.6** | **41.4** | **41.4** | **41.4** | **41.4** | **41.2** | **41.2** | **41.2** | **41.2** |
| 200 | 0 | 0 | 11.2 | 15.4 | 15.4 | 15.4 | 15.4 | 15.2 | 15.2 | 14.8 | 14.6 | 14.4 | 14.4 | 14.4 | 23.0 |
| 280 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3.40 | 6.20 | 7.80 | 8.60 | 8.60 | 8.60 | 8.60 | 8.60 | 8.60 | 8.60 | |
| **Total % at Each Week** | **34.6** | **50.4** | **62.6** | **70.0** | **76.0** | **79.8** | **82.6** | **85.2** | **86.4** | **86.2** | **86.0** | **85.8** | **85.8** | **86.0** | **86.0** |

Total weekly dose=0 for stopping dosing; 20 for 20 mg weekly; 40 for 20 mg twice a week (or 40 mg weekly); 60 for 20 mg 3 times a week; 140 for 20 mg QD; 200 for 40 mg 3 times a week, plus 20 mg QD for remaining 4 days of each week; 280 for 40 mg QD.
QD=once daily.
Source: AVA-PKPD-ITP-001, Table 23.

### 2.5.3.3 用法・用量の選択及び根拠

アバトロンボパグを高脂肪食又は低脂肪食を摂取後に投与したとき、アバトロンボパグの吸収速度及び吸収量に影響は認められなかったが、食事の種類を問わず、アバトロンボパグの PK の個体間及び個体内変動が小さくなった（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.2.2.3 項）。したがって、食後投与下で PK がより一貫していたことから、慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験 2 試験（302 及び 305 試験）ではすべての被験者にアバトロンボパグを食後に投与することとした。

慢性 ITP 患者の血小板数を目標範囲に維持するために必要な用法・用量を、固定用量による投与法（CL-003 試験）及び用量調節による投与法（CL-004、302 及び 305 試験）で確認した。ITP に対して既に承認されている 2 種類の TPO 受容体作動薬と同様に、時間の経過とともに疾患の重症度が変動することが予想され、血小板数を目標範囲に維持するために投与期間中に投与量を増減する必要があるため、第 3 相試験では用量調節による投与法を選択した（2.5.1.5 項）。

慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）で用いた用法・用量は、以下のデータに基づいて設定した。

- 慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験（CL-003 試験）の安全性及び有効性の評価結果
- 全ての第 1 相試験及び第 2 相試験 3 試験［慢性 ITP 患者を対象とした 2 試験（CL-003 及び CL-004 試験）及び慢性肝疾患に伴う血小板減少症患者を対象とした 1 試験（E5501-G000-202 試験、以下 202 試験）］を用いた母集団 PK 解析

慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）では長期的な投与が必要であり、選択したアバトロンボパグの用法・用量の主な目的は血小板数を増加させて維持すること、ITP 治療薬の併用を減らすこと（該当する場合）であった。アバトロンボパグの開始用量を 20 mg とし、その後、1 日投与量を許容可能な 5、10、20、30 又は 40 mg のいずれかに調節する投与法で、個々の慢性 ITP 患者の血小板数に基づき、血小板数の反応を最適化して維持することとした。本用法・用量は、血小板数の反応が速やかに得られ、6 ヵ月のコア期の治療期間中に効果が維持できるよう設定された。

慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）では、血小板数を目標範囲（50～150×$10^9$/L）に維持するため、アバトロンボパグの 1 日投与量を調節できるよう含量の異なる製剤を用いた。しかし、市販製剤は 20 mg 錠のみであることから、慢性 ITP 患者の血小板数に基づいてアバトロンボパグの 1 回投与量及び／又は投与頻度の変更により用量を調節する申請用法・用量を裏付けるため、PK/PD のシミュレーションを実施した（AVA-PKPD-ITP-001、Figure 18）。アバトロンボパグの 1 回投与量又は投与頻度の変更による用量調節は、TPO 受容

体作動薬の作用機序及び血小板産生に対する PD 作用によってさらに裏付けられた（Jenkins, 2007）。

血小板の成熟に必要な時間と循環血中血小板の半減期により望ましい PD 作用を得るため、血漿中アバトロンボパグ濃度を毎日一定とする必要はない。血漿中アバトロンボパグの消失半減期は約 19 時間である。ITP 患者の血小板の平均寿命（標準偏差）は 2.5 日（±1.9 日）であり、母集団 PK/PD 最終モデルの推定値と一致していた（Louwes, 1999）。したがって、血漿中アバトロンボパグの消失半減期ではなく、血小板数の変動に影響を与える可能性の高い血小板成熟及びターンオーバーの速度の個人差が PD 作用の律速段階となる。

母集団 PK/PD モデルでは、既承認の TPO 受容体作動薬であるロミプロスチム及びエルトロンボパグと同様に、血小板数を 50～200×$10^9$/L に維持することを目標とした。

エルトロンボパグの推奨投与法は、異なる含量（12.5、25、50 及び 75 mg）の製剤を用いた血小板数に基づく投与量の増減である（12.5 mg/日の代替である 25 mg の隔日投与を含む）。公表されているエルトロンボパグを用いた長期投与試験（EXTEND）では、複数の含量のエルトロンボパグ製剤が利用可能であるにもかかわらず、被験者の 36%（108/302 例）は血小板数を目標範囲に維持するために、25 mg の隔日投与又はそれ以下の頻度で投与を行ったことが報告されている（Wong, 2017）。

用量調節のシミュレーションの結果、血小板数 50～200×$10^9$/L を達成する被験者の割合を経時的に最大化する目標を達成するために、アバトロンボパグの投与量及び／又は投与頻度を調節する投与法が支持された（2.5.1.5 項）。2 種類のアバトロンボパグの用量［20 mg（1 錠）又は 40 mg（2 錠）］と種々の投与頻度（1 日 1 回、週 3 回、週 2 回及び週 1 回）の組み合わせにより、アバトロンボパグの 1 週間の総投与量を効果的に 20、40、60、140 mg、200～280 mg に調節できることが示された（表 2.5-4）。血小板数のモニタリング頻度は、主に ITP 患者での血小板成熟及びターンオーバーの速度により決まり、PK の差が影響する可能性は低い。

上述シミュレーションで支持された用法・用量を 307 試験にも適用した。307 試験の母集団 PK/PD 解析の結果、307 試験のデータが適切に予測されていることが示された。また、日本人慢性 ITP 患者と外国人慢性 ITP 患者の間に体重の違いに起因する PK の差が認められたが、臨床上問題となる影響を及ぼすものではないと考えられた。日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）で開始用量 20 mg 1 日 1 回投与で得られた有効性及び安全性の結果は、外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 及び 305 試験）の結果と一貫していた。

#### 2.5.3.4 慢性 ITP 患者全体の母集団薬物動態／薬力学解析の概要

以上のように、多くの第 1 相試験での被験者集団に対する投与経験に加え、慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験のデータも併せて、アバトロンボパグの PK 及び PD プロファイルを評価し、PK 及び PK/PD に影響を及ぼす可能性のある要因を特定した。アバトロンボパグの臨床薬理プロファイルは、慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験の有効性及び安全性の結果、並びに母集団 PK/PD シミュレーション結果とともに、目標血小板数 50～200×$10^9$/L

を達成する被験者の割合を経時的に最大化するために、2.5.3.2.1.4 項及び表 2.7.2-16 に示した用量調節を伴うアバトロンボパグ 20 mg の開始用量の設定を支持するものであった。

### 2.5.3.5 ヒト薬力学試験

健康被験者及び慢性 ITP 患者のデータを用いてアバトロンボパグの母集団 PK 及び PK/PD のモデリング及びシミュレーションを実施し、2.5.3.2.1 項に要約した（AVA-PKPD-ITP-001）。

### 2.5.4 有効性の概括評価

本申請の臨床データパッケージとして、アバトロンボパグの全臨床開発プログラムのうちITP を対象とした以下の 5 試験の有効性データを用いており、日本人慢性 ITP 患者を対象に国内で進行中の第 3 相試験である AVA-ITP-307 試験（307 試験）を評価資料とし、海外で実施された 501-CL-003 試験（CL-003 試験）、501-CL-004 試験（CL-004 試験）、E5501-G000-302 試験（302 試験）及び E5501-G000-305 試験（305 試験）の結果を参考資料して評価した。

評価資料：

日本人慢性 ITP 患者対象試験（1 試験）：登録例数 19 例、最大の解析対象集団（FAS）評価例数 19 例

- 第 3 相試験（1 試験）：国内多施設共同・非盲検・非対照試験（307 試験）

参考資料：

外国人慢性 ITP 患者対象試験（4 試験）：登録例数 162 例、FAS 評価例数 129 例

- 第 2 相試験（2 試験）：米国多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照試験（CL-003 試験）及び並行群間延長試験（CL-004 試験）
- 第 3 相試験（2 試験）：国際多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照試験（302 試験）及び実薬対照試験（305 試験）

5 試験のうち評価資料とした 1 試験は日本人を対象とした試験であり、日本人 19 例が組み入れられ、19 例が FAS として評価された。その他、参考資料とした 4 試験は外国人を対象とした試験であり、4 試験で合計 162 例組み入れられ、このうち 129 例をアバトロンボパグの FAS として評価した。5 試験間で試験のデザイン及び評価項目が異なったため、各試験の有効性の結果は別々に示し、有効性データの統合解析は実施しなかった。慢性 ITP 患者における有効性評価の対象とした試験の要約を表 2.5-1 に示す。

本申請では、進行中の国内 307 試験のコア期及び継続期（投与後 1 年まで）の結果を評価した。

### 2.5.4.1 有効性評価に用いた試験及び結果の概要

#### 2.5.4.1.1 国内 307 試験（評価資料）

国内 307 試験は、海外 302 試験に準じてデザインされた非盲検・第 3 相試験であり、慢性 ITP 患者を対象として、アバトロンボパグを開始用量 1 日 20 mg、その後被験者ごとに 20 mg 週 1 回投与から 40 mg を 1 日 1 回の範囲で用量調節し、有効性を評価した。

##### 2.5.4.1.1.1 試験デザイン－307 試験

307 試験は、アバトロンボパグを 18 歳以上の男性及び女性の慢性 ITP 患者に投与する国内多施設・非盲検・第 3 相試験であり、日本での慢性 ITP の適応を裏付ける主要な試験である。コア期には、適格性基準を全て満たした被験者 19 例にアバトロンボパグを経口投与した。アバトロンボパグの開始用量は 1 日 20 mg であり、被験者ごとに血小板数の推移に応じてアバトロンボパグ 20 mg を週 1 回投与から 40 mg を 1 日 1 回投与の範囲で用量を調節しながら 26 週間投与した。コア期の後、適格性要件を全て満たした被験者が継続期に移行し、さらにアバトロンボパグの用量調節をしながら投与を継続した。

307 試験は、組入れ前期、主要評価期（コア期）及び継続期の 3 期で構成された。組入れ前期間は 1 回のスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。コア期は、ベースライン期（1 日）、用量調節期（6 週間）、併用する ITP 治療薬の減量期（12 週間）及び維持期（投与終了 Visit を含む 8 週間）の 4 期に分けられた。コア期間（26 週間）中は、血小板数、出血イベント及びその他の有害事象データを収集するために、被験者は 1 又は 2 週間に 1 回の頻度で来院することとした。

主要評価期（コア期）を完了した全ての被験者は、継続期として日本の製造販売承認取得時までアバトロンボパグ投与を継続することができることとした。継続期では、月ごとに安全性及び有効性データを収集することとした。コア期完了後の用量減量及び追跡調査は、継続期に移行しない被験者に対してのみ実施することとした。

主要な選択及び除外基準を 2.7.3.2.1.1.2 項及び 2.7.6.1.2.4 項に示した。本試験では、慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）と診断され、2 回測定した血小板数の平均値が $30 \times 10^9$/L 未満、かつ各測定値が $35 \times 10^9$/L を超えない 18 歳以上の男女患者を対象とした。主要な除外基準は、二次性 ITP、遺伝性血小板減少症若しくは遺伝性血栓性障害、骨髄異形成症候群、動脈若しくは静脈の血栓症、重大な心血管疾患、慢性活動性肝炎、肝硬変、門脈圧亢進症又は悪性疾患を有する患者、及びベースライン前 1 週間以内にロミプロスチム又はエルトロンボパグを使用した患者などとした。

##### 2.5.4.1.1.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－307 試験

コア期では被験者 19 例が組み入れられ、アバトロンボパグの投与を受け、FAS に含められた。このうち 15 例（78.9%）がコア期の 26 週間の投与を完了し、4 例が治験薬投与を中止し

た。コア期で試験中止した 4 例の中止理由は、併用禁止薬投与（2 例）、有害事象（1 例）及び最大用量（レベル 6）での治療効果不十分（1 例）であった。

15 例が適格性基準を満たして継続期に移行し、アバトロンボパグ投与を継続した。これらの被験者が FAS に含められた。投与後 1 年のデータカットオフ時点で 12 例が投与を継続しており、それまでに 3 例が試験中止となった。継続期に試験中止となった 3 例の中止理由の内訳は、最大用量（レベル 6）での治療効果不十分、医師の判断及び重大な医学的状態（各 1 例）であった。

コア期の被験者は全例（100%）が日本人であった。平均年齢は 56.0 歳で、12 例（63.2%）は 65 歳未満であった。平均体重は 60.16 kg、平均身長は 158.7 cm、平均 body mass index（BMI）は 24.00 $kg/m^2$ であった。被験者の割合は女性（78.9%）が男性（21.1%）より高かった。ベースラインの血小板数が低値の区分（$15 \times 10^9$/L 以下）に該当した被験者の割合は 42.1%、脾臓摘出術を受けていなかった被験者の割合は 89.5%であった（表 2.7.3-5）。

ベースラインの血小板数の平均値（標準偏差）は 17.5（6.52）× $10^9$/L であった。併用する ITP 治療薬をベースライン時に使用していた被験者の割合は約半数（47.4%）であった。コア期のベースライン時に併用していた ITP に対する治療薬の使用率は、止血薬が 10.5%、免疫抑制剤が 5.3%、副腎皮質ステロイドが 42.1%であった（307 試験 CSR Listing 16.2.4.5）。

コア期の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性は、脾臓摘出歴を除き 302 試験の被験者と類似していた。307 試験で脾臓摘出歴を有する被験者が少なかった理由は、近年の治療選択の状況を反映していると考えられた。

#### 2.5.4.1.1.3 治験薬への曝露－307 試験

コア期に組み入れられた 19 例における曝露期間の平均値（標準偏差）は 24.56（4.045）週、曝露期間の中央値は 26.14 週であった（表 2.7.3-6）。全ての被験者が 6 週以上の投与を受け、18 週以上の投与を受けた被験者は 17 例（89.5%）であった。26 週間のコア期を完了した被験者は 15 例（78.9%）であった（2.5.4.1.1.2 項）。

コア期及び継続期にわたる曝露期間の平均値（標準偏差）は 61.93（29.83）週、曝露期間の中央値は 61.71 週であった（表 2.7.3-7）。継続期に移行した全ての被験者（15 例、78.9%）が 32 週以上の投与を受け、52 週以上の投与を受けた被験者は 14 例（73.7%）であった。

#### 2.5.4.1.1.4 有効性評価項目－307 試験

コア期間中の有効性評価項目は、本試験で組み入れられた全ての被験者を含む FAS を対象として評価した。継続期間中の有効性評価項目についても、FAS を対象として評価した。継続期間中に移行した全ての被験者を含めた。

##### 2.5.4.1.1.4.1 主要評価項目

慢性 ITP 患者を対象とした 307 試験の主要評価項目は、血小板反応の累積週数で、26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数と定義した。

主要評価項目について事前に規定した閾値は、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の平均値の 95% CI の下限値が 8.02 週以上であることであった。95% CI の下限値は、日本人成人慢性 ITP 患者を対象としたエルトロンボパグの 26 週間非盲検継続試験である TRA108109 試験で得られた血小板反応（$50 \times 10^9$/L 以上）の累積週数の平均値［11.2 週（95% CI：8.02～14.38)］に基づき、307 試験において臨床的に意味のある有効性の閾値として設定した。

血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の平均値は 13.47 週（95% CI：9.13～17.80）であり、本試験は事前に規定した有効性主要評価項目の基準（閾値）を達成した（表 2.5-5)。

**表 2.5-5 血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（307 試験）**

| 主要評価項目 | アバトロンボパグ (N=19) |
|---|---|
| **血小板反応の累積週数** [a] | |
| 例数 | 19 |
| 平均値（標準偏差） | 13.47 (9.002) |
| 95%信頼区間 | 9.13, 17.80 |
| 中央値 | 16.57 |
| 最小値, 最大値 | 0.0, 25.1 |

a. 26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.1.1.

### 2.5.4.1.1.4.2 重要な副次評価項目

本試験の重要な副次評価項目は、Day 8 の血小板反応率（Day 8 の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった被験者の割合と定義)であった。Day 8 の血小板反応率は 63.2%であった(表 2.5-6)。

**表 2.5-6 Day 8 の血小板反応率（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（307 試験）**

| 重要な副次評価項目 | アバトロンボパグ (N=19) |
|---|---|
| **Day 8 の血小板数が 50 × $10^9$/L 以上であった被験者の割合** | |
| 例数 | 19 |
| 反応あり（%） | 12 (63.2) |
| 95%信頼区間 | 38.4, 83.7 |
| 反応なし（%） | 7 (36.8) |

反応あり：Visit 4（Day 8）までに救援療法を行わずに Visit 4（Day 8）の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった被験者
反応なし：Visit 4（Day 8）の血小板数が $50 \times 10^9$/L 未満若しくは欠測、又は Visit 4（Day 8）までに救援療法を行った被験者
分母は例数とした。
95%信頼区間は Clopper-Pearson の正確検定法を用いて算出した。
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.2.1.

### 2.5.4.1.1.4.3 その他の評価項目

#### 併用する免疫性血小板減少症治療薬の減量

ベースラインで ITP 治療薬を使用していた 9 例のうち、5 例（55.6%）が 26 週間の投与期間中にベースライン時に併用していた ITP 治療薬を減量した（表 2.5-7）。

**表 2.5-7 ベースライン以降に併用する免疫性血小板減少症治療薬を減量した被験者の要約（その他の評価項目）－FAS、コア期（307 試験）**

| その他の評価項目 | アバトロンボパグ (N=19) |
|---|---|
| **ベースライン以降の免疫性血小板減少症治療薬の減量** [a] | |
| 例数 | 9 |
| 減量あり（%） | 5 (55.6) |
| 95%信頼区間 | 21.2, 86.3 |
| 減量なし（%） | 4 (44.4) |

a. ベースライン時に免疫性血小板減少症治療薬を使用していた被験者のみを解析対象とした。分母はベースライン時に免疫性血小板減少症治療薬を使用していた被験者数とした。

減量あり：ベースライン時に免疫性血小板減少症治療薬を併用していた被験者で、26 週の投与期間中に同一の治療薬（基本語別）のベースライン以降全ての 1 日当たりの総使用量がベースライン時以上に増えることなく減量した、又はベースライン以降に免疫性血小板減少症治療薬を中止した被験者

95%信頼区間は Clopper-Pearson の正確検定法を用いて算出した。

Source: Study 307 CSR, Table 14.2.12.1.1.

#### 持続血小板反応率

持続血小板反応率は、コア期の 26 週間の投与期間中の最後の 8 週間に週 1 回測定した血小板数で、救援療法を行わずに 8 回中 6 回以上血小板反応がみられた被験者の割合と定義した。持続血小板反応率は 42.1%（95% CI：20.3～66.5）であった（表 2.5-8）。

**表 2.5-8 持続血小板反応率－FAS、コア期（307 試験）**

| その他の評価項目 | アバトロンボパグ (N=19) |
|---|---|
| **持続血小板反応率** | |
| 例数 | 19 |
| 持続反応あり（%） | 8 (42.1) |
| 95%信頼区間 | 20.3, 66.5 |
| 持続反応なし（%） | 11 (57.9) |

持続反応あり：コア期の 26 週間の投与期間中の最後の 8 週間に週 1 回測定した血小板数で、救援療法を行わずに 8 回中 6 回以上（75%以上）血小板数の反応（$50\times10^9$/L 以上）がみられた被験者

持続反応なし：コア期の 26 週間の投与期間中の最後の 8 週間に週 1 回測定した血小板数で、8 回中 6 回未満（75%未満）しか血小板数の反応（$50\times10^9$/L 以上）がみられなかった被験者、又は救援療法を行った被験者

分母は例数とした。

95%信頼区間は Clopper-Pearson の正確検定法を用いて算出した。

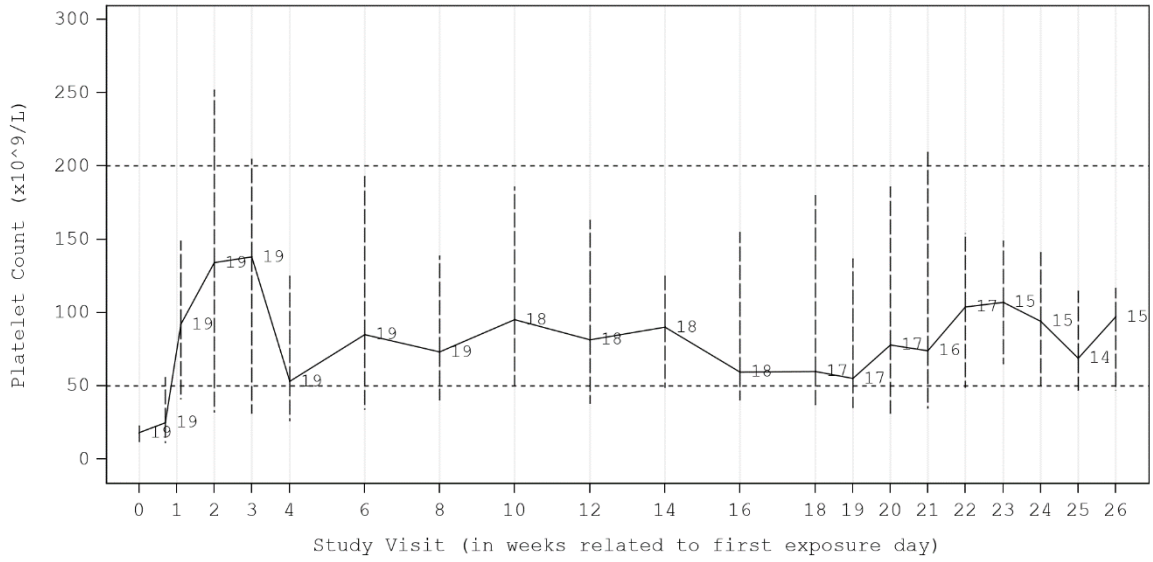
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.3.1.

**評価時点別の血小板数**

ベースラインの血小板数の平均値は 17.5 × $10^9$/L であった（表 2.7.3-5）。血小板数の増加は投与期間の Day 8（Visit 4）から認められ、血小板数のベースラインからの変化量は 95.82 × $10^9$/L であった。血小板数の平均値は Week 2（Visit 5）に 179.95 × $10^9$/L で最大となった。時点別の血小板数の平均値及びベースラインからの平均変化量の要約を 307 試験 CSR Table 14.2.5.1 に示す。

コア期間中、評価時点別の血小板数の中央値は Day 8（92.00 × $10^9$/L）から高い値を維持した（図 2.5-3）。コア期の 26 週間にわたり、目標とした血小板数の範囲（50 × $10^9$/L 以上 200 × $10^9$/L 未満）を概ね維持した。

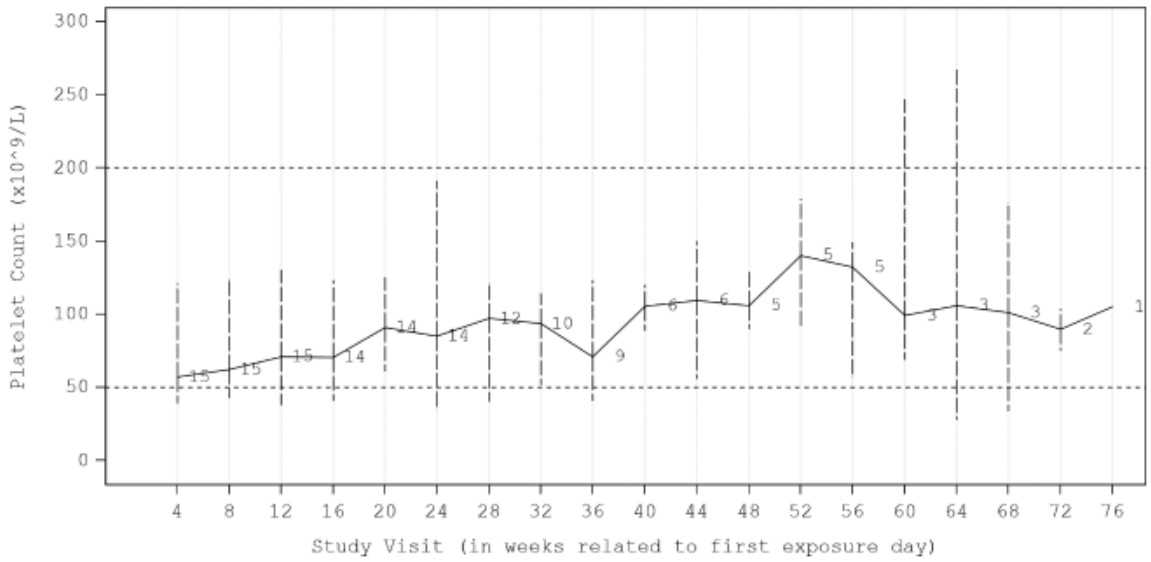
**図 2.5-3 コア期の血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移－FAS、コア期（307 試験）**




Source: Study 307 CSR, Figure 14.2.6.1.

コア期以降、投与後 1 年までにわたり、評価時点別の血小板数の中央値は目標とした血小板数の範囲（50 × $10^9$/L 以上 200 × $10^9$/L 未満）を維持した（図 2.5-4）。評価時点別の血小板数の平均値及びベースラインからの平均変化量の要約を 307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.2.5.3 に示す。

**図 2.5-4　継続期の血小板数の中央値（Q1, Q3）の推移－FAS、継続期（307 試験）**




データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source:　Study 307 CSR 1-year data addendum, Figure 14.2.6.3.

### 2.5.4.1.1.5　部分集団解析－307 試験

307 試験の有効性主要評価項目の部分集団解析の結果は、被験者が少ない部分集団を除き、概ね全体集団での有効性解析の結果と一貫していた（2.7.3.3.3.1 項）。年齢（65 歳未満／65 歳以上）、ベースライン時の血小板数（$15 \times 10^9$/L 以下／$15 \times 10^9$/L 超）、ベースライン時の ITP 治療薬使用の有無、脾臓摘出歴の有無に基づく各部分集団での血小板反応の累積週数は、全体及び各部分集団間で一貫していた。性別及びベースライン時のクレアチニンクリアランスでは、男性（n=4）及びベースライン時のクレアチニンクリアランスが 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満（n=2）の部分集団での血小板反応の累積週数が他の部分集団と比較して短かった。

いずれの血小板反応の累積週数の部分集団解析でも一貫して効果を示したものの、被験者数によりその解釈には限界があった。

### 2.5.4.1.1.6　結論－307 試験

307 試験は慢性 ITP の日本人患者を対象に実施した非盲検試験であった。本試験は血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数を指標とした試験の主要目的を達成した。主要評価項目について事前に規定した閾値は、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の平均値の 95% CI の下限値が 8.02 週以上であることであり、本試験での血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の平均値は 13.47 週（95% CI：9.13～17.80）であった。また、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の中央値（最小値、最大値）は 16.57（0.0、25.1）週であり、302 試験で認められた累積週数［12.4（0、25）週］と同様であった。

重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率についても良好な有効性が認められ、主要評価項目との試験内での結果の一貫性が示された。Day 8 の血小板反応率は 63.2%であり、302 試験で認められた Day 8 の血小板反応率（65.6%）と同程度であった。

302 試験では重要な副次評価項目として併用する ITP 治療薬をベースライン以降に減量した被験者の割合についても評価していたが、307 試験ではその他の評価項目として評価した。307 試験で ITP 治療薬をベースライン以降に減量した被験者の割合は 55.6%（5 例）であり、302 試験で認められた割合（33.3%）と同様に良好な結果が示された。また、コア期及び継続期にわたる 1 年間の投与期間中、血小板数は概ね目標とした $50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満の範囲を維持した。

#### 2.5.4.1.2 海外 302 試験（参考資料）

申請適応症のための外国人の主要な有効性データは 302 試験から得られた。302 試験はランダム化・二重盲検・プラセボ対照・第 3 相試験であり、慢性 ITP 患者を対象として、開始用量 1 日 20 mg、その後被験者ごとに 5 mg から 40 mg を 1 日 1 回の範囲で用量調節し、有効性を評価した。

##### 2.5.4.1.2.1 試験デザインー302 試験

302 試験は、アバトロンボパグを 18 歳以上の男性及び女性の慢性 ITP 患者に投与する海外第 3 相・多施設・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照群間比較試験である。コア期には、適格性基準を全て満たした被験者 49 例がアバトロンボパグ群又はプラセボ群に 2:1 の比で無作為化され、6 ヵ月間にわたりアバトロンボパグ（32 例）又はプラセボ（17 例）が投与された。アバトロンボパグは開始用量 20 mg で 1 日 1 回経口投与し、その後は個々の被験者に対する用量調節（5～40 mg）を可能とした。両方の投与群から適格な被験者（39 例）は、継続期に移行し、さらにアバトロンボパグの用量調節をしながら投与を継続した。試験デザインを図 2.7.3-1 に示す。

コア期には、アバトロンボパグの 20 mg/日経口投与を開始し、試験期間中は治験実施計画書に事前に定義した投与ガイドラインに従い 5 から 40 mg の範囲で血小板数に基づき用量調節した。試験の盲検性維持のため、アバトロンボパグ群と同様にプラセボ群を投与した。継続期には、コア期にプラセボの投与を受け、適格となった被験者がアバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回を開始用量として非盲検下で投与開始し、その後用量を調節した。治療効果不十分のためコア期を早期終了し、継続期に移行した被験者にも、アバトロンボパグ 20 mg 1 日 1 回を開始用量として同様に非盲検下で投与した。

主要な選択及び除外基準を 2.7.3.2.1.2.2 項及び 2.7.6.4.2.4 項に示した。本試験では、米国血液学会／英国血液学基準協会のガイドラインに従って慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）と診断され、2 回測定した血小板数の平均値が $30 \times 10^9$/L 未満、かつ各測定値が $35 \times 10^9$/L を超えず、末梢血塗抹標本から ITP の診断が裏付けられた 18 歳以上の男女患者を対象とした。また、被験者は、1 種類以上の ITP の前治療を受け、ITP の前治療に当初は反応を示した（血小板数

50 × $10^9$/L 超）又は 3 年以内に骨髄検査で ITP に一致する結果が得られたことから、骨髄異形成症候群又は血小板減少症の他の原因が除外される患者とした。主要な除外基準は、二次性 ITP、臨床的に重要な動脈若しくは静脈の血栓症、心血管疾患、慢性活動性肝炎、肝硬変、胃萎縮、悪性疾患、骨髄異形成症候群、悪性貧血又は門脈圧亢進症を有する患者、及びランダム化前 4 週間以内にロミプロスチム又はエルトロンボパグを使用した患者であった。

#### 2.5.4.1.2.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－302 試験

コア期には、被験者 49 例がランダム割付けされて投与を受け、FAS に含められた。アバトロンボパグ群に 32 例、プラセボ群に 17 例が割り付けられた。アバトロンボパグ群の 22 例（68.8%）及びプラセボ群の 1 例（5.9%）がコア期の 6 ヵ月間の投与を完了した。39 例が継続期の適格性基準を満たし、改変最大の解析対象集団（mFAS）に含められた（コア期のアバトロンボパグ群 24 例及びプラセボ群 15 例）。29 例（74.4%）が継続期を完了し、9 例（23.1%）が継続期の参加を中止した。また、1 例は、データカットオフ時点では試験を完了していなかったが、その後完了した。

コア期のベースライン特性は、アバトロンボパグ群とプラセボ群との間で概ね偏りはなかったが、女性被験者の割合はアバトロンボパグ群（71.9%）の方がプラセボ群（47.1%）と比較して高かった（表 2.7.3-15）。ベースラインの血小板数が低値の区分（15 × $10^9$/L 以下）に該当した被験者の割合は 57.1%、脾臓摘出術を受けていなかった被験者の割合は 67.3%であった。ITP 治療薬をベースライン時に使用していなかった被験者の割合は 55.1%であった。

#### 2.5.4.1.2.3 治験薬への曝露－302 試験

コア期における曝露期間の平均値（標準偏差）はアバトロンボパグの投与を受けた被験者の方がプラセボの投与を受けた被験者より約 2.6 倍長く［それぞれ 22.78（7.44）週に対し 8.93（7.36）週］、曝露期間の中央値は約 4.3 倍長かった（それぞれ 26.0 週に対し 6.0 週）（表 2.7.3-16）。これはプラセボ群では治療効果が認められず、投与中止時点で継続期に直接移行できることとしたため、早期中止率が高かったことによる。アバトロンボパグの投与を受けた被験者の平均 1 日量は 22.34 mg で、アバトロンボパグ群の被験者が服用したアバトロンボパグの平均 1 日量は、被験者の 43.8%が 10 mg 超 20 mg 以下、12.5%が 20 mg 超 30 mg 以下、34.4%が 30 mg 超であった。

コア期及び継続期を統合したアバトロンボパグの曝露期間の平均値（標準偏差）は 43.90（17.541）週で、最長の曝露期間は 75.7 週であった（表 2.7.3-17）。アバトロンボパグへの曝露期間が被験者の 72.3%（47 例中 34 例）で 32 週間以上、被験者の 29.8%（47 例中 14 例）で 52 週間以上であった。コア期及び継続期を統合して計 17 例（36.2%）でアバトロンボパグの平均 1 日量が 30 mg 超であった。

#### 2.5.4.1.2.4 有効性評価項目－302 試験

コア期間中の有効性評価項目は、本試験でランダム化した全ての被験者を含む FAS を対象として評価した。FAS はランダム割付けに従って解析した。継続期間中の有効性評価項目は、

mFAS を対象として評価した。mFAS には、継続期間中に治験薬の投与を受け、血小板数を少なくとも 1 回測定して有効性評価を少なくとも 1 回受けた全ての被験者を含めた。

#### 2.5.4.1.2.4.1 主要評価項目

本第 3 相試験の主要評価項目は、血小板反応の累積週数で、6 ヵ月間の投与期間中（すなわち Visit 3～22）に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数と定義した。血小板反応の累積週数について、救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった期間の中央値はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に長かった（それぞれ中央値 12.4 週に対し 0 週）。この投与群間差は臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意な差であった（$P < 0.0001$）（表 2.5-9）。試験期間を通して、アバトロンボパグ群のほとんどの血小板数が目標とした $50 \times 10^9$/L 以上 $150 \times 10^9$/L 以下の範囲に維持されたという結果が得られた（図 2.5-5）。

**表 2.5-9 血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（302 試験）**

| Primary Efficacy Analysis | PBO (N=17) | AVA (N=32) |
|---|---|---|
| **Cumulative Number of Weeks with a Platelet Response** [a] | | |
| N | 17 | 32 |
| Mean (SD), weeks | 0.1 (0.49) | 12.0 (8.75) |
| Median, weeks | 0.0 | 12.4 |
| Min, Max | 0, 2 | 0, 25 |
| P-value of Wilcoxon rank sum test | | <0.0001 |

AVA = avatrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, PBO = placebo, SD = standard deviation.

a. Cumulative Number of Weeks of Platelet Response was defined as the total numbers of weeks in which the platelet count is $\geq 50 \times 10^9$/L during 6 months of treatment of Core Study in the absence of rescue therapy.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.1.1.

#### 2.5.4.1.2.4.2 副次評価項目

第 1 の重要な副次評価項目は、Day 8 の血小板反応率（Day 8 の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった被験者の割合と定義）であった。Day 8 の血小板反応率は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高く（それぞれ 65.6%に対し 0.0%）、投与群間差は 65.6%（95% CI：49.17～82.08）で、臨床的に意味のある、かつ統計学的に有意な差であった（$P < 0.0001$）（表 2.5-10）。

表 2.5-10　Day 8 の血小板反応率（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験）

| Key Secondary Efficacy Endpoint Analysis | PBO (N=17) | AVA (N=32) |
|---|---|---|
| **Proportion of Subjects with Platelet Count ≥50 × $10^9$/L at Day 8** | | |
| n [a] | 17 | 32 |
| Yes, n (%) | 0 (0) | 21 (65.63) |
| 95% CI [b] | -, - | 49.17, 82.08 |
| No, n (%) | 17 (100.0) | 11 (34.38) |
| Missing [c] | 0 | 0 |
| **Difference of Response Rate [d], %** | **65.63** | |
| 95% CI | 49.17, 82.08 | |
| P-value of Fisher's exact test | <0.0001 | |

AVA = avatrombopag, CI = confidence interval, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.

a. Subjects with Platelet Response at Day 8 were defined as those who had a platelet count ≥50 × $10^9$/L at Day 8 in the absence of rescue therapy on or before Day 8.
b. 95% CI was calculated based on normal approximation.
c. Missing values were considered as nonresponse in the P-value calculation.
d. Difference of Response Rate = Platelet Response Rate at Day 8 of avatrombopag - Platelet Response Rate at Day 8 of placebo, 95% CI was calculated based on normal approximation.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.2.1.

第 2 の重要な副次評価項目は、併用する ITP 治療薬の使用をベースラインから減量した被験者の割合であった。ベースライン時に併用する ITP 治療薬を使用していた被験者は両投与群で少数であり、プラセボ群及びアバトロンボパグ群でそれぞれ 41.2%及び 46.9%であった。併用する ITP 治療薬の使用をベースラインから減量した被験者はアバトロンボパグ群では 33.3%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった（表 2.5-11）。この投与群間差［33.3%（95% CI : 9.48～57.19）］はアバトロンボパグ群の割合が高いことを示すものであったが、ITP 治療薬をベースライン時に使用していた被験者が少なかった（22 例）ため統計学的な有意差は認められなかった（P = 0.1348）。

表 2.5-11　ベースライン以降に併用する免疫性血小板減少症治療薬を減量した被験者の要約（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験）

| Key Secondary Efficacy Endpoint Analysis | PBO (N=17) | AVA (N=32) |
|---|---|---|
| **Proportion of Subjects with a Reduction in Use of Concomitant ITP Medication from Baseline** | | |
| N[a] | 7 | 15 |
| Yes, n (%) | 0 (0) | 5 (33.33) |
| 95% CI [b] | -, - | 9.48, 57.19 |
| No, n (%) | 7 (100.00) | 10 (66.67) |
| **Difference of Rate of Reduction [c]** | **33.33** | |
| 95% CI | 9.48, 57.19 | |
| P-value of Fisher's exact test | 0.1348 | |

AVA = avatrombopag, CI = confidence interval, ITP = immune thrombocytopenia, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.

a. Only subjects with use of concomitant ITP medications at Baseline were included in the analysis; this number was used to calculate percentages.
b. 95% CI was calculated based on normal approximation.
c. Difference of Rate of Reduction = Rate of Reduction of in use of concomitant ITP medications from Baseline of avatrombopag - Rate of Reduction of in use of concomitant ITP medications from Baseline of placebo, 95% CI was calculated based on normal approximation.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.2.2.

### 2.5.4.1.2.4.3 その他の評価項目

#### 持続血小板反応率

持続血小板反応率は、コア期の 6 ヵ月間の投与期間中の最後の 8 週間に救援療法を行わず週 1 回測定して、週 8 回中 6 回で血小板数の反応がみられた被験者の割合と定義した。アバトロンボパグ群（34.4%）はプラセボ群（0.0%）より優れた結果を示し、投与群間差は 34.4%であり、アバトロンボパグ群の方が統計学的に有意に高い割合を示した（P = 0.009）（表 2.5-12）。

表 2.5-12 持続血小板反応率－FAS、コア期（302 試験）

| Exploratory Efficacy Endpoint Analysis | PBO (N=17) | AVA (N=32) |
|---|---|---|
| **Durable Platelet Response** [a] | | |
| N | 17 | 32 |
| Yes, n (%) | 0 (0) | 11 (34.38) |
| 95% CI [b] | -, - | 17.92, 50.83 |
| No, n (%) | 2 (11.76) | 14 (43.75) |
| Missing [c], n (%) | 15 (88.24) | 7 (21.88) |
| **Difference of Response Rate [d], %** | **34.38** | |
| 95% CI | 17.92, 50.83 | |
| P-value of Fisher's exact test | 0.0090 | |

AVA = avatrombopag, CI = confidence interval, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.

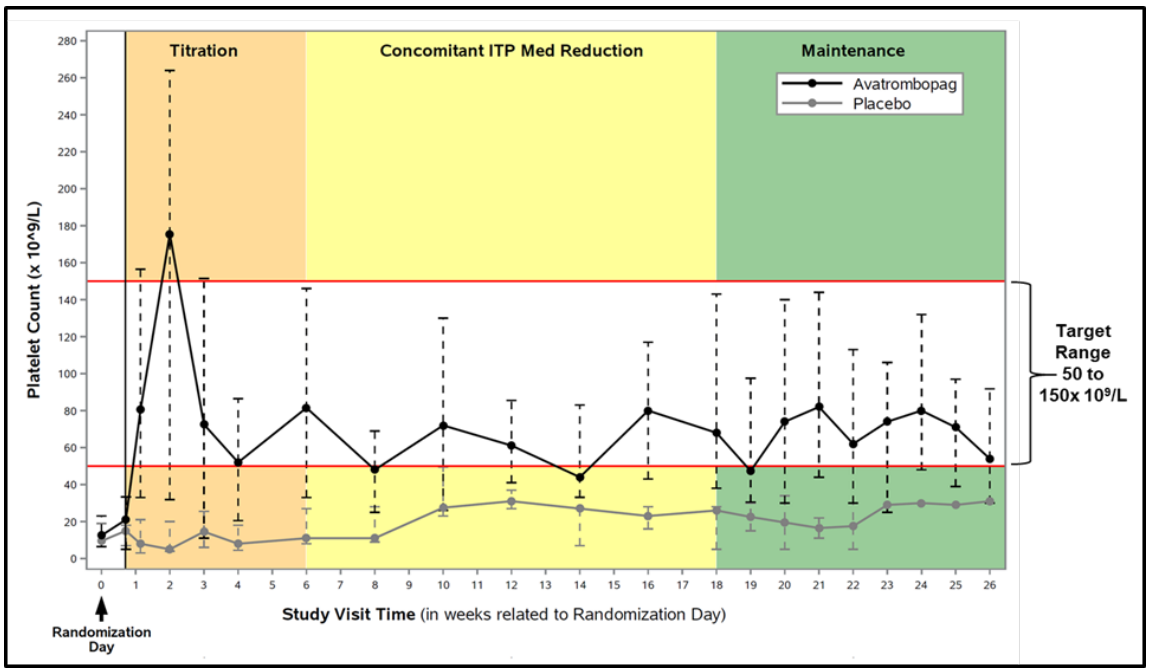
a. Subjects with Durable Platelet Response were defined as those who had at least 6 out of 8 weekly platelet responses ($\geq 50 \times 10^9$/L) during last 8 weeks of treatment over 6-month treatment period in absence of rescue therapy.
b. 95% CI was calculated based on normal approximation.
c. Missing values were considered as Non-Responders in the P-value calculation.
d. Difference of Response Rate = Durable Platelet Response Rate of avatrombopag - Durable Platelet Response Rate of placebo, 95% CI was calculated based on normal approximation.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.3.1.

#### 評価時点別の血小板数

コア期の期間中、評価時点別の血小板数の中央値は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群と比較して Day 8 から一貫して高い値を示した（図 2.5-5）。それに対して、プラセボ群の血小板数の中央値は、コア期期間全体を通して全般に変化なく推移した。コア期の 26 週間の期間中、アバトロンボパグ群の血小板数は大多数が目標とした $50 \times 10^9$/L 以上 $150 \times 10^9$/L 以下の範囲を維持した。

図 2.5-5　血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移－FAS、コア期（302 試験）




ITP = immune thrombocytopenia, Med = medication.
Source:　Study 302 CSR, Table 14.2.3.6.

血小板数の反応は、継続期全体を通して Week 36 付近まで概ね維持された。Week 38 以降は、これらの評価時点の被験者数が少なかったため（15 例未満）、血小板数の反応は低くなり、ばらつきが大きくなったと考えられた。

### 2.5.4.1.2.5　部分集団解析－302 試験

302 試験の有効性主要評価項目の部分集団解析の結果は、少数の被験者の部分集団を除き、アバトロンボパグがプラセボに対する有意な群間差を示した主要な有効性解析結果と一貫していた（2.7.3.3.3.2 項）。脾臓摘出歴の有無、ベースラインの血小板数及びベースライン時の ITP 治療薬併用の有無に基づく血小板反応の累積週数の部分集団解析では、これら各部分集団について、プラセボに比較して統計学的に有意な反応を示した。

年齢、性別、人種及び地域に基づく、血小板反応の累積週数の部分集団解析は、これらの部分集団において有効性は認められたものの、これらの解析の多くは、被験者数によりその解釈には限界があった。

### 2.5.4.1.2.6　結論－302 試験

海外第 3 相・多施設共同・国際共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照群間比較試験の 302 試験の結果、主要評価項目とした救援療法なしで 6 ヵ月間 1 日 1 回投与したときの血小板反応（$50 \times 10^9$/L 以上）の累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群では 12.4 週であったのに

対しプラセボ群では 0 週で、アバトロンボパグ群の方が統計学的に有意に長く（P＜0.0001）、主要評価項目を達成した。

また、第 1 の重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率についてもアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より統計学的に有意に高い割合を示した（アバトロンボパグ群 65.63%に対しプラセボ群 0%、P＜0.0001）。第 2 の重要な副次評価項目である併用する ITP 治療薬の使用をベースラインから減量した被験者の割合についても、アバトロンボパグ群の方が優れていることを示す傾向がみられたが、投与群間差は 33.33%と統計学的に有意ではなかった（P＝0.1348）。これは、ITP 治療薬をベースライン時に使用していた被験者数が少なかったためと考えられた。

#### 2.5.4.1.3 海外 305 試験（参考資料）

申請適応症のための外国人の補助的な有効性データ、及び同適応が日本で承認されている同じ TPO 受容体作動薬であるエルトロンボパグに対する比較データの一部が 305 試験から得られた。

##### 2.5.4.1.3.1 試験デザイン－305 試験

305 試験は、18 歳以上の慢性 ITP の男性及び女性患者に対するアバトロンボパグの治療効果をエルトロンボパグと比較した海外第 3 相・ランダム化・二重盲検・実薬対照群間比較試験であった。アバトロンボパグを開始用量 1 日 20 mg、その後被験者ごとに 5 mg から 40 mg を 1 日 1 回の範囲で用量調節し、有効性を評価した。

被験者のランダム割付け時に、脾臓摘出歴の有無、ベースラインの血小板数（$15 \times 10^9$/L 以下／$15 \times 10^9$/L 超 $30 \times 10^9$/L 未満）及びベースラインの併用する ITP 治療薬の使用の有無によって中央で層別化し、被験者を二重盲検下でアバトロンボパグ又はエルトロンボパグを投与する群に 1：1 の比でランダム割付けした。

コア期には、被験者は盲検下でアバトロンボパグの開始用量 20 mg の 1 日 1 回投与又はエルトロンボパグ 50 mg の 1 日 1 回投与を受けた。被験者は治験薬に対する個々の血小板数の反応に応じて用量調節（アバトロンボパグ 5～40 mg 及びエルトロンボパグ 25～75 mg）できることとした。用量調節の目標は、血小板数を $50 \times 10^9$/L 以上かつ $150 \times 10^9$/L 以下の範囲に維持し、可能であれば併用する ITP 治療薬の必要性を減らすことであった。コア期完了後は、継続期の全ての適格性基準を満たし、継続期への移行を希望し、組入れ可能な被験者を継続期に移行し、アバトロンボパグを投与した。

##### 2.5.4.1.3.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－305 試験

305 試験は、10 ヵ国 72 施設で実施したが、内視鏡検査及び骨髄生検を要するなどの特定の試験手順により組入れ困難となり早期中止となった。本試験のコア期には 23 例［エルトロンボパグ群 11 例及びアバトロンボパグ群 12 例（誤ってアバトロンボパグ群にランダム割付けされたが、治験薬が投与されなかった 1 例を除く）］が組み入れられ、アバトロンボパグ群の被

験者 1 例（8.3%）がコア期を完了し、その他の被験者はいずれもコア期を中止した。継続期には 6 例（コア期のエルトロンボパグ群 5 例及びアバトロンボパグ群 1 例）が移行した。

コア期のベースライン特性は、エルトロンボパグ群とアバトロンボパグ群との間で概ね偏りはなかったが、ベースラインの血小板数の中央値はアバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群より明らかに低かった（それぞれ $8.5 \times 10^9$/L に対し $15 \times 10^9$/L）（表 2.7.3-24）。これにより、アバトロンボパグを投与した被験者が血小板数の目標値を達成し、エルトロンボパグを投与した被験者の結果と同等の結果を得るためには、血小板数がより大きく増加する必要があるため、この差はアバトロンボパグ群の有効性に影響を与えた可能性がある。

#### 2.5.4.1.3.3 治験薬への曝露－305 試験

コア期間中、計 23 例の被験者が治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた（エルトロンボパグ群 11 例、アバトロンボパグ群 12 例）。コア期におけるアバトロンボパグへの曝露期間の合計はエルトロンボパグへの曝露期間より約 1.5 倍長く、曝露期間の平均値（標準偏差）はアバトロンボパグ群の被験者では 15.63（11.43）週であったのに対しエルトロンボパグ群の被験者では 10.51（10.07）週であった。これは、エルトロンボパグ群では効果不十分のためコア期を早期中止した被験者数［11 例中 5 例（45.45%）］がアバトロンボパグ群［12 例中 1 例（8.33%）］より多かったことによる。コア期の 1 日あたりの平均投与量（標準偏差）は、アバトロンボパグ群で 20.13（8.89）mg、エルトロンボパグ群で 60.02（20.30）mg であった。

コア期及び継続期を統合した期間中に 17 例の被験者がアバトロンボパグの投与を 1 回以上受けた（コア期では 12 例がアバトロンボパグの投与を受け、エルトロンボパグの投与を受けた 5 例が継続期でアバトロンボパグのクロスオーバー投与を受けた）。被験者の大多数（82.4%）で曝露期間が 6 週間以上であった。アバトロンボパグの投与を受けた被験者における累積曝露期間の平均値（標準偏差）は 16.35（11.037）週であった。コア期にアバトロンボパグの投与を受けた被験者 2 例が、試験終了後の終了手順にもかかわらず、非盲検下でコア期の投与を延長（最長 35 週間）したため、コア期のアバトロンボパグへの曝露は、コア期及び継続期を統合した期間の曝露と同程度となった。

#### 2.5.4.1.3.4 有効性評価項目－305 試験

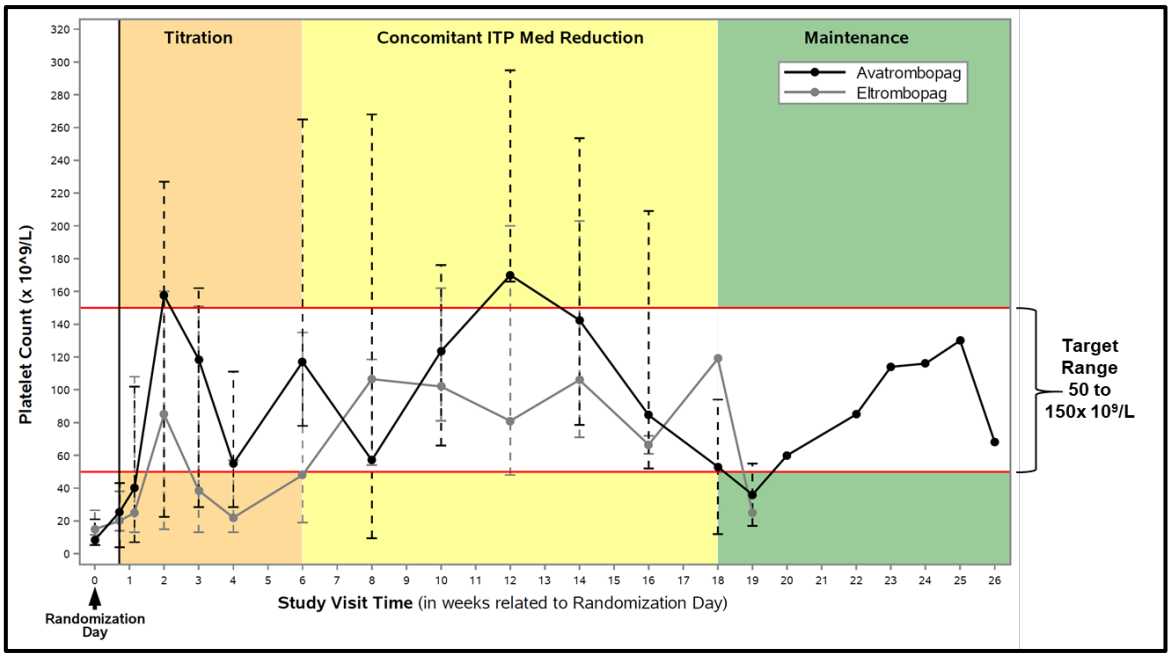
305 試験では、各時点時の血小板数の推移を用いて、ベースラインからの血小板数の変化量を評価することにより、有効性を定量的に評価した。コア期について、治験実施医療機関で測定した血小板数を時点別及び投与群別に図 2.5-6（中央値）及び 305 試験 CSR Table 14.2.1.1（平均値及び中央値）に示す。ベースラインの血小板数の平均値は、アバトロンボパグ群（$13.0 \times 10^9$/L）の方がエルトロンボパグ群（$18.2 \times 10^9$/L）より少なかった。

コア期では、アバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群の両群で投与 Day 5（Visit 3）から血小板数の増加が認められ、血小板数のベースラインからの平均変化量はアバトロンボパグ群では $12.9 \times 10^9$/L、エルトロンボパグ群では $8.6 \times 10^9$/L であった。Week 2（Visit 5）の血小板数の平均値は、アバトロンボパグ群では $184.8 \times 10^9$/L であったのに対し、エルトロンボパグ群

では 91.6 × $10^9$/L であった。治験薬への反応がみられず効果不十分のためコア期を早期に中止した被験者はエルトロンボパグ群（5 例）の方がアバトロンボパグ群（1 例）よりも多かった。ベースライン時に ITP 治療薬を併用していた被験者は、エルトロンボパグ群で 1 例（9.1%）、アバトロンボパグ群で 2 例（16.7%）と少なかった（2.7.3.2.2.3.1 項）。

6 ヵ月間の試験期間中、両投与群で血小板数の増加が認められ、血小板数はアバトロンボパグ群の被験者の方が増加する傾向がみられた（図 2.5-6 及び 305 試験 CSR Table 14.2.1.1）。コア期間中、両投与群の血小板数の中央値の大部分が目標範囲である 50 × $10^9$/L 以上 150 × $10^9$/L 以下を維持した。

**図 2.5-6　血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移－FAS、コア期（305 試験）**




The data after Week 19 are for a single subject (in the green zone).
Source: Study 305 CSR, Figure 14.2.1.4.

継続期に組み入れた被験者の全員（6 例中 6 例）が治験薬の効果不十分のためコア期を中止しており（エルトロンボパグ群 5 例、アバトロンボパグ群 1 例）、継続期間中を通して血小板数の中央値は低かった（305 試験 CSR Figure 14.2.2.4）。

### 2.5.4.1.3.5　結論－305 試験

本第 3 相試験（305 試験）は、慢性 ITP の被験者に対する血小板数の増加及び維持におけるアバトロンボパグの長期投与の有効性を確認する追加の補助的なデータを提供する。被験者募集において困難が生じたため早期終了となり、その後の評価時期のデータがある被験者は少数であった（アバトロンボパグ群の Week 12 で 5 例、Week 19 には 2 例まで減少）。しかしなが

ら、6 ヵ月間の投与期間における血小板数の増加を示す有効性データが得られ、アバトロンボパグ群の方がベースラインの血小板数の中央値が低かったにもかかわらず、アバトロンボパグ群においてエルトロンボパグ群と概ね同程度以上の 6 ヵ月にわたる血小板数の増加が認められた。コア期の期間中、両投与群の血小板数の中央値の大部分が目標範囲である $50 \times 10^9$/L 以上 $150 \times 10^9$/L 以下を維持した。

#### 2.5.4.1.4 海外 CL-003 試験（参考資料）

申請適応症のための外国人の補助的な有効性データは、CL-003 試験から得られた。加えて、血漿中アバトロンボパグ濃度と血小板数との関係を特徴付ける母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルの構築を支持する追加データが示された。さらに、これらのデータは開始用量（20 mg）及び第 3 相試験での投与レジメンの選択を支持した。

##### 2.5.4.1.4.1 試験デザイン－CL-003 試験

CL-003 試験は、18 歳以上の慢性 ITP 患者を対象としてアバトロンボパグの異なる 4 つの用量を 1 日 1 回 28 日間連日投与した第 2 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照群間比較試験であった。CL-003 試験では、第 3 相試験（307 試験、302 試験及び 305 試験）とは違う 1G 製剤を使用し、空腹時の投与について評価した。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）の比較に基づき、3 つの第 3 相試験（307 試験、302 試験及び 305 試験）で使用した 2G 製剤と投与量を合わせるための換算は必要なかった。

##### 2.5.4.1.4.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－CL-003 試験

1 剤以上の慢性 ITP 治療薬に対して不応又は再発を経験した被験者計 64 例（男性 24 例、女性 40 例）を CL-003 試験に組み入れ、そのうち 59 例をアバトロンボパグ 2.5、5、10 又は 20 mg 群、5 例をプラセボ群に 3:3:3:3:1 の比率でランダム割付けした。アバトロンボパグ群に割り付けられた被験者は、2.5 mg 群 15 例、5 mg 群 15 例、10 mg 群 14 例、20 mg 群 15 例であった。28 日間の投与を完了した被験者は、治験終了時に延長試験（CL-004 試験）に組み入れることを可とした。

治験実施計画書に従って 28 日間の投与を完了した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（59 例中 52 例、88.1%）の方がプラセボ群（5 例中 5 例、100%）より低かった。CL-003 試験の被験者の多く（64 例中 53 例、82.8%）を延長試験である CL-004 試験に組み入れた。

アバトロンボパグの投与を受けていた被験者では 59 例中 7 例（11.9%）が治験薬の投与を中止したのに対し、プラセボの投与を受けていた 5 例のうち治験薬の投与を中止した被験者はいなかった（0%）。二重盲検下でアバトロンボパグ投与を中止した被験者 7 例の投与中止理由は、有害事象、血小板数の $500 \times 10^9$/L 以上への増加及び同意撤回が各 2 例（3.4%）、1 例は「その他（Grade 3 及び 4 の血小板減少症が持続するため）」であった。アバトロンボパグの投与中止は全ての用量レベルで生じた。注目すべき点として、血小板数が $500 \times 10^9$/L 以上となった被験者 2 例はいずれもアバトロンボパグ 20 mg の投与を受けていた。

人口統計学的及び他の基準値の特性には投与群間でややばらつきがあったが、明らかな投与群間差は認められなかった（表 2.7.3-29）。被験者の多くが白人（75%）で、平均年齢はアバトロンボパグ群に割り付けられた被験者では 53.4 歳（範囲：18～82 歳）、プラセボ群に割り付けられた被験者では 39.6 歳（範囲：23～73 歳）であった。被験者の多く（全体の 71.9%）はベースラインの血小板数が $15 \times 10^9$/L 超であった。被験者の約 3 分の 1 は治験組入れ前に脾臓摘出術を受けており（アバトロンボパグ群 30.5%及びプラセボ群 40%）、両投与群の約半数はベースライン時に副腎皮質ステロイドを服用していた（アバトロンボパグ群 47.5%及びプラセボ群 60%）。

#### 2.5.4.1.4.3 治験薬への曝露－CL-003 試験

曝露期間の平均値は 5 つの投与群間でいずれも同様で約 26～29 日間の範囲であった（表 2.7.3-30）。CL-003 試験では用量調節は許容されていなかった。

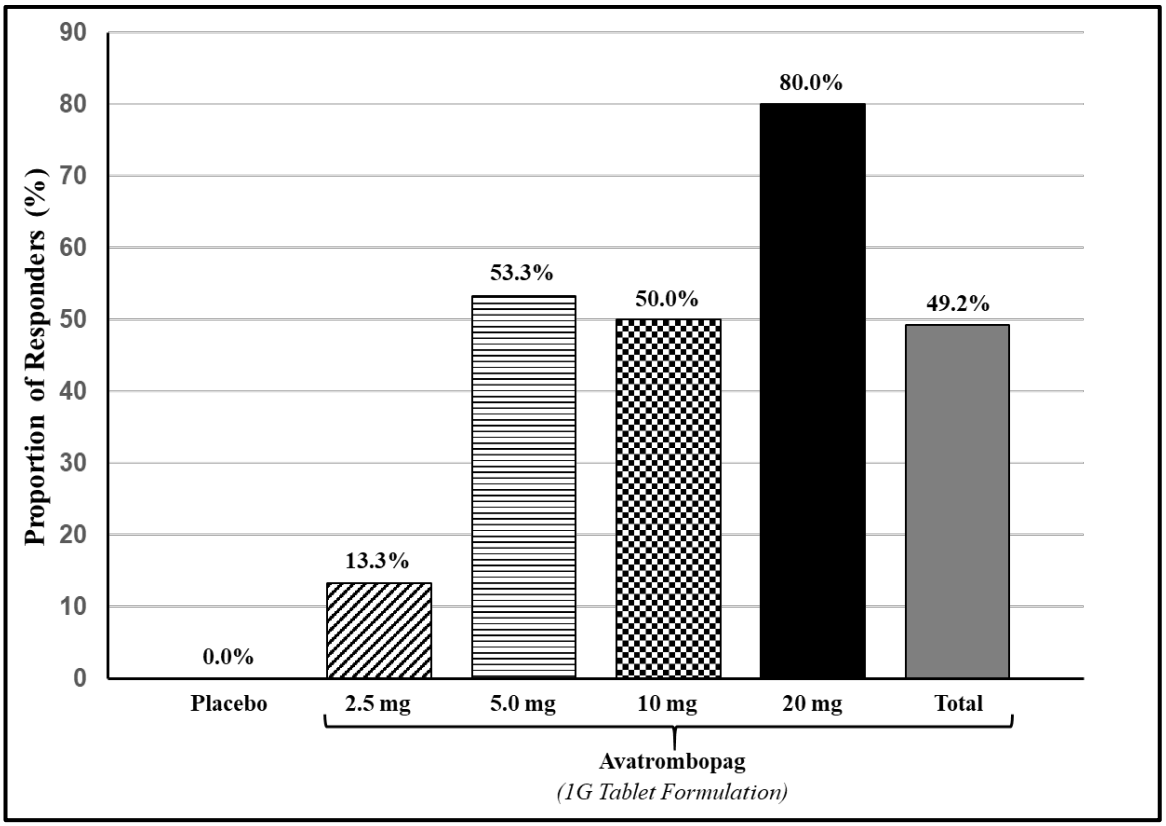
#### 2.5.4.1.4.4 有効性評価項目－CL-003 試験

##### 2.5.4.1.4.4.1 主要評価項目

CL-003 試験の有効性主要評価項目は、慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグ群の Day 28 レスポンダーの割合をプラセボ群と比較することであった。レスポンダーの割合は、スクリーニング時の血小板数が $30 \times 10^9$/L 未満かつ Day 28 に血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上を達成した被験者と、副腎皮質ステロイドの投与を受けておりスクリーニング時の血小板数が $30 \times 10^9$/L 以上 $50 \times 10^9$/L 未満かつ Day 28 の血小板数がスクリーニング時の値より $20 \times 10^9$/L 以上増加した被験者（以下、レスポンダーの基準）を併せた割合と定義した。

FAS における Day 28 のレスポンダーの割合［last observation carried forward（LOCF）法］は、アバトロンボパグ群（2.5 mg 群 13.3%、5 mg 群 53.3%、10 mg 群 50.0%、20 mg 群 80.0%）の方がプラセボ群（0%）と比較して高く、アバトロンボパグ群間では用量反応関係が認められた（図 2.5-7）。Day 28 のレスポンダーの割合について、アバトロンボパグ 20 mg 群ではプラセボ群と比較して臨床的に意味のある、統計学的に有意な増加を示した（80.0%に対し 0%、P = 0.0036）（表 2.5-13）。同様に、アバトロンボパグ 20 mg 群と 2.5 mg 群の群間差も統計学的に有意であった（P = 0.0007）。これらの結果を踏まえ、第 3 相試験における用量を 20 mg に決定した。

図 2.5-7　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）




1G = first generation, LOCF = last observation carried forward.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.1.1.1.

表 2.5-13　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

| Primary Efficacy Analysis | AVA 2.5 mg (N=15) | AVA 5 mg (N=15) | AVA 10 mg (N=14) | AVA 20 mg (N=15) | Placebo (N=5) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Responder Rate on Day 28** | | | | | |
| n (%) | 2 (13.3) | 8 (53.3) | 7 (50.0) | 12 (80.0) | 0 |
| P-value of Fisher's Exact Test versus placebo | 1.0000 | 0.0547 | 0.1060 | 0.0036 | - |

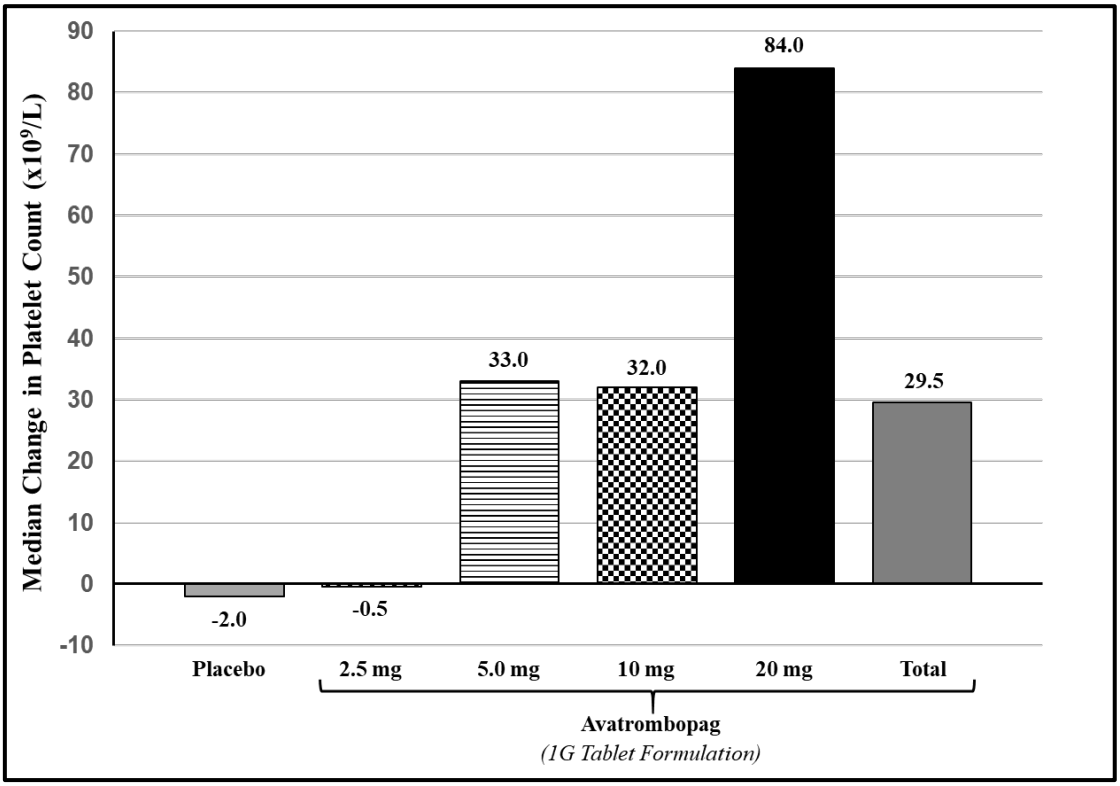
AVA= avatrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
Source:　Study CL-003 CSR, Table 14.2.1.1.1.

### 2.5.4.1.4.4.2 副次評価項目

アバトロンボパグ 5、10 及び 20 mg 群では Day 7 から用量に依存した血小板数の増加が認められ、Day 14 でピークに達し、血小板数の中央値は 10 mg 群でベースラインの約 4 倍及び 20 mg 群でベースラインの約 12 倍となった（CL-003 試験 CSR Table 14.2.2.1.1）。血小板数はその後減少したが、アバトロンボパグ 10 及び 20 mg 群では Day 28 までベースラインと比較して高い値を維持した（それぞれベースラインの約 2 倍及び 5 倍）。固定用量のアバトロンボパグ投与により認められた血小板数の経時的な増加に伴う被験者間のばらつきには、疾患重症度の変化や、TPO 受容体の長期的な刺激による血小板産生の生理学的制御など、複数の要因による可能性がある。この現象は、ITP の治療に使用される他の TPO 受容体作動薬で認められており、長期投与期間中に用量調節を推奨する根拠となっている。

ベースライン時から Day 28 の血小板数の変化の中央値が最も大きかったのは、アバトロンボパグ 20 mg 群であった（図 2.5-8）。

**図 2.5-8 ベースラインから Day 28 までの血小板数の変化の中央値（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）**




1G = first generation, LOCF = last observation carried forward.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.2.1.1.

Day 28 に血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上を達成した被験者の割合は、FAS を対象として LOCF 法を用いた解析でアバトロンボパグ 20 mg 群（80.0%）ではプラセボ群（0%）と比較して統計学

的に有意に高いことが示された（P = 0.0036；CL-003 試験 CSR Table 14.2.4.1.1.1）。Day 7 までに血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった被験者の割合は、アバトロンボパグ群（57.6%）の方がプラセボ群（0%）より高かった（CL-003 試験 CSR Table 14.2.3.1.1）。Day 7 に血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上を達成した被験者の割合のプラセボ群との群間差が最も大きかったのはアバトロンボパグ 20 mg 群（93.3%）であった。

レスポンダーの基準を満たす血小板数の持続的反応は、プラセボの投与を受けた被験者では0%であったが、アバトロンボパグ群ではこの基準を満たす被験者数の用量に依存した増加が認められ、2.5 mg 群では 0%、5 mg 群では 28.6%、10 mg 群では 41.7%及び 20 mg 群では 76.9%で認められた（CL-003 試験の事後解析 Table 2.1）。

#### 2.5.4.1.4.5 結論－CL-003 試験

CL-003 試験から、外国人慢性 ITP 患者での血小板数の増加におけるアバトロンボパグの有効性を確認する補助的な有効性データが得られた。さらに、これらのデータは開始用量（20 mg）の選択を支持した。血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上他で定義されるレスポンダーの割合は、Day 28 のアバトロンボパグ 20 mg 群（80%）でプラセボ群（0%）と比較して統計学的有意に高かった（P = 0.0036）。アバトロンボパグの投与を受けた被験者では血小板数が目標値である $50 \times 10^9$/L を上回る値まで急速に増加し、被験者の多くでアバトロンボパグの 5 mg 以上投与時に早期（Day 7）から反応がみられた。Day 7 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった被験者の割合は、アバトロンボパグ 20 mg 群（93.3%）ではプラセボ群（0%）、2.5 mg 群（6.7%）、5 mg 群（66.7%）及び 10 mg 群（64.3%）と比較して最も高かった。

レスポンダーの基準を満たす血小板数の持続的反応は、アバトロンボパグ 20 mg の投与を受けた被験者の多く（76.9%）で認められたのに対し、プラセボの投与を受けた被験者では 0%であった。アバトロンボパグの低用量群ではこの基準を満たす被験者数の用量に依存した増加が認められ、2.5 mg 群では 0%、5 mg 群では 28.6%及び 10 mg 群では 41.7%であった。

これらの結果から、アバトロンボパグに対する血小板数の持続的反応は用量依存的に発現したことが示され、第 3 相試験で使用する開始用量を 20 mg と決定した。アバトロンボパグの 28 日間の経口投与は、慢性 ITP 患者の治療においてプラセボと比較して優れた有効性を示した。

#### 2.5.4.1.5 海外 CL-004 試験（参考資料）

CL-004 試験では、慢性 ITP 患者の血小板数が増加又は維持する用量でアバトロンボパグを長期投与したときの有効性を確認し、血漿中アバトロンボパグ濃度と血小板数との関係を特徴付ける母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルの構築を支持する追加データが示された。本結果は、開始用量 20 mg 投与後に用量調節（2.5～40 mg）する投与レジメン、及び第 3 相試験の投与レジメンを支持した。

#### 2.5.4.1.5.1 試験デザイン－CL-004 試験

CL-004 試験は、CL-003 試験で 28 日間の投与を完了し、本延長試験の適格性基準を満たした成人慢性 ITP 患者に対してアバトロンボパグを 1 日 1 回 6 ヵ月間投与する多施設・群間比較・第 2 相延長試験であった。CL-004 試験及び CL-003 試験ではアバトロンボパグの 1G 製剤を使用し、空腹時の治験薬の投与について評価した。第 3 相試験（307 試験、302 試験及び 305 試験）で用いた 2G 製剤と 1G 製剤の投与量を調整するための換算は必要なかった。

#### 2.5.4.1.5.2 被験者の内訳、主な人口統計学的及び他の基準値の特性－CL-004 試験

CL-004 試験では、1 種類以上の ITP 前治療後に不応又は再発した慢性 ITP 患者 53 例が CL-003 試験から組み入れられた。CL-003 試験の治療に反応したレスポンダー25 例が、CL-004 試験でも二重盲検下で同じ治験薬投与を継続した。CL-003 試験の治験薬投与に反応しなかったノンレスポンダー28 例（プラセボ群 5 例を含む）が、CL-004 試験の開始時に非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg 1 日 1 回の投与を受けた。CL-004 試験では、レスポンダー及びノンレスポンダーのいずれも、血小板数に基づき用量調節（最高用量 40 mg）を行った。

53 例中男性が 15 例、女性が 38 例であった。組入れ被験者の多くは白人で、平均年齢は 50.1 歳、ベースライン時の血小板数の平均値は $15 \times 10^9$/L 超であった。被験者 17 例（32.1%）が脾臓摘出術を受けており、25 例（47.2%）が ITP 治療のため副腎皮質ステロイドの使用歴を有していた。

#### 2.5.4.1.5.3 治験薬への曝露－CL-004 試験

アバトロンボパグへの曝露期間の平均値（CL-003 試験及び CL-004 試験の全試験期間を統合、FAS）は 177.5 日（範囲 : 37～245 日）であった。レスポンダー群の治験薬曝露量の平均値は 2.5 mg 群では 194.5 日、5 mg 群では 221.2 日、10 mg 群では 187.1 日、20 mg 群では 169.4 日であり、ノンレスポンダー群ではプラセボ群では 152.2 日、2.5 mg 群では 175.7 日、5 mg 群では 183.8 日、10 mg 群では 154.2 日、20 mg 群では 160.3 日であった（CL-004 試験 CSR Table 14.1.2.2）。

#### 2.5.4.1.5.4 有効性評価項目－CL-004 試験

##### 2.5.4.1.5.4.1 主要評価項目

本試験の主要評価項目は安全性及び忍容性（有害事象、臨床検査値、バイタルサイン等）を評価することであり、有効性の評価項目は副次評価項目であった。

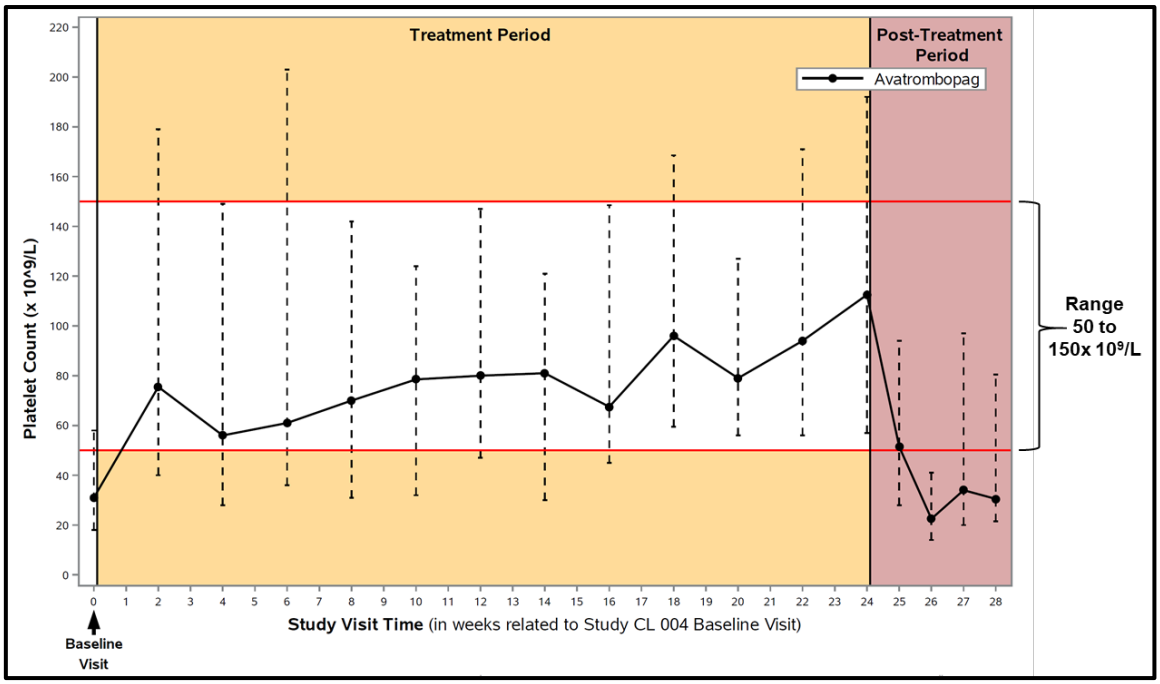
##### 2.5.4.1.5.4.2 副次評価項目

CL-003 試験に組み入れられたレスポンダー及びノンレスポンダー両方の被験者を対象にした CL-004 試験では、6 ヵ月間アバトロンボパグを長期投与したときの有効性を評価した。

アバトロンボパグ投与により、血小板数の中央値が増加し、ベースラインから Week 24 まで維持された（図 2.5-9）。レスポンダー群全体とノンレスポンダー群全体の両方で同様の増加がみられた。6 ヵ月間の投与期間中、血小板数の中央値は一貫して $50 \times 10^9$/L 以上 $150 \times 10^9$/L 以

下の範囲を維持した。6 ヵ月間の投与期間中に認められた血小板数の持続的反応（CL-004 試験の 24 週間の投与期間のうち最後の 14 週間に血小板数を 3 回以上測定し、この 14 週間の測定値の 75%以上がレスポンダーの基準値に達していた被験者）の割合は、全ての被験者で 52.8%であり、CL-003 試験のレスポンダー（72.0%）の方が、ノンレスポンダー（35.7%）よりも高かった（CL-004 試験、Table 14.2.1）。

**図 2.5-9　解析した血小板数の中央値の推移、全ての被験者を統合した結果（Observed Case 法）－FAS（CL-004 試験）**




Source: Study CL-004 CSR, Figure 14.2.1.1.

### 2.5.4.1.5.5　結論－CL-004 試験

CL-004 試験から、外国人慢性 ITP 患者での血小板数の増加におけるアバトロンボパグの有効性を確認する補助的な有効性データが得られた。さらに、これらのデータは開始用量（20 mg）の選択を支持した。本 CL-004 試験では、18 歳以上の外国人慢性 ITP 患者における血小板数の総合反応が認められた被験者の割合（一過性の反応又は持続的反応が認められた被験者の割合）及び血小板数の持続的反応が認められた被験者の割合による評価により、アバトロンボパグの血小板数の増加及び維持における有効性が示された。また、アバトロンボパグの投与を受けた一部の被験者は併用する副腎皮質ステロイドの使用を減量又は中止することができた。重要な点として、CL-003 試験のレスポンダーの多くが、CL-004 試験の 6 ヵ月間の投与期間全体で初回投与時の用量での投与を継続しつつ血小板数の反応を維持した。アバトロンボパグを増量した CL-003 試験のノンレスポンダーの多くは、高用量のアバトロンボパグの投与で血小板

数の反応を達成した。全体的に、アバトロンボパグ 10 又は 20 mg の投与を受けた被験者は、アバトロンボパグ 2.5 又は 5 mg の投与を受けた被験者と比較して高い血小板数を達成した。延長試験である CL-004 試験でアバトロンボパグの投与を継続した CL-003 試験の被験者から得られたデータにより、180 日間以上の長期投与での血小板数増加の維持におけるアバトロンボパグの継続的な有効性が確認された。

全体として、CL-004 試験の有効性データの要約に基づく結果は CL-003 試験で認められた結果と一貫しており、これらの有効性の結果は、アバトロンボパグの長期投与により血小板数を目標範囲内に維持し、また本治療が慢性 ITP 患者の有効な治療であることを示した。

#### 2.5.4.2 試験間の比較

#### 2.5.4.3 免疫性血小板減少症患者を対象とした試験の有効性結果の比較

慢性 ITP 患者を対象とした 5 試験間では有効性データの統合解析は実施しなかった。一方で、各試験から得られたデータにより、慢性 ITP を対象とした試験間でのアバトロンボパグの一貫した有効性が示され、さらに評価資料とした国内 307 試験で得られた結果は、参考資料とした海外 302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験の結果と同様であった。また、人口統計学的以外の他の基準値の特性は、アバトロンボパグ投与群間及び各試験間で概ね類似していた。

##### 2.5.4.3.1.1 血小板反応の累積週数—試験間比較

第 3 相試験である慢性 ITP 患者を対象とした国内 307 試験及び海外 302 試験の有効性主要評価項目は、血小板反応の累積週数であり、26 週の投与期間中に救援療法をせずに血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数と定義された。この有効性評価項目は血小板数の臨床検査値の定量評価に基づくため、307 試験及び 302 試験と投与期間が同程度の他のアバトロンボパグの海外試験（305 試験、並びに CL-003 試験及び CL-004 試験）の被験者を対象に同じ評価項目について事後解析を実施し、いくつかの重要なデータを試験間で提示した。305 試験でコア期に参加した被験者 24 例及び CL-003 試験とその延長試験である CL-004 試験の両方に参加した被験者 64 例を事後解析した。

307 試験のコア期の 26 週間の投与期間で、主要評価項目としたアバトロンボパグ群の血小板反応の累積週数の平均値及び中央値は、それぞれ 13.5 及び 16.6 週であった（表 2.5-14）。302 試験のコア期の 6 ヵ月投与期間で、主要評価項目としたアバトロンボパグ群における血小板反応の累積週数の平均値及び中央値は、それぞれ 12.0 及び 12.4 週であり、これはプラセボより統計学的に有意に長かった（$P < 0.0001$）。また、307 試験と 302 試験のアバトロンボパグ群の血小板反応の累積週数は同程度であった。305 試験のコア期では、アバトロンボパグ群における血小板反応の累積週数の平均値及び中央値（それぞれ 5.4 及び 5.1 週）は、307 試験及び 302 試験より短かったが、305 試験のエルトロンボパグ群（それぞれ 4.3 及び 0.0 週、$P = 0.3299$）と同程度であった。CL-003 試験（28 日間投与）及び CL-004 試験（6 ヵ月間投与）のアバトロ

ンボパグ群については、血小板反応の累積週数の平均値及び中央値がそれぞれ 10.9 及び 11.0 週であり、307 試験及び 302 試験と同程度であった。

総じて、途中で中止となった 305 試験結果を除き、いずれの試験でもアバトロンボパグ投与による血小板反応の累積週数は同程度であった。

表 2.5-14　血小板反応の累積週数－試験間比較

| | Study 307 | Study 302 | | Study 305 | | CL-003 and CL-004 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AVA (N=19) | PBO (N=17) | AVA (N=32) | ELT (N=11) | AVA (N=13) | PBO (N=5) | AVA (N=59) |
| N | 19 | 17 | 32 | 11 | 12 | 5 | 59 |
| Mean (SD), weeks | 13.5 (9.00) | 0.1 (0.49) | 12.0 (8.75) | 4.3 (6.27) | 5.4 (4.44) | 0.3 (0.64) | 10.9 (8.91) |
| Median, weeks | 16.6 | 0.0 | 12.4 | 0.0 | 5.1 | 0.0 | 11.0 |
| Min, Max, weeks | 0, 25 | 0, 2 | 0, 25 | 0, 15 | 0, 14 | 0, 1 | 0, 26 |
| P-value of Wilcoxon rank sum test | - | <0.0001 | | 0.3299 | | 0.0079 | |

Note: Response was defined in the absence of rescue medications.
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo, SD = standard deviation.
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.1.1, ISE Table 4.1.1, ISE Table 4.1.2, ISE Table 4.1.3.

### 2.5.4.3.1.2　評価時点別の血小板数の反応—試験間比較

Day 8、Day 28 及び Week 24（6 ヵ月後）に $50 \times 10^9$/L 以上となる血小板反応が認められた被験者の割合についても試験間で比較した。これらの結果はいずれも主要評価項目の結果を裏付け、試験間でも一貫した治療効果が認められた（表 2.5-15）。

307 試験での Day 8、Day 28 及び Week 24 の血小板反応が認められた被験者の割合はそれぞれ 63.2%、52.6%及び 66.7%であった。302 試験及び CL-003 試験／CL-004 試験では、Day 8、Day 28 及び Week 24 の血小板反応が認められた被験者の割合がプラセボ群（0%、0%及び算出できず）と比較してアバトロンボパグ群（302 試験ではそれぞれ 65.6%、43.8%及び 59.1%、CL-003 試験ではそれぞれ 55.2%、49.0%及び 65.7%）で高かった。305 試験でも Day 8 及び Day 28 の血小板反応が認められた被験者の割合がエルトロンボパグ群（それぞれ 36.4%及び 33.3%）と比較してアバトロンボパグ群（それぞれ 45.5%及び 41.7%）で高かった。

総じて、いずれの試験でもアバトロンボパグ投与による血小板反応は評価時点によらず同程度であった。

表 2.5-15　Day 8、Day 28 及び Week 24 の血小板数の反応（≥50×10$^9$/L)－試験間比較

| | Study 307 | Study 302 | | Study 305 | | Study CL-003 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | AVA (N=19) | PBO (N=17) | AVA (N=32) | ELT (N=11) | AVA (N=13) | PBO (N=5) | Total AVA (N=59) |
| **Platelet Response on Day 8** [a] | | | | | | | |
| N | 19 | 17 | 32 | 11 | 11 | 5 | 58 |
| Yes, n (%) | 12 (63.2) | 0 | 21 (65.6) | 4 (36.4) | 5 (45.5) | 0 | 32 (55.2) |
| No, n (%) | 7 (36.8) | 17 (100.0) | 11 (34.4) | 7 (63.6) | 6 (54.5) | 5 (100.0) | 26 (44.8) |
| P-value[b] | - | <0.0001 | | >0.999 | | 0.0242 | |
| **Platelet Response on Day 28** | | | | | | | |
| N | 19 | 16 | 32 | 9 | 12 | 5 | 51 |
| Yes, n (%) | 10 (52.6) | 0 | 14 (43.8) | 3 (33.3) | 5 (41.7) | 0 | 25 (49.0) |
| No, n (%) | 9 (47.4) | 16 (100.0) | 18 (56.3) | 6 (66.7) | 7 (58.3) | 5 (100.0) | 26 (51.0) |
| P-value[b] | - | 0.0016 | | >0.999 | | 0.0584 | |
| **Platelet Response on Week 24** [c, d] | | | | | | | |
| N | 15 | 1 | 22 | 0 | 1 | - | 35 |
| Yes, n (%) | 10 (66.7) | 0 | 13 (59.1) | 0 | 0 | - | 23 (65.7) |
| No, n (%) | 5 (33.3) | 1 (100.0) | 9 (40.9) | 0 | 1[e] (100.0) | - | 12 (34.3) |

Note: Response (≥50×10$^9$/L) was defined in the absence of rescue medications.
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.

a. For CL-003, platelet count was assessed on Day 7.
b. Fischer's Exact Test based on the subjects with non-missing data.
c. For Study 302 and Study 305, the end-of-treatment platelet count was assessed at Week 26; for Study CL-004, the end-of-treatment platelet count was assessed at Week 24.
d. Data for the total AVA group at Week 24 include data from Study CL-003 and Study CL-004 combined (N=53).
e. In Study 305, the 1 avatrombopag-treated subject who remained on study at Week 24 had a platelet count of 116×10$^9$/L at Week 24, but had received rescue medications on Day 4 and Day 200.

Source: Study 307 CSR, Table 14.2.2.1 and Table 14.2.8.1, ISE Table 4.2.1, ISE Table 4.2.2, ISE Table 4.2.3, ISE Table 4.3.1, ISE Table 4.3.2, ISE Table 4.3.3, ISE Table 4.4.1, ISE Table 4.4.2, and ISE Table 4.4.3.

### 2.5.4.4　作用の発現時期

国内 307 試験では、血小板数増加が Day 5 から認められた。Day 8 の血小板数が 50 × 10$^9$/L 以上となった被験者の割合はアバトロンボパグ群で 63.2%であり、海外 302 試験と同程度であった（2.5.4.1.1.4.2 項）。

海外 302 試験では、血小板数増加が Day 5 から認められ、投与期間 Day 8 までに血小板数が増加した慢性 ITP 被験者の割合は、プラセボ群と比較してアバトロンボパグ群の方が有意に多かった。Day 8 の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった被験者の割合はプラセボ群では 0%であったのに対し、アバトロンボパグ群では 65.6%であった（$P < 0.0001$）（2.5.4.1.2.4.2 項）。

さらに海外 CL-003 試験では、アバトロンボパグ群 5、10 及び 20 mg 群でアバトロンボパグの投与用量に依存した血小板数の増加が Day 7 からみられた。血小板数の中央値は Day 14 に最大となり、10 mg 群では約 4 倍、20 mg 群では約 12 倍であった（2.5.4.1.4.4.2 項）。

### 2.5.4.5 有効性の持続

国内 307 試験の日本人慢性 ITP 患者において血小板数を目標範囲の $50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満に維持するために、治験実施計画書に従って用量調節が実施された。アバトロンボパグを投与された被験者の多くで Day 8 までに血小板数が増加し、Day 8 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上に増加した被験者の割合は 63.2%であった。また、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった 26 週間の投与期間中の累積週数の中央値は 16.6 週であり、海外 302 試験（12.4 週）と同様の治療効果の持続性を示した。さらに、血小板数の中央値は、投与後 1 年までにわたり目標とした血小板数の範囲（$50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満）に維持された。

外国人慢性 ITP 患者で、血小板数を目標範囲の $50 \times 10^9$/L 以上 $150 \times 10^9$/L 以下の範囲に維持するために、固定用量（CL-003 試験）及び用量調節（CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）レジメンを検討した。

海外 302 試験では、用量調節を伴う投与レジメンでの血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった 6 ヵ月の投与期間中の累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群 12.4 週、プラセボ群 0 週であり（$P < 0.0001$）、治療効果の持続性を示した。アバトロンボパグ群の血小板数増加は、コア期（6 ヵ月）から被験者の多くが試験中止した継続期の Week 36 まで概ね維持された（図 2.5-5）。

海外 305 試験では、用量調節を伴う投与レジメンでの血小板数の中央値の増加は、エルトロンボパグ群と比較してアバトロンボパグ群で概ね大きかった。6 ヵ月間の試験期間にわたり、血小板数の中央値は目標範囲内に維持されていた。

CL-003 試験の固定用量では、アバトロンボパグ 10 及び 20 mg 投与により 28 日間にわたり血小板数が目標範囲内に維持された。同様に、延長試験である海外 CL-004 試験で、アバトロンボパグ群の被験者（CL-003 試験のレスポンダー及びノンレスポンダーの被験者）における血小板数の中央値は Week 2 から明らかに増加し、投与終了の Week 24 まで維持された（図 2.5-9）。投与終了後の 4 週間追跡調査期に、レスポンダー群及びノンレスポンダー群のいずれでも、Week 24 から血小板数が減少した。

最後に、海外長期非盲検臨床試験（CL-004 試験及び 302 試験の継続期）で長期投与に伴うアバトロンボパグの明らかな用量増加は認められていない。延長試験の海外 CL-004 試験で、経時的に有効性を維持する目的で増量する用量調節は必要なかった（2.7.3.2.2.5.3 項）。アバトロンボパグの平均 1 日用量は 12.2 mg であり（中央値 9.9 mg）（CL-004 試験 CSR Table 14.1.2.2）、

これは海外 CL-003 試験で投与した用量範囲（2.5、5、10、20 mg）の中間であった。同様に、302 試験では、継続期の平均 1 日用量はコア期と類似した（平均値はそれぞれ 24.46 及び 22.34 mg、中央値はそれぞれ 25.83 及び 19.34 mg）（302 試験 CSR Table 14.3.1.4 及び Table 14.3.1.6）。

### 2.5.4.6 有効性に関する結論

評価資料とした第 3 相・非盲検試験である 307 試験では、2G 製剤（使用製剤は 20 mg 錠）が 1 年間投与されており、慢性 ITP 患者に対して開始用量 1 日 1 回 20 mg を食後に経口投与し、その後被験者ごとに用量調節（20 mg/週～40 mg/日）することとした。本試験では主要評価項目を達成し、重要な副次評価項目でも臨床的に意味のある結果が得られたことから、試験内での有効性成績の一貫性が示された。307 試験の主要評価項目は、血小板反応の累積週数で、26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数と定義した。主要評価項目について事前に規定した閾値は、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の平均値の 95% CI の下限値が 8.02 週以上であることであった。アバトロンボパグ投与により血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数の平均値は 13.47 週（95% CI：9.13～17.80）であり、本試験は有効性主要評価項目の基準を達成した。この結果は、海外 302 試験の結果（12.0 週）と同程度であった。加えて、本試験の重要な副次評価項目は、Day 8 の血小板反応率（Day 8 の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった被験者の割合と定義）であった。Day 8 の血小板反応率は 63.2%であり、海外 302 試験の結果（65.6%）と同程度であった。さらに、その他の有効性評価項目に設定されたベースライン以降に併用する ITP 治療薬を減量した被験者の割合についてもアバトロンボパグ投与に伴う肯定的な結果（55.6%）が得られた。さらに、血小板数の中央値は、投与後 1 年までにわたり目標とした血小板数の範囲（$50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満）に維持された。

外国人の主要なデータは第 3 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照群間比較試験である 302 試験から得られた。2G 製剤（使用製剤は 5、10 及び 20 mg 錠）が投与されており、慢性 ITP 患者に対して開始用量（1 日 1 回 20 mg）を食後に経口投与し、その後被験者ごとに用量調節（5～40 mg/日）することとした。本試験では主要評価項目及び第 1 の重要な副次評価項目を達成し、有効性成績の試験内での一貫性が示された。血小板数の増加は、アバトロンボパグ投与開始後早期（Day 5）から認められた。有効性の主要評価項目である血小板数の目標値（$50 \times 10^9$/L 以上）を達成した累積週数の評価では、救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった期間はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より有意に長かった（それぞれ平均値 12.0 及び 0.1 週、$P < 0.0001$）。また、有効性の第 1 の重要な副次評価項目である Day 8 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上に達した被験者の割合の評価では、アバトロンボパグはプラセボより高く（それぞれ 65.6%及び 0%）、投与群間差は 65.6%（95% CI：49.17～82.08）であった。第 2 の重要な副次評価項目であるベースライン以降に併用する ITP 治療薬を減量した被験者の割合は、プラセボ群と比較してアバトロンボパグ群で高く（それぞれ 0%及び 33.3%）、群間差は

33.3%（95% CI：9.48～57.19）であったが、ITP 治療薬をベースライン時に使用していた被験者が少なかった（22 例）ため統計学的な有意差はなかった（P = 0.1348）。

補助的なデータを提供する第 3 相・ランダム化・二重盲検・実薬対照群間比較試験である 305 試験も外国人慢性 ITP 患者を対象に実施した。2G 製剤（使用製剤は 5、10 及び 20 mg 錠）が投与されており、慢性 ITP 患者に対して開始用量（1 日 1 回 20 mg）を食後に経口投与し、その後被験者ごとに用量調節（5～40 mg/日）することとした。血小板数の増加は、Day 5 から発現した。登録が困難であったため、本試験は早期に終了した。得られた有効性データから、本試験の 6 ヵ月の投与期間中のアバトロンボパグの投与により血小板数が増加し、アバトロンボパグ群の方がベースライン時の血小板数の中央値が低かったにもかかわらず、血小板数はエルトロンボパグ群と概ね同程度かそれ以上であることが示された。

補助的なデータを提供する海外第 2 相用量反応試験の CL-003 試験及び CL-004 延長試験は 1G 製剤を用いて実施した。これらの試験でも、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグ投与による有効性が示されている。CL-003 試験の結果から、アバトロンボパグの用量 20 mg は第 3 相試験の開始用量として適切であることが確認された。また、有効性の主要評価項目である Day 28 のレスポンダーの割合の評価では、慢性 ITP 患者における 28 日間経口投与時のアバトロンボパグ 20 mg のプラセボに対する優越性が示された（80.0%に対し 0%、P = 0.0036）。本試験結果から血小板数に対するアバトロンボパグの用量に依存した効果が投与後速やか（Day 7）に発現することが示された。副次評価項目である各時点の血小板数の変化量及び血小板数（$50 \times 10^9$/L 以上、$100 \times 10^9$/L 以上及び Day 1 の 2 倍）を達成した被験者の割合も主要評価項目の結果と一貫していた。延長試験である CL-004 試験では、アバトロンボパグの 6 ヵ月の投与期間を通して、目標とする血小板数 $50 \times 10^9$/L 超を維持できることが示された。

以上より、評価資料とした日本人慢性 ITP 患者を対象とした国内 307 試験の結果、有効性主要評価項目が達成され、重要な副次評価項目でも臨床的に意味のある結果が得られた。アバトロンボパグ投与による血小板数測定値の増加、目標とする範囲内への血小板数維持などの肯定的な治療効果が示された。また、外国人慢性 ITP 患者を対象とした海外 4 試験の有効性データからも、一貫して肯定的な治療効果が示された。

## 2.5.5 安全性の概括評価

### 2.5.5.1 安全性の評価計画

日本で実施中の慢性 ITP 患者を対象としたアバトロンボパグの第 3 相試験である 307 試験をアバトロンボパグの安全性評価の評価資料とした。

また、参考資料として、慢性 ITP 患者を対象として海外で実施された 302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験に加え、これらの海外試験の統合解析の安全性データも提示する。アバトロンボパグの臨床開発プログラムに含まれる完了した 24 試験から得られた安全性データを用いて、試験対象集団、用量、投与スケジュール、製剤及び試験相に基づき 6 つの安全性統合解析セットを設定した。これらの安全性統合解析セットには Group 1 から Group 6 まで通し番号を付けており、これらのうち、慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）で構成される Group 4（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.4 項の Group C に相当）の安全性データを安全性評価の参考資料とした。さらに、Group 4 に含まれる 302 試験の安全性データも個別に要約した。

なお、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験の安全性データについては、それぞれ 2.7.6.5 項、2.7.6.2 項及び 2.7.6.3 項に示した。

#### 2.5.5.1.1 慢性 ITP を対象とした臨床試験

**国内第 3 相試験（評価資料）**

- 307 試験：慢性 ITP を有する日本人成人患者を対象として血小板減少症の治療におけるアバトロンボパグの有効性及び安全性を評価する第 3 相非盲検試験

**海外第 3 相試験（参考資料）**

- 302 試験：慢性 ITP を有する成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せしたアバトロンボパグ経口投与の有効性及び安全性を評価する、非盲検継続期を設定した、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験
- 305 試験：慢性 ITP を有する成人患者を対象に、アバトロンボパグ経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検継続期を設定した、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

**海外第 2 相試験（参考資料）**

- CL-003 試験：慢性 ITP 患者を対象に、アバトロンボパグを 1 日 1 回 28 日間経口投与する、第 2 相、二重盲検、ランダム化、用量設定、プラセボ対照、並行群間試験。CL-003 試験で投与を完了した被験者は、CL-004 試験に移行する条件を満たした。
- CL-004 試験：CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性 ITP 患者を対象とする、アバトロンボパグの第 2 相、並行群間、延長試験

#### 2.5.5.1.2 安全性の解析

##### 2.5.5.1.2.1 307 試験

307 試験（組入れ被験者：19 例）は、対象集団（他の慢性 ITP の治療を 1 回以上受け、効果不十分な被験者）に対し、開始用量を 1 日 1 回 20 mg として、その後被験者ごとに用量調節（最大用量は 40 mg を 1 日 1 回、最小用量は 20 mg を週 1 回）する国内、非盲検、第 3 相試験である。被験者はコア期で 6 ヵ月間アバトロンボパグの投与を受けることとした。また、その後の継続期でもアバトロンボパグの投与を継続することができることとした。本申請では、進行中の国内 307 試験のコア期及び継続期（投与後 1 年まで）の結果を評価した。

##### 2.5.5.1.2.2 302 試験

302 試験（ランダム割付け：49 例、安全性解析対象集団：コア期及び継続期 47 例）は、対象集団（脾臓摘出術の対象にならず、他の ITP の治療を 1 回以上受け、効果不十分な被験者）に対し、開始用量を 1 日 1 回 20 mg として、その後被験者ごとに用量調節（アバトロンボパグ 5～40 mg）するランダム化、プラセボ対照、第 3 相試験であった。被験者はコア期で 6 ヵ月間アバトロンボパグの投与を受けることとした。また、本試験では継続期が設定され、コア期にアバトロンボパグを投与された被験者は投与を継続でき、コア期にプラセボを投与された被験者はアバトロンボパグ投与を受けることとした。継続期では、その後アバトロンボパグを最長 2 年間投与できることとした。

##### 2.5.5.1.2.3 統合解析（Group 4）

統合解析（以下、Group 4）（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）には、血小板減少症を伴う慢性 ITP 患者を対象にアバトロンボパグを投与する、第 3 相の 2 試験（ランダム化、二重盲検、プラセボ又は実薬対照試験）及び第 2 相の 2 試験（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間比較試験及び並行群間比較、延長試験）が含まれる。

Group 4 では、合計 161 例（アバトロンボパグ群 128 例、プラセボ群 22 例、エルトロンボパグ群 11 例）を組み入れ、治験薬を 1 回以上投与し、投与後の安全性を 1 回以上評価した。Group 4 では、試験により異なるアバトロンボパグ製剤（1G 製剤及び 2G 製剤）を用いた。なお、安全性の統合解析では、複数の臨床試験の安全性データを統合できるように、製剤間の相対的な AUC 値に基づく換算係数を用いて用量を調節し、様々なアバトロンボパグ製剤の用量を同等の 2G 製剤の用量（市販製剤の処方）に合わせたが、1G 製剤を使用した ITP 患者を対象に実施した第 2 相の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）では換算係数は不要であった。

305 試験（ランダム割付け：24 例、安全性解析対象集団：コア期及び継続期 17 例）は、対象集団（脾臓摘出術の対象とならず、他の慢性 ITP の治療を 1 回以上受け、効果不十分な被験者）に対し、開始用量を 1 日 1 回 20 mg として、その後被験者ごとに用量調節（アバトロンボパグ 5～40 mg）するランダム化、実薬対照（エルトロンボパグ）、第 3 相試験であった。被験者はコア期で 6 ヵ月間アバトロンボパグの投与を受けることとした。また、本試験では継続期が設定され、コア期にアバトロンボパグを投与された被験者（1 例）が投与を継続し、コア期

にエルトロンボパグを投与された被験者（5 例）が継続期ではアバトロンボパグを投与された。本試験は被験者の組入れに課題があり、早期に中止されたが、慢性 ITP 患者を対象にアバトロンボパグをエルトロンボパグと比較したベンチマークとなる安全性データが本試験から得られた。

CL-003 試験（ランダム割付け：64 例、安全性解析対象集団：59 例）は、アバトロンボパグの用量を 2.5～20 mg に固定して 1 日 1 回 28 日間投与するランダム化、プラセボ対照、第 2 相用量設定試験であった。

CL-004 試験（組入れ被験者：53 例、全例が安全性解析対象集団に含まれる）は延長試験であり、CL-003 試験から移行した適格な被験者に対して、被験者ごとに用量調節（アバトロンボパグ 2.5～40 mg）を行いながら投与を継続できる試験であった。

これらの第 2 相試験の結果は、慢性 ITP の治療でのアバトロンボパグの安全性及び有効性の最初の臨床エビデンスをもたらし、第 3 相試験で用いる適切な開始用量及び用量調節、並びに慢性 ITP 患者の治療でのアバトロンボパグの重要な PK/PD 関係の決定に用いられた。

307 試験のデータ及び Group 4 の 4 試験の統合データから、アバトロンボパグを開始用量 1 日 1 回 20 mg、その後用量調節（最大用量：1 日 1 回 40 mg、最小用量：週 1 回 20 mg）して投与した曝露範囲で、慢性 ITP 患者での安全性データが得られた。これらの安全性データから、疾患重症度の変化や血小板数の経時的変化に対応するために、他の TPO 受容体作動薬と同様に、慢性 ITP の治療期間中アバトロンボパグを患者ごとに用量調節することにより、血小板数を ITP 治療の目標範囲（$50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満）に維持していることが示された。

#### 2.5.5.1.3 有害事象の評価

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて基本語（PT）及び器官別大分類（SOC）による投与群別の要約を示した。

有害事象は、治験薬の初回投与以降、治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した有害事象と定義した。ただし、302 試験及び 305 試験のコア期にプラセボ又はエルトロンボパグが投与され、非盲検継続期に参加した被験者については、それぞれの投与群（プラセボ群又はエルトロンボパグ群）の有害事象は、プラセボ又はエルトロンボパグの初回投与以降、継続期での非盲検のアバトロンボパグの初回投与前に発現した有害事象と定義した。

慢性 ITP 患者を対象とした 5 試験について、個々の治験実施計画書で規定した注目すべき有害事象を表 2.5-16 に示す。307 試験実施時点では、血栓塞栓性イベント及び出血イベントを注目すべき有害事象として評価した。

**表 2.5-16 注目すべき有害事象の定義**

| AESI | Definition |
|---|---|
| **Recurrence of** | All AEs with the following: |

| AESI | Definition |
|---|---|
| **Thrombocytopenia**<br>(not AESI in Study 307) | • MedDRA PT belonging to 2nd level SMQ 'Haematopoietic thrombocytopenia'<br>*and*<br>• Studies CL-003/004 only: Onset date after the stopping study drug and up to 30 days of last dose of study drug of local platelet count $<10 \times 10^9$/L and $10 \times 10^9$/L less than Baseline platelet count within a window of the onset date of the AE +/- 3 days.<br>• Studies 302/305 only: Onset date of platelet count of $<10 \times 10^9$/L and $10 \times 10^9$/L less than Baseline count within 30 days of discontinuation; 'Event of Special Interest per Protocol Definition' checked as 'Yes' on the AE CRF page. |
| **Thromboembolic Events** | All AEs with MedDRA PT belonging to SMQ 'Embolic and thrombotic events' |
| **Bleeding Events** | All AEs with the following:<br>• MedDRA PT belonging to second level SMQ 'Haemorrhage terms (excluding laboratory terms)'<br>*and*<br>• Studies CL-003/004 only: CTCAE Grade ≥2.<br>• Studies 302/305 only: WHO Bleeding Scale score 3 or 4.<br>• Study 307 only: CTCAE Grades 3 and 4. |
| **Gastric Atrophy**<br>(not AESI in Study 307) | All AEs with MedDRA PT 'Gastritis atrophic' |
| **Neoplastic Events**<br>(not AESI in Study 307) | All AEs with MedDRA PT belonging to MedDRA SOC 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)' |
| **Bone Marrow Pathology**<br>(excluding neoplasms)<br>(not AESI in Study 307) | All AEs with 1 of the following 2 criteria:<br>• MedDRA PT belonging to second level SMQ 'Blood premalignant disorders' excluding those PT belonging to MedDRA SOC 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps). A list of PTs is provided in the final SAP; refer to Appendix 2.<br>*and*<br>• Studies 302 and 305 only: CRF question 'Event of Special Interest per Protocol Definition' checked as 'Yes' on the AE CRF page |
| **Clinically Significant Liver Test Abnormalities**<br>(not AESI in Study 307) | All AEs with the following:<br>• MedDRA PT belonging to SMQ 'Hepatic disorder'<br>*and*<br>• Studies 302 and 305 only: CRF question 'Event of Special Interest per Protocol Definition' checked as 'Yes' on the AE CRF page |

AE = adverse event, AESI = Adverse Event of Special Interest, CRF = case report form, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, PT = preferred term, SAP = Statistical Analysis Plan, SMQ = Standard MedDRA Query, SOC = system organ class, WHO = World Health Organization.
Source: Study 307 SAP, ISS SAP.

### 2.5.5.1.4 曝露期間で補正した発現率

307 試験では、非盲検試験のため、曝露期間で補正した発現率の評価は実施しなかった。

302 試験及び Group 4 では、投与群間全体にわたる曝露期間の違いにより、安全性プロファイルの比較解析は観察時間バイアスの影響を受けた。そのため、有害事象の発現頻度をより正確に反映し、投与群間で比較できるように、曝露期間で補正した発現率を評価した。投与群（ア

バトロンボパグ、プラセボ又はエルトロンボパグ）の SOC 又は PT カテゴリの曝露期間で補正した発現率を次のとおり算出した。被験者の総曝露週数／日数は、治験薬の投与週数／日数として定義した。

- 302 試験：曝露期間で補正した被験者一週あたりの発現率 ＝100×［該当する PT（又は SOC）の有害事象の発現被験者数／被験者の総曝露週数］
- Group 4：曝露期間で補正した被験者一年あたりの発現率 ＝ ［該当する PT（又は SOC）の有害事象の発現被験者数／被験者の総曝露日数］／365.25

### 2.5.5.2 307 試験（評価資料）

307 試験は、日本で実施中の日本人被験者を対象とした非盲検第 3 相試験で、コア期及び継続期から構成されている。本申請では、進行中の国内 307 試験のコア期及び継続期（投与後 1 年まで）の結果を評価した。

#### 2.5.5.2.1 曝露状況及び被験者の内訳

307 試験では、19 例を組み入れ、アバトロンボパグを投与した。19 例のうち、15 例（78.9%）がコア期を完了した。コア期に試験中止した理由は、併用禁止薬使用が 2 例（10.5%）、有害事象が 1 例（5.3%）及び最大用量（レベル 6）での治療効果不十分が 1 例（5.3%）であった。

コア期を完了した 15 例は、継続期に移行した。継続期（投与後 1 年まで）に 15 例中 3 例（20.0%）が試験を中止した。継続期での試験中止理由は、最大用量（レベル 6）での治療効果不十分、医師の判断及び重大な医学的状態が各 1 例（6.7%）であった。データカットオフ日時点で 12 例が試験を継続中であった。

307 試験のコア期でのアバトロンボパグの平均曝露期間は 24.56 週であった。コア期の治験薬の投与期間は、全ての被験者で 6 週間以上であり、そのうち 17 例（89.5%）は 18 週間以上であった。

コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じたアバトロンボパグの曝露期間の平均値（標準偏差）は 61.93 週（29.83 週）であった。継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）時点での治験薬の投与期間は、継続期に移行した 15 例全例（100.0%）で 32 週間以上、14 例（93.3%）で 52 週間以上であった。

#### 2.5.5.2.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

全体として、年齢の平均値（標準偏差）は 56.0（16.70）歳で、12 例（63.2%）は 65 歳未満であった。全ての被験者は日本人であった。本試験に参加した被験者では、女性の割合［15 例（78.9%）］が男性［4 例（21.1%）］より高かった（表 2.7.4-5）。

8 例（42.1%）の被験者はベースラインの血小板数が低値の区分（$15 \times 10^9$/L 以下）に該当した。また、89.5%の被験者は脾臓摘出術を受けていなかった。大部分の被験者［16 例（84.2%）］は、過去 1 年以内に血小板輸血を受けていなかった。また、大部分の被験者［16 例（84.2%）］

で、過去の重大な出血イベントの報告はなかった。半数近くの被験者［9 例（47.4%）］に、1 回以上の ITP による入院歴があった。

#### 2.5.5.2.3 併用薬

全体として、19 例全例（100%）が 1 種類以上の併用薬の投与を受けていた。多く使用された薬剤は、プレドニゾロンが 11 例（57.9%）、パラセタモールが 6 例（31.6%）及びランソプラゾールが 5 例（26.3 %）であった。

全体として、継続期に移行した 15 例全例（100%）が 1 種類以上の併用薬の投与を受けていた。最も多く使用された薬剤は、パラセタモールが 8 例（53.3%）、次いでプレドニゾロン及びインフルエンザワクチンが各 6 例（40.0%）であった。

#### 2.5.5.2.4 有害事象の概要

コア期では、19 例中 18 例（94.7%）に有害事象が発現した。そのうち、アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象が 3 例（15.8%）に認められた（表 2.5-17）。

重篤な有害事象は合計 3 例（15.8%）に報告された。コア期に、Grade 3 以上の有害事象は 3 例（15.8%）で報告された。その内訳は、Grade 3 の事象が 2 例、Grade 4 の事象が 1 例であった。Grade 5 の事象は認められなかった。1 例が、自己免疫性肝炎の有害事象が発現したため治験薬の投与を中止した。

注目すべき有害事象として、コア期中に Grade 3 の出血イベント（重度月経出血）が 1 例の被験者から報告されたが、アバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

コア期及び継続期では、19 例全例（100%）が有害事象を発現した（表 2.5-18）。そのうち、アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象が 4 例（21.1%）に認められた。

重篤な有害事象は 5 例（26.3%）に報告された。Grade 3 以上の有害事象は 6 例（31.6%）に報告された。その内訳は、Grade 3 の事象が 4 例、Grade 4 の事象が 2 例であった。Grade 5 の事象は認められなかった。有害事象による治験薬の投与中止は、コア期に自己免疫性肝炎により治験薬の投与を中止した 1 例のみで、継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

注目すべき有害事象として、継続期に 1 例で非重篤な血栓塞栓性イベント（末梢動脈閉塞性疾患及び脳卒中）が発現した。末梢動脈閉塞性疾患はアバトロンボパグとの因果関係なし、脳卒中はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された。なお、末梢動脈閉塞性疾患の医師報告用語は閉塞性動脈硬化症であった。末梢動脈閉塞性疾患（PT）は統計解析計画書に規定された注目すべき有害事象に該当するが、閉塞性動脈硬化症はアテローム動脈硬化に起因するものであり、血栓塞栓性イベントに該当しない。治験担当医師は、本被験者で報告された閉塞性動脈硬化症を注目すべき有害事象ではないと判断した。

本試験では死亡例は報告されなかった。

表 2.5-17　307 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団

| | アバトロンボパグ (N=19) 例数（%） |
|---|---|
| 有害事象 | 18 (94.7) |
| アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象 | 3 (15.8) |
| 重篤な有害事象 | 3 (15.8) |
| アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された重篤な有害事象 | 0 |
| 有害事象の重症度 | |
| Grade 1 | 6 (31.6) |
| Grade 2 | 9 (47.4) |
| Grade 3 | 2 (10.5) |
| Grade 4 | 1 (5.3) |
| Grade 5 | 0 |
| Grade 3 以上 | 3 (15.8) |
| 注目すべき有害事象 | 1 (5.3) |
| 血栓塞栓性イベント | 0 |
| 出血イベント（CTCAE の Grades 3 及び 4) | 1 (5.3) |
| アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された注目すべき有害事象 | 0 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 |

CTCAE=有害事象共通用語規準
複数の有害事象を発現した被験者は 1 回のみカウントした
複数の重症度の有害事象を発現した被験者は、最悪 Grade を用いて 1 回のみカウントした
Source:　Study 307 CSR Table 14.3.1.1.1

表 2.5-18　307 試験：有害事象の概要（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

| | アバトロンボパグ (N=19) 例数（%） |
|---|---|
| 有害事象 | 19 (100.0) |
| アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象 | 4 (21.1) |
| 重篤な有害事象 | 5 (26.3) |
| アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された重篤な有害事象 | 0 |
| 有害事象の重症度 | |
| Grade 1 | 2 (10.5) |
| Grade 2 | 11 (57.9) |
| Grade 3 | 4 (21.1) |
| Grade 4 | 2 (10.5) |
| Grade 5 | 0 |
| Grade 3 以上 | 6 (31.6) |
| 注目すべき有害事象 | 2 (10.5) |
| 血栓塞栓性イベント | 1 (5.3) |
| 出血イベント（CTCAE Grades 3 及び 4) | 1 (5.3) |
| アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された注目すべき有害事象 | 1 (5.3) |
| 血栓塞栓性イベント | 1 (5.3) |
| 出血イベント（CTCAE Grades 3 及び 4) | 0 |
| 死亡に至った有害事象 | 0 |

複数の有害事象を発現した被験者は 1 回のみカウントした
複数の重症度の有害事象を発現した被験者は、最悪 Grade を用いて 1 回のみカウントした
Source:　Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.1.2

### 2.5.5.2.5 比較的よくみられる有害事象

コア期中に発現した主な有害事象（MedDRA PT、10%以上）は、COVID-19 及び上気道感染（それぞれ 3 例、15.8%）、並びに上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹（それぞれ 2 例、10.5%）であった（表 2.5-19）。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（9 例、47.4%）で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 3 例、15.8%）であった。

コア期及び継続期を通して、発現した主な有害事象（MedDRA PT、10%以上）は、COVID-19（4 例、21.1%）、不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染（それぞれ 3 例、15.8%）、並びに脱毛症、背部痛、便秘、コロナウイルス感染、歯肉炎、頭痛、椎間板突出、倦怠感、悪心、変形性関節症、発熱及び蕁麻疹（それぞれ 2 例、10.5%）であった（表 2.5-20）。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（13 例、68.4%）で、次いで「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 7 例、36.8%）、並びに「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 6 例、31.6%）であった。

**表 2.5-19 307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団**

| 基本語 | アバトロンボパグ (N=19) 例数（%） |
|---|---|
| **有害事象** | **18 (94.7)** |
| COVID-19 | 3 (15.8) |
| 上気道感染 | 3 (15.8) |
| 上咽頭炎 | 2 (10.5) |
| 悪心 | 2 (10.5) |
| 蕁麻疹 | 2 (10.5) |

MedDRA version 26.1
同じ有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした
Source: Study 307 CSR Table 14.3.1.5.1

**表 2.5-20 307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団**

| 基本語 | アバトロンボパグ (N=19) 例数（%） |
|---|---|
| **有害事象** | **19 (100.0)** |
| COVID-19 | 4 (21.1) |
| 不眠症 | 3 (15.8) |
| 上咽頭炎 | 3 (15.8) |
| 口腔咽頭痛 | 3 (15.8) |
| 上気道感染 | 3 (15.8) |
| 脱毛症 | 2 (10.5) |

| 基本語 | アバトロンボパグ (N=19) 例数（%） |
|---|---|
| 背部痛 | 2 (10.5) |
| 便秘 | 2 (10.5) |
| コロナウイルス感染 | 2 (10.5) |
| 歯肉炎 | 2 (10.5) |
| 頭痛 | 2 (10.5) |
| 椎間板突出 | 2 (10.5) |
| 倦怠感 | 2 (10.5) |
| 悪心 | 2 (10.5) |
| 変形性関節症 | 2 (10.5) |
| 発熱 | 2 (10.5) |
| 蕁麻疹 | 2 (10.5) |

MedDRA version 27.0
同じ有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.5.2

#### 2.5.5.2.6 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

コア期に、Grade 3 の有害事象が 2 例（10.5%）（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び重度月経出血）、Grade 4 の有害事象が 1 例（自己免疫性肝炎）で発現した。これらの Grade 3 又は 4 の有害事象は、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

コア期及び継続期を通して、Grade 5 の有害事象は認められなかった。また、有害事象の大部分の重症度は Grade 1 又は 2 であった。継続期には、Grade 3 の有害事象が 2 例（10.5%）（1 例にイレウス、敗血症、軟部組織壊死、末梢動脈閉塞性疾患、1 例に結腸直腸癌）、Grade 4 の有害事象が 1 例（5.3%）（血小板数減少）に発現した。これらの Grade 3 又は 4 の有害事象のうち、軟部組織壊死のみがアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された。また、Grade 4 の血小板数減少は非重篤であり、発現 5 日後に消失した。

#### 2.5.5.2.7 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

コア期に、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 3 例（15.8%）で発現した。報告された事象は、1 例が白血球増加症及び蕁麻疹、1 例が動悸及び血圧上昇、1 例が頭痛であった。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の重症度は、全て Grade 1 であった。

コア期及び継続期では、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 4 例（21.1%）で発現した。継続期には、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象として軟部組織壊死（非重篤、Grade 3）及び脳卒中（非重篤、Grade 2）が同一の 1 例で報告された。本被験者の詳細を 2.7.4.2.4.2 項に記載した。

#### 2.5.5.2.8 死亡

307 試験では、死亡した被験者はいなかった。

### 2.5.5.2.9 重篤な有害事象

コア期に、重篤な有害事象が合計 3 例（15.8%）で報告された。

コア期に発現した重篤な有害事象は、自己免疫性肝炎、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫及び重度月経出血であった。これらの事象は全て 1 例のみに発現し、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。（表 2.5-21）。

コア期及び継続期では、重篤な有害事象が合計 5 例（26.3%）で報告された（表 2.5-22）。継続期の重篤な有害事象として、1 例に結腸直腸癌、1 例に敗血症及びイレウスが発現した。これらの事象は、いずれもアバトロンボパグとの因果関係はなしと判断された。

これら 5 例の詳細は 2.7.4.2.4.2 項に示した。

**表 2.5-21 307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団**

| 器官別大分類<br>基本語 | アバトロンボパグ<br>(N=19)<br>例数（%） |
|---|---|
| **重篤な有害事象** | **3 (15.8)** |
| 肝胆道系障害 | 1 (5.3) |
| 自己免疫性肝炎 | 1 (5.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (5.3) |
| びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫 | 1 (5.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (5.3) |
| 重度月経出血 | 1 (5.3) |

SOC=器官別大分類
MedDRA version 26.1
同じ SOC の重篤な有害事象又は同じ重篤な有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした
Source: Study 307 CSR Table 14.3.1.7.1

**表 2.5-22 307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団**

| 器官別大分類<br>基本語 | アバトロンボパグ<br>(N=19)<br>例数（%） |
|---|---|
| **重篤な有害事象** | **5 (26.3)** |
| 胃腸障害 | 1 (5.3) |
| イレウス | 1 (5.3) |
| 肝胆道系障害 | 1 (5.3) |
| 自己免疫性肝炎 | 1 (5.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (5.3) |
| 敗血症 | 1 (5.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (10.5) |
| 結腸直腸癌 | 1 (5.3) |
| びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 | 1 (5.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (5.3) |
| 重度月経出血 | 1 (5.3) |

SOC=器官別大分類
MedDRA version 27.0
同じ SOC の重篤な有害事象又は同じ重篤な有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.7.2

#### 2.5.5.2.10 注目すべき有害事象

本試験では、血栓塞栓性イベント及び出血イベントを注目すべき有害事象として評価した。

コア期の追跡調査期に、注目すべき有害事象が 1 例（5.3%）に報告された。報告された注目すべき有害事象は、重度月経出血で、アバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。307 試験のコア期では、血栓塞栓性イベントは認められなかった。

継続期では、データカットオフ時点で 1 例が 2 件の非重篤な注目すべき有害事象を発現した。報告された事象は末梢動脈閉塞性疾患（アバトロンボパグとの因果関係なし）及び脳卒中（アバトロンボパグとの因果関係あり）であった。なお、末梢動脈閉塞性疾患の医師報告用語は閉塞性動脈硬化症であった。末梢動脈閉塞性疾患（PT）は統計解析計画書に規定された注目すべき有害事象に該当するが、閉塞性動脈硬化症はアテローム動脈硬化に起因するものであり、血栓塞栓性イベントに該当しない。治験担当医師は、本被験者で報告された閉塞性動脈硬化症を注目すべき有害事象ではないと判断した。

注目すべき有害事象を発現した被験者の詳細を 2.7.4.2.4.3 項に示す。

#### 2.5.5.2.11 投与中止に至った有害事象

コア期では、1 例が重篤な有害事象である自己免疫性肝炎のために治験薬投与を中止した。継続期では、1 例が重篤な有害事象であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫により治験薬の投与を中止したが、本被験者の中止理由は、血小板数の急激な変動による身体的負担が大きいこと及び治験薬の使用による血栓症リスクに基づく医師の判断であり、継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象とはされなかった。また、別の 1 例が重篤な有害事象である敗血症により治験薬の投与を中止したが、本被験者の中止は重大な医学的状態と記録され、継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象とはされなかった。そのため、継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。なお、これらの事象は、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

#### 2.5.5.2.12 臨床検査値の評価

血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータについて、ベースラインから Visit 22（第 26 週）までの平均変化量に、重大な変化は認められなかった。治験薬投与後の血液学的検査及び血液生化学的検査のデータに、治験薬投与に関連する重要な傾向はいずれも認められなかった。血小板数を除き、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

継続期でも、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータについて、ベースラインからの平均変化量に重大な変化は認められなかった。1 年間の治験薬投与後の血液学的検査及び血

液生化学的検査のデータに、治験薬投与に関連する重要な傾向はいずれも認められなかった。血小板数を除き、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

コア期では、臨床検査値異常に関連する有害事象（SOC：臨床検査）は、乳酸脱水素酵素上昇を含め、3 例（15.8%）で報告された。

コア期及び継続期を通して、臨床検査値異常に関連する有害事象（SOC「臨床検査」）は 5 例（26.3%）で報告された。コア期に発現した血圧上昇を除いて、これらの臨床検査値異常に関連する有害事象に、アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象はなかった。

#### 2.5.5.2.13 バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目

コア期及び継続期を通して、治験薬投与後のバイタルサイン（脈拍数、収縮期血圧及び拡張期血圧）について、重要な又は治験薬投与に関連する変化の傾向は認められなかった。

#### 2.5.5.2.14 結論

- 全体として、コア期に 19 例中 18 例（94.7%）で有害事象が発現した。そのうち、3 例（15.8%）にアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象（1 例が白血球増加症及び蕁麻疹、1 例が動悸及び血圧上昇、1 例が頭痛）が発現した。コア期及び継続期では、19 例全例（100%）が有害事象を発現した。そのうち、4 例（21.1%）にアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象が発現した。
- コア期に報告された主な有害事象（10%以上）は COVID-19 及び上気道感染（いずれも 3 例、15.8%）で、続いて上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹（いずれも 2 例、10.5%）であった。コア期及び継続期では、発現した主な有害事象（10%以上）は、COVID-19（4 例、21.1%）、不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染（いずれも 3 例、15.8%）、並びに脱毛症、背部痛、便秘、コロナウイルス感染、歯肉炎、頭痛、椎間板突出、倦怠感、悪心、変形性関節症、発熱及び蕁麻疹（いずれも 2 例、10.5%）であった。
- コア期及び継続期に報告された大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。コア期には、2 例（10.5%）に Grade 3 の有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び重度月経出血）が、1 例（5.3%）に Grade 4 の有害事象（自己免疫性肝炎）が発現した。コア期に報告された有害事象に加えて、継続期には Grade 3 の有害事象が 2 例（10.5%）（イレウス、敗血症、軟部組織壊死、結腸直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患）、Grade 4 の有害事象が 1 例（5.3%）（血小板数減少）に発現し、軟部組織壊死はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された。
- 本試験期間中に死亡例はなかった。
- コア期に合計 3 例（15.8%）で重篤な有害事象（自己免疫性肝炎、重度月経出血及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）が報告された。加えて、継続期には 1 例に結腸直腸癌、1 例に敗血症及びイレウスが発現した。いずれの重篤な有害事象も、アバトロンボパグとの因果関係は関連なしと判断された。

- コア期に 1 例が、重篤な有害事象の自己免疫性肝炎の発現により、治験薬の投与を中止した。継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。
- 注目すべき有害事象として、コア期の追跡調査期に 1 例の被験者で出血イベント（重度月経出血）が報告された。当該事象は Grade 3 で、アバトロンボパグとの因果関係は関連なしと判断された。継続期には、1 例に 2 件の非重篤な血栓塞栓性イベント［末梢動脈閉塞性疾患（アバトロンボパグと因果関係なし）、脳卒中（アバトロンボパグとの因果関係あり）］が報告された。
- コア期及び継続期の治験薬投与後の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び身体検査所見のいずれにも、重要な、治験薬投与に関連する変化の傾向は認められなかった。
- 継続期に新たに発現した有害事象は少なく、コア期及び継続期を通して本試験で新たな又は予期しない重大な安全性の所見は認められなかった。コア期及び継続期を通して、本試験の対象とした日本人の成人被験者集団で、アバトロンボパグは安全で、忍容性は良好であった。

#### 2.5.5.3 302 試験（参考資料）

302 試験は、コア期及び非盲検継続期からなる第 3 相試験である。302 試験では、最後の被験者がコア期を終了した日を試験終了日とし、その時点で非盲検継続期を終了したが、治験実施計画書 [redacted] に基づき、1 例が 2 年間の継続期を継続した。

##### 2.5.5.3.1 被験者の内訳

コア期では、49 例がランダム割付けされ、治験薬が投与された。内訳は、アバトロンボパグ群 32 例及びプラセボ群 17 例であった。これらの全例を安全性解析対象集団に含めた。

アバトロンボパグ群では 22 例（68.8%）、プラセボ群では 1 例（5.9%）がコア期を完了した。コア期の主な中止の理由は、治療効果不十分［アバトロンボパグ群 7 例（21.9%）、プラセボ群 15 例（88.2%）］であった。さらに、アバトロンボパグ群の 3 例が有害事象により、プラセボ群の 1 例が同意撤回により、コア期を中止した。

継続期では、39 例の被験者が適格性基準を満たし、mFAS に組み入れられた。mFAS には、継続期で治験薬の投与を受け、血小板数の測定による有効性評価が 1 回以上実施された全ての被験者を含めた。したがって、コア期にアバトロンボパグの投与を受け、継続期に移行しなかった 8 例の被験者は mFAS には含めなかった。これら 8 例のうち 5 例は治験実施計画書に従ってコア期を完了し、3 例は有害事象により治験薬の投与を中止した。

継続期に移行した 39 例のうち、29 例（74.4%）が継続期を終了した。9 例（23.1%）が継続期を中止した。中止理由の内訳は、有害事象及び被験者都合が各 3 例（7.7%）、並びに治療効果不十分が 2 例（5.1%）、追跡不能が 1 例（2.6%）であった。先に述べたとおり、1 例はデータベース固定時点で継続期の投与を継続していた。

#### 2.5.5.3.2 曝露状況

コア期では、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群より顕著に長かった。アバトロンボパグ群の過半数［17 例（53.1%）］は、コア期に 26 週以上の投与を受けたが、プラセボ群で 26 週以上の投与を受けた被験者は 1 例（5.9%）であった。コア期を完了した被験者数は、アバトロンボパグ群で 22 例（68.8%）であったのに対し、プラセボ群では 1 例（5.9%）であった。平均曝露期間はアバトロンボパグ群で 22.78 週、プラセボ群で 8.93 週であり、アバトロンボパグ群はプラセボ群の約 2.6 倍であった。これはプラセボ群で早期中止した被験者の割合が高かったためである。

平均 1 日用量はアバトロンボパグ群で 22.34 mg、プラセボ群で 33.85 mg であった。治験薬の 30 mg 超を服用した被験者は、プラセボ群で 14 例（82.4%）であったのに対し、アバトロンボパグ群では 11 例（34.4%）であった。一方、平均 1 日用量が 10 mg 超 20 mg 以下であった被験者は、アバトロンボパグ群で 14 例（43.8%）であったのに対し、プラセボ群では 0 例（0%）であった。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群の平均曝露期間は 43.9 週で、最長曝露期間は 75.7 週であった。72.3%（34/47 例）の被験者がアバトロンボパグに 32 週以上曝露され、29.8%（14/47 例）の被験者が 52 週以上曝露された。コア期及び継続期を合わせてアバトロンボパグの平均 1 日投与量が 30 mg を超えた被験者は、合計 17 例（36.2%）であった。

#### 2.5.5.3.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

コア期では、人口統計学的及び他の基準値の特性はアバトロンボパグ群とプラセボ群で均衡がとれていたが、女性の割合はアバトロンボパグ群［23 例（71.9%）］の方がプラセボ群［8 例（47.1%）］より高かった（表 2.7.4-14）。両投与群で男性と女性の反応に差が認められなかったため、この不均衡は主要な有効性の評価変数に影響を与えなかった。

全体では、46 例（93.9%）が白人であった。平均年齢は約 44.6 歳で、45 例（91.8%）が 65 歳未満であった。男性［18 例（36.7%）］に比べ女性［31 例（63.3%）］が多かった。ベースライン時の血小板数が低値の区分（$15 \times 10^9$/L 以下）の被験者は 28 例（57.1%）、脾臓摘出術を受けていない被験者は 33 例（67.3%）、ベースライン時に ITP の治療薬を併用していなかった被験者は 27 例（55.1%）であった。被験者の多く（約 30%）が、過去に 5 種類以上の慢性 ITP の治療薬を服用していた。

#### 2.5.5.3.4 併用薬

コア期に副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン及びプレドニゾン）を使用した被験者の割合はアバトロンボパグ群で高く［9 例（28.1%）］、プラセボ群では使用は認められなかった。

継続期では、アバトロンボパグを投与した被験者 39 例のうち 14 例（35.9%）が 1 種類以上の ITP 治療薬を併用しており、そのうち 12 例（30.8%）が副腎皮質ステロイドの全身投与を受けていた。

### 2.5.5.3.5 有害事象の概要

コア期の有害事象、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象、並びに有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してアバトロンボパグ群で高かった（表 2.5-23）。1 件以上の有害事象が発現した被験者はアバトロンボパグ群で 31 例（96.9%）、プラセボ群で 10 例（58.8%）であった。アバトロンボパグ群での発現割合の方が高い理由は、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群より長かったためと考えられる。

治験薬の曝露期間で補正した有害事象の発現率を事後解析したところ、被験者－週あたりの有害事象の発現率はアバトロンボパグ群（4.3%）の方がプラセボ群（6.6%）よりわずかに低かった（2.5.5.3.8.2 項）。

曝露期間で補正した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率（被験者－週あたり）は、プラセボ群（0%）に対してアバトロンボパグ群（0.8%）でわずかに高かった。さらに、曝露期間で補正した重篤な有害事象の発現率（被験者－週あたり）は、プラセボ群（0.7%）に対してアバトロンボパグ群（1.2%）でわずかに高かった。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群で発現した有害事象、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象、並びに CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、コア期にアバトロンボパグ群で報告されたものと同程度であった。

**表 2.5-23 302 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団**

| **Adverse Event Category** | **Placebo (N=17) n (%)** | **Avatrombopag (N=32) n (%)** |
|---|---|---|
| TEAEs | 10 (58.8) | 31 (96.9) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 3 (17.6) | 20 (62.5) |
| TEAE with CTCAE Grade 3 or 4 | 0 | 6 (18.8) |
| Serious TEAEs | 1 (5.9) | 9 (28.1) |
| Deaths | 0 | 0 |
| Other SAEs | 1 (5.9) | 9 (28.1) |
| Life Threatening | 1 (5.9) | 1 (3.1) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 1 (5.9) | 8 (25.0) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 2 (6.3) |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 5 (15.6) |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 0 | 5 (15.6) |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 3 (9.4) |
| TEAEs leading to study drug dose increase | 0 | 1 (3.1) |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 | 1 (3.1) |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 | 0 |

CTCAE = common terminology criteria – adverse events, SAE = serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

Source: Study 302 CSR Table 17

### 2.5.5.3.6 比較的よくみられる有害事象

コア期にアバトロンボパグ群で発現した主な有害事象（10%以上）は頭痛（アバトロンボパグ群 37.5%、プラセボ群 11.8%）、挫傷（アバトロンボパグ群 31.3%、プラセボ群 23.5%）、上気道感染（アバトロンボパグ群 18.8%、プラセボ群 5.9%）、関節痛（アバトロンボパグ群 12.5%、0%）、鼻出血（アバトロンボパグ群 12.5%、プラセボ群 17.6%）、疲労（アバトロンボパグ群 12.5%、プラセボ群 5.9%）、歯肉出血（アバトロンボパグ群 12.5%、プラセボ群 0%）及び点状出血（アバトロンボパグ群 12.5%、プラセボ群 5.9%）であった（表 2.5-24）。主な有害事象の発現割合をアバトロンボパグ群とプラセボ群で比較する際、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群の 2.6 倍であったことを考慮する必要がある。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群で発現した主な有害事象（10%以上）は、挫傷［19 例（40.4%）］、頭痛［14 例（29.8%）］、上気道感染［11 例（23.4%）］、血小板減少症［9 例（19.1%）］、鼻出血及び歯肉出血［各 8 例（17.0%）］、疲労及び点状出血［各 7 例（14.9%）］、咽頭炎［6 例（12.8%）］、並びに関節痛、高血圧及び鼻咽頭炎［各 5 例（各 10.6%）］であった。

**表 2.5-24 302 試験：主な有害事象（アバトロンボパグ群で 10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=32)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 10 (58.8) | 31 (96.9) |
| 神経系障害 | | |
| 頭痛 | 2 (11.8) | 12 (37.5) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | | |
| 挫傷 | 4 (23.5) | 10 (31.3) |
| 感染症および寄生虫症 | | |
| 上気道感染 | 1 (5.9) | 6 (18.8) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | | |
| 関節痛 | 0 | 4 (12.5) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | | |
| 鼻出血 | 3 (17.6) | 4 (12.5) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | |
| 疲労 | 1 (5.9) | 4 (12.5) |
| 胃腸障害 | | |
| 歯肉出血 | 0 | 4 (12.5) |
| 皮膚および皮下組織障害 | | |
| 点状出血 | 1 (5.9) | 4 (12.5) |

TEAE = Treatment-emergent adverse event
Any subject with 2 or more adverse events in the same preferred term is counted only once for that preferred term.
Source: Study 302 CSR Table 14.3.2.2.1

#### 2.5.5.3.7 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

コア期で、有害事象の発現割合はプラセボ群［58.8%（10/17 例）］と比較してアバトロンボパグ群［96.9%（31/32 例）］で高かった。Grade 5 の有害事象が報告された被験者はいなかった。プラセボ群では Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者はいなかったが、これはアバトロンボパグ群と比較してプラセボ群の中止割合が高かったことが原因の可能性がある。アバトロンボパグ群では 6 例の被験者が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。

Grade を問わない胃腸障害全体の発現割合は、プラセボ群［1 例（5.9%）］と比較してアバトロンボパグ群［12 例（37.5%）］で高かった。Grade 2～4 の胃腸障害の有害事象の発現割合は低く、投与群間で数値的に同程度であった。Grade 1 の胃腸障害でみられた差は、このカテゴリにある薬剤の潜在的な作用（drug effect）である可能性が高い。最も多く発現した胃腸関連有害事象は出血に関する事象であり、被験者の 21.9%に認められた［歯肉出血 4 例（12.5%）、口腔内出血 3 例（9.4%）：計 7 例］。複数の被験者に認められたその他の胃腸関連有害事象は、悪心［3 例（9.4%）］及び嘔吐［2 例（6.3%）］であった。その他の胃腸関連有害事象はいずれも 1 例（3.1%）での発現であった。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では、45 例（95.7%）の被験者に有害事象が認められ、14 例（29.8%）の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた。特に多く発現した有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」［29 例（61.7%）］、「傷害、中毒および処置合併症」［22 例（46.8%）］であった。「胃腸障害」［21 例（44.7%）］では、歯肉出血が 8 例（17.0%）、口腔内出血が 4 例（8.5%）、悪心が 3 例（6.4%）、並びに嘔吐、鼓腸及び便秘が各 2 例（4.3%）に認められた。「胃腸障害」の有害事象を発現した被験者のうち、3 例（6.4%）で Grade 3 又は 4 の有害事象（歯肉出血、出血性胃炎、びらん性十二指腸炎、食中毒）が発現し、5 例（10.6%）で Grade 3 又は 4 の「血液およびリンパ系障害」の有害事象（血小板減少症）が発現した。15 例（31.9%）の「血液およびリンパ系障害」で、主な有害事象は血小板減少症が 9 例（19.1%）、並びに貧血及び内出血発生の増加傾向が各 2 例（4.3%）であった。

#### 2.5.5.3.8 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

##### 2.5.5.3.8.1 全体の発現割合

コア期の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群の 17.6%（3/17 例）に対し、アバトロンボパグ群では 62.5%（20/32 例）と高かった。アバトロンボパグ群では、プラセボ群［1 例（5.9%）］と比較して、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象である胃腸障害［7 例（21.9%）、悪心、口の錯感覚及び嘔吐を含む］の発現割合が高かった。アバトロンボパグ群で、治験担当医師が治験薬との因果関係ありと判断した有害事象のうち特に多かった事象は、頭痛［8 例（25.0%）］及び悪心［3 例（9.4%）］で、プラセボ群［それぞれ 1 例（5.9%）及び 0%］と比較して発現割合が顕著に高かった。アバトロンボパグ群とプラセボ群の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合を比較する場合は、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群の 2.6 倍であったことを考慮する必要がある。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では、31 例（66.0%）に治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた。「神経系障害」が 12 例（25.5%）に認められ、最も高い発現割合となった。これは、治験薬との因果関係ありと判断された頭痛の発現割合（9 例、19.1%）が高かったことによる。「胃腸障害」では、最も多く発現した治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は悪心で、3 例（6.4%）に認められた。

#### 2.5.5.3.8.2 曝露期間で補正した有害事象の発現率

コア期にアバトロンボパグ群で認められた有害事象の件数はプラセボ群より多かったが、曝露期間で補正した被験者－週あたりの有害事象の発現率は、アバトロンボパグ群（4.3%）とプラセボ群（6.6%）で同程度であった（表 2.5-25）。曝露期間で補正した被験者－週あたりの CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、アバトロンボパグ群（0.8%）とプラセボ群（0%）で同程度であった。

**表 2.5-25 302 試験：曝露期間で補正した有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団**

| **Adverse Event Category** | **Placebo (N=17) n (Rate[b])** | **Avatrombopag (N=32) n (Rate[b])** |
|---|---|---|
| Total Exposure (subject-weeks) | 152 | 729 |
| TEAEs | 10 (6.6) | 31 (4.3) |
| Treatment-related TEAEs[a] | 3 (2.0) | 20 (2.7) |
| TEAEs with CTCAE grade 3 or 4 | 0 | 6 (0.8) |
| Serious TEAEs | 1 (0.7) | 9 (1.2) |
| Deaths | 0 | 0 |
| Other SAEs | 1 (0.7) | 9 (1.2) |
| Life Threatening | 1 (0.7) | 1 (0.1) |
| Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization | 1 (0.7) | 8 (1.1) |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0 | 2 (0.3) |
| Congenital anomaly/birth defect | 0 | 0 |
| Important medical events | 0 | 5 (0.7) |
| TEAEs leading to study drug dose adjustment | 0 | 5 (0.7) |
| TEAEs leading to study drug withdrawal | 0 | 3 (0.4) |
| TEAEs leading to study drug dose increase | 0 | 1 (0.1) |
| TEAEs leading to study drug dose reduction | 0 | 1 (0.1) |
| TEAEs leading to study drug dose interruption | 0 | 0 |

CTCAE = common terminology criteria – adverse events, SAE = serious adverse event, TEAE = Treatment-emergent adverse event

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

b: Rate is calculated as 100 x (the number of subjects with events/total exposure in subject-weeks) within each category.

Source: Study 302 CSR Table 21

#### 2.5.5.3.9 死亡

302 試験で、死亡は報告されなかった。

### 2.5.5.3.10 重篤な有害事象

コア期では、アバトロンボパグ群でプラセボ群より重篤な有害事象の発現割合が高かった。アバトロンボパグ群では 9 例（28.1%）、プラセボ群では 1 例（5.9%）に重篤な有害事象が発現した（表 2.5-26）。曝露期間で補正した重篤な有害事象の発現率は、被験者一週あたりアバトロンボパグ群（1.2%）がプラセボ群（0.7%）よりわずかに高かった（2.7.4.3.3.5 項）。

重篤な有害事象が多く発現した SOC は「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。アバトロンボパグ群では、各 3 例（9.4%）に「胃腸障害」の重篤な有害事象［嘔吐 2 例（6.3%）、食中毒、口腔内出血及び悪心各 1 例（3.1%）］及び「神経系障害」の重篤な有害事象［頭痛 2 例（6.3%）、脳血管発作 1 例（3.1%）］が認められたが、プラセボ群ではこれらの SOC で重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、アバトロンボパグ群で 3 例（9.4%、脳血管発作、頭痛、及び多発性漿膜炎各 1 例）に認められたが、プラセボ群では認められなかった。脳血管発作及び頭痛はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断され、多発性漿膜炎はアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では、15 例（31.9%）に重篤な有害事象が発現した。特に多く報告された重篤な有害事象の SOC は「胃腸障害」（5 例、10.6%）で、次いで「神経系障害」（4 例、8.5%）であった。

さらに、治験実施計画書 [redacted] に基づいて治験薬の投与を継続した被験者 1 例が、Day 824 に重篤な有害事象として、偶発的な階段からの転落による外傷後の出血を発現したが、この事象はデータベース固定日以降に発生したため、以下の表には含まれない。

**表 2.5-26 302 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団**

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=32)<br>n (%) |
|---|---|---|
| Subjects with any TEAE | 1 (5.9) | 9 (28.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (5.9) | 1 (3.1) |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 1 (5.9) | 0 |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (3.1) |
| 胃腸障害 | 0 | 3 (9.4) |
| 食中毒 | 0 | 1 (3.1) |
| 口腔内出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 悪心 | 0 | 1 (3.1) |
| 嘔吐 | 0 | 2 (6.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 | 1 (3.1) |
| 多発性漿膜炎 | 0 | 1 (3.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (3.1) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (3.1) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (3.1) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (3.1) |
| 神経系障害 | 0 | 3 (9.4) |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (3.1) |

| MedDRA System Organ Class<br>Preferred Term | Placebo<br>(N=17)<br>n (%) | Avatrombopag<br>(N=32)<br>n (%) |
|---|---|---|
| 頭痛 | 0 | 2 (6.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 子宮出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 点状出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 血管障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 1 (3.1) |

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment-emergent Adverse Event
Source: Study 302 CSR Table 22

コア期及び継続期の治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、14.9%（7/47 例）であった。アバトロンボパグ群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、頭痛［4.3%（2/47 例）］のみであった。

### 2.5.5.3.11 注目すべき有害事象

302 試験で事前に定義された注目すべき有害事象は、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、胃萎縮イベント、新生物イベント、骨髄病理イベント（腫瘍を除く）及び臨床的に重要な肝機能検査値異常である。

コア期にアバトロンボパグ群で発現した注目すべき有害事象は、血栓・塞栓イベントが 3 例（9.4%）、並びに新生物イベント、出血イベント及び血小板減少症の再発が各 1 例（3.1%）、であった。プラセボ群で注目すべき有害事象が報告された被験者はいなかった。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群で、合計 4 例（8.5%）に血栓・塞栓イベントが認められ（コア期で 3 例、継続期で 1 例）、3 例に Grade 3 又は 4 の出血イベントが認められた。7 例（14.9%）で血小板減少症の再発が認められ、その内訳はコア期で 1 例、継続期で 6 例であった。また、新生物イベントが 2 例（4.3%、コア期で 1 例、継続期で 1 例）で認められた。

#### 2.5.5.3.11.1 血小板減少症の再発

血小板減少症の再発が 7 例（14.9%）に認められ、このうち 1 例はコア期、6 例は継続期で認められた。7 例のうち 4 例はベースラインの血小板数が $20 \times 10^9$/L 未満であった。

#### 2.5.5.3.11.2 血栓・塞栓イベント

脳血管発作、頚静脈血栓症、深部静脈血栓症及び無症候性の肺塞栓症の 4 種類の血栓・塞栓イベントが 4 例（8.5%）に認められた。これら 4 例の詳細は 2.7.4.3.4.3.2 項に示した。

血栓・塞栓イベントを発現した 4 例のうち 3 例は血栓症の他のリスク因子を有しており、これらのイベントと血小板数の増加との相関は認められなかった。

#### 2.5.5.3.11.3 新生物イベント

302 試験で、新生物イベントが 2 例（慢性骨髄単球性白血病 1 例、骨髄線維症 1 例）に認められた。これらの被験者の詳細は 2.7.4.3.4.3.3 項に示した。

#### 2.5.5.3.11.4 出血イベント

Grade 3 の出血イベント［世界保健機関（WHO）Grade］が 3 例に認められた。その内訳は鼻出血、歯肉出血及び胃出血であった。これらの被験者の詳細は 2.7.4.3.4.3.4 項に示した。

#### 2.5.5.3.11.5 臨床的に重要な肝機能検査値異常

著しい肝機能検査値異常が 2 例に認められた。これらの被験者の詳細は 2.7.4.3.4.3.5 項に示した。

### 2.5.5.3.12 投与中止に至った有害事象

コア期にアバトロンボパグ群で 3 例（9.4%）が有害事象により投与を中止した。コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では、コア期の 3 例に加えて継続期に別の 3 例が有害事象により投与中止したため、有害事象により治験薬の投与を中止した被験者は計 6 例（12.8%）であった。

### 2.5.5.3.13 臨床検査値の評価

コア期のアバトロンボパグ群では、ベースラインから Visit 22（Week 26～投与終了）までの空腹時総ガストリンの平均値に有意な変化は認められなかった。したがって、約 26 週間の治療を受けたアバトロンボパグ群の 22 例に、ベースラインからの空腹時総ガストリンの平均値の増加は観察されなかった。さらに、プラセボ群では Visit 11（Week 12）以降の被験者数が少なかったが、アバトロンボパグ群の空腹時総ガストリン値はプラセボ群と同程度であった。この所見は、アバトロンボパグ群で観察されたオメプラゾールの使用の増加と一致している。プラセボ群及びアバトロンボパグ群ともに、その他の血液生化学及び血液学的検査値の平均値は、被験者集団の疾患状態と一致していた。

乳酸脱水素酵素（LDH）値の上昇が本試験の被験者に共通して認められた。LDH の上昇はベースライン時とスクリーニング時で 12 例に認められた。さらに、プラセボ群では 6 例、アバトロンボパグ群では 20 例で少なくとも 1 回の LDH 値上昇が認められた。基準値上限の 3 倍超の LDH 異常はアバトロンボパグ群では 3 例に認められたが、プラセボ群では認められなかった。これらはいずれも臨床症状とは関連しておらず、臨床的関連性は低いと考えられた。

### 2.5.5.3.14 バイタルサイン、身体所見及びその他の安全性評価項目

収縮期血圧（右腕及び左腕）、拡張期血圧（右腕及び左腕）及び脈拍数の平均値は、両投与群とも正常範囲内であった。

心電図の平均値に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。全ての心電図パラメータに関する個々の被験者の変化を解析した結果、心電図の検査値について臨床的に懸念される変化は認められなかった。変化のパターンは両投与群で同程度であった。

胃バイオマーカーの評価では、コア期のアバトロンボパグ群で、ベースラインから Visit 22（Week 26～投与終了）までの空腹時ガストリン-17 の平均値に有意な変化は認められなかった。さらに、プラセボ群では Visit 11（Week 12）以降の被験者数が少なかったが、アバトロンボパグ群の空腹時ガストリン-17 値はプラセボ群とほぼ同程度であった。また、胃バイオマーカーの上昇に基づいて内視鏡検査を実施した被験者はいなかった。他の胃バイオマーカーの変化のパターンも両投与群で同程度であった。

#### 2.5.5.3.15 結論

- 全体として、有害事象、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象及び投与の中止に至った有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。しかし、アバトロンボパグの曝露期間はプラセボより顕著に長かった（平均曝露期間：アバトロンボパグ群 22.78 週、プラセボ群 8.93 週）。曝露期間で補正した有害事象の発現率は、アバトロンボパグ群（4.3%）とプラセボ群（6.6%）で同程度であった。
- アバトロンボパグ群では、プラセボ群と比較して、Grade を問わない胃腸障害の発現割合が全体的に高かった。Grade 2～4 の胃腸障害の有害事象の発現割合は低く、投与群間で数値的に同程度であった。Grade 1 の胃腸障害でみられた差は、このカテゴリにある薬剤の潜在的な作用（drug effect）である可能性が高い。これらの有害事象のうち、最も多く報告された胃腸関連有害事象は出血に関する事象（PT：歯肉出血、口腔内出血）であったが、慢性 ITP 患者では予期されたことであった。
- 本試験で血栓・塞栓イベントが報告された被験者数は 4 例（8.5%）であった（脳血管発作、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症、及び多発性漿膜炎の血管造影で偶発的に発見された無症候性肺塞栓）。血栓・塞栓イベントが報告されたアバトロンボパグ群の 4 例のうち 3 例が、血栓症の複数のリスク因子を有していた。血栓・塞栓イベントが血小板数の増加に関連していると報告された被験者はいなかった。
- 血小板減少症の再発が 7 例（14.9%）の被験者で報告された。
- コア期中のアバトロンボパグ群で、ベースラインから Visit 22（Week 26～投与終了）までの空腹時総ガストリン及び空腹時ガストリン-17 の平均値に重大な変化が認められた被験者はいなかった。これらの結果は、プラセボ群と概ね同様であった。さらに、胃バイオマーカーの上昇に伴って内視鏡検査を実施した被験者はいなかった。バイタルサイン、心電図及び胃バイオマーカーの結果からは、臨床的な懸念は認められなかった。
- 全体的なアバトロンボパグの安全性プロファイルは、慢性 ITP 患者を対象とした第 2 相試験で認められた結果と概ね一貫していた。

### 2.5.5.4 統合解析（Group 4）（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）（参考資料）

#### 2.5.5.4.1 被験者の内訳

コア期、非盲検継続期及び延長試験を含む慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験で、129 例の被験者がアバトロンボパグ群にランダム割付けされ、アバトロンボパグ投与を受けた 128 例が安全性解析対象集団に含まれた。残りの 1 例は、スクリーニングで不適格であったが誤ってアバトロンボパグ群にランダム割付けされた被験者であり、1 回も投与を受けなかった（305 試験）。この 1 例を除き、アバトロンボパグ群、プラセボ群又はエルトロンボパグ群にランダム割付けされた全ての被験者が、割付けられた治療を受けた。なお、前述の不適格であった被験者は、FAS には含まれるが、安全性解析対象集団には含まれていない。

コア期では、上記の 1 例を含む 104 例の被験者がアバトロンボパグ群にランダム割付けされ、そのうち 103 例がアバトロンボパグを投与された。コア期にアバトロンボパグを投与された 103 例のうち、合計 27.2%（28/103 例）が試験を中止した。アバトロンボパグ群のコア期での試験中止の主な理由は、治験依頼者による試験終了（305 試験）［8.7%（9/103 例）］、治療効果不十分［7.8%（8/103 例）］及び有害事象［5.8%（6/103 例）］であった。プラセボ群の多くが試験を中止した［72.7%（16/22 例）］。主な中止理由は、治療効果不十分［68.2%（15/22 例）］であった。また、1 例［4.5%（1/22 例）］が同意撤回により試験を中止した。治療効果不十分については、事前に規定した基準を満たす被験者を継続期に直接組み入れることが可能であったことから、予期しない中止割合ではなかった。エルトロンボパグ群の全ての被験者（100%）が試験を中止した。主な中止理由は、治験依頼者による試験終了［（54.5%（6/11 例）］及び治療効果不十分［45.5%（5/11 例）］であった。

継続期では、合計 109 例を組み入れ、98 例にアバトロンボパグを投与した。被験者の過半数［66.3%（65/98 例）］が試験を完了した。継続期の主な中止理由として特に多かったのは、その他［10.2%（10/98 例）］及び有害事象［9.2%（9/98 例）］であった。これら以外の理由により中止した被験者の割合は、各理由 5%未満であった。

#### 2.5.5.4.2 曝露状況

慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験でのアバトロンボパグの 1 日用量は、2.5～40 mg の範囲であった。302 試験、305 試験及び CL-004 試験では個々の被験者の血小板数の反応に基づく用量調節を治験実施計画書で規定した。ITP 患者を対象とした試験の曝露期間には投与群間で差があり、アバトロンボパグ群では顕著に長かった（曝露期間の中央値の差：対プラセボ群 5.0 倍、対エルトロンボパグ群 4.3 倍）。

アバトロンボパグ群の大多数［99.2%（127/128 例）］が 7 日以上投与を受け、63.3%（81/128 例）が 180 日以上投与を継続した。平均曝露期間（標準偏差）は 206.4（135.57）日、最大曝露期間は 834 日であった。アバトロンボパグの累積投与量は、5～29380 mg の範囲であった。アバトロンボパグ群の試験期間中の平均累積投与量は 4252.0 mg で、46.9%（60/128 例）の累積

投与量は 420 mg 超～3640 mg 以下であった。アバトロンボパグ群の平均 1 日用量（標準偏差）は 17.7（10.68）mg であった。

プラセボ群では、全ての被験者（100%）が 7 日以上投与を受けたが、90 日以上投与を受けた被験者は 13.6%（3/22 例）にとどまり、平均曝露期間（標準偏差）は 54.9（47.19）日であった。エルトロンボパグ群では、全ての被験者（100%）が 7 日以上投与を受けたが、90 日以上投与を受けた被験者は 27.3%（3/11 例）にとどまり、平均曝露期間（標準偏差）は 73.5（70.47）日であった。

#### 2.5.5.4.3 人口統計学的及び他の基準値の特性

Group 4 の被験者の年齢、性別、民族性、体重及び BMI の分布は各投与群で概ね均衡がとれていた。全体の平均年齢（標準偏差）は 48.9（17.65）歳で、多くの被験者［78.7%（107/136 例）］が 65 歳未満であった。女性［62.5%（85/136 例）］の方が男性［37.5%（51/136 例）］より多く、多くの被験者［83.1%（113/136 例）］が白人であった。また、多くの被験者が北米からの参加者［米国：58.8%（80/136 例）］であった。アバトロンボパグ群［59.4%（76/128 例）］及びエルトロンボパグ群［81.8%（9/11 例）］の過半数が北米からの参加者であり、プラセボ群の過半数［68.2%（15/22 例）］が欧州からの参加者であった。

Group 4 の被験者全体のベースラインの平均血小板数は $18.5 \times 10^9$/L であった。ベースラインの平均血小板数は、アバトロンボパグ群（$18.3 \times 10^9$/L）とエルトロンボパグ群（$18.2 \times 10^9$/L）で同程度であり、プラセボ群でやや低かった（$15.0 \times 10^9$/L）。脾臓摘出術の実施状況については、多くの被験者［67.6%（92/136 例）］が「なし」で、投与群間で均衡がとれていた。全体として、被験者の半数以上［65.4%（89/136 例）］が ITP 治療薬を併用していたが、エルトロンボパグ群の大多数［90.9%（10/11 例）］は、ITP 治療薬を併用していなかった。

#### 2.5.5.4.4 併用薬

試験中に併用薬を使用した被験者の割合は、Group 4 のアバトロンボパグ群［96.1%（123/128 例）］でプラセボ群［77.3%（17/22 例）］より高く、エルトロンボパグ群［90.9%（10/11 例）］と同程度であった。しかし、これらのデータを解釈するにあたり、曝露期間の違い（アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群及びエルトロンボパグ群よりも長い）を考慮する必要がある。併用薬の多くは、WHO の解剖治療化学分類で「消化管と代謝作用」及び「神経系」に属する薬剤であった。

「消化管と代謝作用」に属する薬剤を使用していた被験者の割合は、アバトロンボパグ群で 32.8%（42/128 例）、プラセボ群で 27.3%（6/22 例）及びエルトロンボパグ群で 72.7%（8/11 例）であった。

「神経系」に属する薬剤を服用していた被験者の割合は、アバトロンボパグ群で 27.3%（35/128 例）、プラセボ群で 18.2%（4/22 例）及びエルトロンボパグ群で 63.6%（7/11 例）であった。

### 2.5.5.4.5 有害事象の概要

#### 2.5.5.4.5.1 全体の発現割合

Group 4 の有害事象の概要を表 2.5-27 に示す。アバトロンボパグ群［97.7%（125/128 例）］及びエルトロンボパグ群［100%（11/11 例）］の有害事象の発現割合は、プラセボ群［63.6%（14/22 例）］より高かった。アバトロンボパグ群［66.4%（85/128 例）］及びエルトロンボパグ群［72.7%（8/11 例）］の半数以上が治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を発現したのに対し、プラセボ群では 18.2%（4/22 例）に発現した。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であり、Grade 3 又は 4 の有害事象はアバトロンボパグ群の 35.2%（45/128 例）及びエルトロンボパグ群の 27.3%（3/11 例）で認められたが、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象は、アバトロンボパグ群の 25.0%（32/128 例）及びプラセボ群の 4.5%（1/22 例）で発現したが、エルトロンボパグ群では認められなかった。慢性 ITP 患者を対象に実施された各試験のいずれでも、死亡例は報告されなかった。

表 2.5-27 Group 4：有害事象の概要－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

| AE Category | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| **Subjects with Any TEAE** | **14 (63.6)** | **11 (100)** | **125 (97.7)** | **4.233** | **4.966** | **1.728** |
| **Treatment-Related TEAEs [b]** | **4 (18.2)** | **8 (72.7)** | **85 (66.4)** | **1.209** | **3.612** | **1.175** |
| **TEAEs with CTCAE Grade 3 or More** | **0** | **3 (27.3)** | **45 (35.2)** | **0.000** | **1.354** | **0.622** |
| **Serious TEAEs** | **1 (4.5)** | **0** | **32 (25.0)** | **0.302** | **0.000** | **0.442** |
| Deaths [c] | 0 | 0 | 0 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| Other SAEs [d] | 1 (4.5) | 0 | 32 (25.0) | 0.302 | 0.000 | 0.442 |
| Life Threatening | 1 (4.5) | 0 | 4 (3.1) | 0.302 | 0.000 | 0.055 |
| Requires Inpatient Hospitalization or Prolongation of Existing Hospitalization | 1 (4.5) | 0 | 16 (12.5) | 0.302 | 0.000 | 0.221 |
| Persistent or Significant Disability or Incapacity | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| Important Medical Events | 0 | 0 | 8 (6.3) | 0.000 | 0.000 | 0.111 |
| **TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment** | **0** | **3 (27.3)** | **30 (23.4)** | **0.000** | **1.354** | **0.415** |
| TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal | 0 | 1 (9.1) | 17 (13.3) | 0.000 | 0.451 | 0.235 |
| TEAEs Leading to Study Drug Dose Increase | 0 | 3 (27.3) | 3 (2.3) | 0.000 | 1.354 | 0.041 |
| TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction | 0 | 0 | 4 (3.1) | 0.000 | 0.000 | 0.055 |
| TEAEs Leading to Study Drug Dose Interruption | 0 | 0 | 11 (8.6) | 0.000 | 0.000 | 0.152 |

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.

A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug. For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category was counted only once.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, SAE = serious adverse event, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phase who received avatrombopag.
b: Includes TEAEs considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.
c: Includes all subjects with SAE resulting in death.
d: Includes subjects with nonfatal SAEs only. If a subject had both fatal and nonfatal SAEs, the subject was counted in the previous row and was not counted in this row.
Source: ISS-ITP Table 20.3.1.3a.

#### 2.5.5.4.5.2 曝露期間で補正した発現率

全体として、有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者ー年あたり）は、プラセボ群（4.233）及びエルトロンボパグ群（4.966）と比較して、アバトロンボパグ群（1.728）の方が低かった（表 2.5-27）。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の曝露期間で補正した発現率は、アバトロンボパグ群（1.175）及びプラセボ群（1.209）で同程度であり、エルトロンボパグ群（3.612）より低かった。同様に、Grade 3 以上の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、エルトロンボパグ群（1.354）と比較してアバトロンボパグ群（0.622）の方が低かったが、プラセボ群（0）ではそれより低かった。重篤な有害事象については、曝露期間で補正した発現率はアバトロンボパグ群（0.442）及びプラセボ群（0.302）で同程度であり、エルトロンボパグ群（0）ではそれより低かった。

全体として、曝露量による補正後のアバトロンボパグ群の有害事象プロファイルは概ねプラセボ群と一貫していた。アバトロンボパグ投与による、新たな安全性シグナル及び予期せぬ安全性シグナルはいずれも認められなかった。また、報告された有害事象の発現割合及び重症度は、これまでに ITP 患者集団で報告された既知の有害事象の発現割合及び重症度と一貫していた。

#### 2.5.5.4.6 比較的よくみられる有害事象

#### 2.5.5.4.6.1 全体の発現割合

全体の有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［97.7%（125/128 例）］及びエルトロンボパグ群［100%（11/11 例）］で、プラセボ群［63.6%（14/22 例）］より高かった（表 2.5-28）。総じて、個々の有害事象の発現割合は、エルトロンボパグ群と比較してアバトロンボパグ群で同程度又は低かった。アバトロンボパグ群で発現割合が高かった有害事象（15%超）は、頭痛［30.5%（39/128 例）］、疲労［28.1%（36/128 例）］、挫傷［25.8%（33/128 例）］及び鼻出血［18.8%（24/128 例）］であった。プラセボ群で発現割合が高かった有害事象（15%超）は、挫傷及び鼻出血［各 18.2%（4/22 例）］であった。エルトロンボパグ群で発現割合が高かった有害事象（15%超）は、疲労［45.5%（5/11 例）］、頭痛、鼻咽頭炎及び下痢［各 27.3%（3/11 例）］、並びに挫傷、鼻出血、関節痛、悪心、浮動性めまい及び咳嗽［各 18.2%（2/11）例］であった。アバトロンボパグ群の頭痛、疲労及び挫傷の発現割合はプラセボ群と比較して高く、エルトロン

ボパグ群との比較では挫傷の発現割合は高く疲労の発現割合は低かった。しかし、これは、プラセボ群及びエルトロンボパグ群の曝露期間がアバトロンボパグ群と比較して短かったためと考えられる。

表 2.5-28　Group 4：主な有害事象（発現割合順）（アバトロンボパグ群で 5%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

| MedDRA Preferred Terms | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128)[a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| **Subjects with Any TEAE** | **14 (63.6)** | **11 (100)** | **125 (97.7)** | **4.233** | **4.966** | **1.728** |
| 頭痛 | 3 (13.6) | 3 (27.3) | 39 (30.5) | 0.907 | 1.354 | 0.539 |
| 疲労 | 2 (9.1) | 5 (45.5) | 36 (28.1) | 0.605 | 2.257 | 0.498 |
| 挫傷 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 33 (25.8) | 1.209 | 0.903 | 0.456 |
| 鼻出血 | 4 (18.2) | 2 (18.2) | 24 (18.8) | 1.209 | 0.903 | 0.332 |
| 上気道感染 | 1 (4.5) | 0 | 19 (14.8) | 0.302 | 0.000 | 0.263 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 18 (14.1) | 0.000 | 0.000 | 0.249 |
| 関節痛 | 0 | 2 (18.2) | 16 (12.5) | 0.000 | 0.903 | 0.221 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 16 (12.5) | 0.000 | 0.000 | 0.221 |
| 点状出血 | 2 (9.1) | 0 | 14 (10.9) | 0.605 | 0.000 | 0.194 |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 3 (27.3) | 13 (10.2) | 0.000 | 1.354 | 0.180 |
| 下痢 | 0 | 3 (27.3) | 12 (9.4) | 0.000 | 1.354 | 0.166 |
| 不眠症 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 12 (9.4) | 0.302 | 0.451 | 0.166 |
| 悪心 | 0 | 2 (18.2) | 12 (9.4) | 0.000 | 0.903 | 0.166 |
| 四肢痛 | 1 (4.5) | 0 | 12 (9.4) | 0.302 | 0.000 | 0.166 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 11 (8.6) | 0.000 | 0.000 | 0.152 |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 11 (8.6) | 0.302 | 0.903 | 0.152 |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 10 (7.8) | 0.000 | 0.000 | 0.138 |
| 嘔吐 | 0 | 1 (9.1) | 10 (7.8) | 0.000 | 0.451 | 0.138 |
| 咳嗽 | 0 | 2 (18.2) | 9 (7.0) | 0.000 | 0.903 | 0.124 |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 8 (6.3) | 0.000 | 0.000 | 0.111 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 8 (6.3) | 0.000 | 0.000 | 0.111 |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 7 (5.5) | 0.000 | 0.000 | 0.097 |
| 高血圧 | 1 (4.5) | 0 | 7 (5.5) | 0.302 | 0.000 | 0.097 |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 7 (5.5) | 0.000 | 0.000 | 0.097 |

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.
A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.
MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.3.3.3a.

#### 2.5.5.4.6.2 曝露期間で補正した発現率

曝露期間で補正した有害事象の発現率について、アバトロンボパグ群（1.728）はプラセボ群（4.233）及びエルトロンボパグ群（4.966）のいずれよりも低かった（表 2.5-28）。同様に、発現割合が高かった有害事象（頭痛、疲労、挫傷及び鼻出血）の曝露期間で補正した発現率についても、アバトロンボパグ群（それぞれ 0.539、0.498、0.456 及び 0.332）の方が、プラセボ群（それぞれ 0.907、0.605、1.209 及び 1.209）及びエルトロンボパグ群（それぞれ 1.354、2.257、0.903 及び 0.903）より低かった。

全体として、個々の有害事象について、安全性シグナルを示唆するような一貫したパターンは投与群間で確認されず、アバトロンボパグの忍容性は良好であった。

### 2.5.5.4.7 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象

#### 2.5.5.4.7.1 全体の発現割合

Group 4 のアバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で認められた有害事象の多くが、Grade 1 又は 2 であった。全体として、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群 35.2%（45/128 例）、エルトロンボパグ群 27.3%（3/11 例）であった。プラセボ群では Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。Group 4 で Grade 5 の有害事象（死亡）は報告されなかった。アバトロンボパグ群の Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者の半数以上［55.6%（25/45 例）］は血小板数の増加又は減少（PT：血小板減少症、血小板数増加、血小板数減少）であり、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合に関する特定のパターンは確認されなかった。アバトロンボパグ群で特に Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合が高かった SOC は、「血液およびリンパ系障害」［13.3%（17/128 例）］、「臨床検査」［10.9%（14/128 例）］、「胃腸障害」及び「神経系障害」［それぞれ 5.5%（7/128 例）］であった。

Group 4 の Grade 3 又は 4 の有害事象の多くは、それぞれ 1 例のみに認められた。血小板数の変化［血小板減少症：10.2%（13/128 例）、血小板数増加：5.5%（7/128 例）及び血小板数減少：3.9%（5/128 例）］以外にアバトロンボパグ群で 2 例超に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は嘔吐［2.3%（3/128 例）］のみであった（表 2.5-29）。これらの有害事象はいずれもプラセボ群及びエルトロンボパグ群では認められなかったが、これは曝露期間がアバトロンボパグ群と比較して短いことによると考えられる。エルトロンボパグ群で発現した Grade 3 又は 4 の有害事象は、無力症、不快感及び低リン酸血症［各 9.1%（1/11 例）］のみであった。

表 2.5-29　Group 4：因果関係を問わない有害事象（Grade 3 又は 4）のうちアバトロンボパグで 2 例以上に発現した事象（基本語別）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

| MedDRA Preferred Term | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128)[a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128)[a] |
| **Subjects with Any TEAE** | **0** | **3 (27.3)** | **45 (35.2)** | **0.000** | **1.354** | **0.622** |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 13 (10.2) | 0.000 | 0.000 | 0.180 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 7 (5.5) | 0.000 | 0.000 | 0.097 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 5 (3.9) | 0.000 | 0.000 | 0.069 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 悪心 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 疲労 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.
A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.
Adverse events were graded using CTCAE version 4.03 per SAP.
MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, CTCAE = common terminology criteria for adverse events, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, PT = preferred term, SAP = Statistical Analysis Plan, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.3.8.3a.

### 2.5.5.4.7.2　曝露期間で補正した発現率

重度の有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、エルトロンボパグ群（1.354）と比較してアバトロンボパグ群（0.622）で低かった（表 2.5-29）。発現割合が高かった Grade 3 又は 4 の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、エルトロンボパグ群（無力症、不快感及び低リン酸血症：各 0.451）と比較してアバトロンボパグ群（血小板減少症：0.180、血小板数増加：0.097、血小板数減少：0.069 及び嘔吐：0.041）の方が低かった。

### 2.5.5.4.8 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象

#### 2.5.5.4.8.1 全体の発現割合

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［66.4%（85/128 例）］及びエルトロンボパグ群［72.7%（8/11 例）］では同程度であり、プラセボ群［18.2%（4/22 例）］で低かった（表 2.5-30）。

Group 4 のアバトロンボパグ群で発現割合が高かった、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、頭痛［20.3%（26/128 例）］及び疲労［12.5%（16/128 例）］であった。その他にはアバトロンボパグ群で 10%以上に発現した治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかった。プラセボ群で発現割合が高かった、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、頭痛及び疲労で、それぞれ 9.1%（2/22 例）に発現した。エルトロンボパグ群で発現割合が高かった、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、疲労、浮動性めまい及び下痢で、それぞれ 18.2%（2/11 例）に発現した。その他にエルトロンボパグ群又はプラセボ群の 10%以上に発現した、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はなかったが、これは両投与群の曝露期間が短いことによると考えられる。

**表 2.5-30 Group 4：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）（発現割合順）（いずれかの投与群で 2%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）**

| MedDRA Preferred Term | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| **Subjects with Any Treatment-related TEAE** | **4 (18.2)** | **8 (72.7)** | **85 (66.4)** | **1.209** | **3.612** | **1.175** |
| 頭痛 | 2 (9.1) | 1 (9.1) | 26 (20.3) | 0.605 | 0.451 | 0.359 |
| 疲労 | 2 (9.1) | 2 (18.2) | 16 (12.5) | 0.605 | 0.903 | 0.221 |
| 悪心 | 0 | 1 (9.1) | 11 (8.6) | 0.000 | 0.451 | 0.152 |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 2 (18.2) | 9 (7.0) | 0.302 | 0.903 | 0.124 |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 8 (6.3) | 0.000 | 0.000 | 0.111 |
| 下痢 | 0 | 2 (18.2) | 7 (5.5) | 0.000 | 0.903 | 0.097 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 7 (5.5) | 0.000 | 0.000 | 0.097 |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 6 (4.7) | 0.000 | 0.000 | 0.083 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 6 (4.7) | 0.000 | 0.000 | 0.083 |
| 関節痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) | 0.000 | 0.000 | 0.069 |
| 背部痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) | 0.000 | 0.000 | 0.069 |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 5 (3.9) | 0.000 | 0.000 | 0.069 |
| 不眠症 | 1 (4.5) | 1 (9.1) | 4 (3.1) | 0.302 | 0.451 | 0.055 |
| 上腹部痛 | 0 | 1 (9.1) | 3 (2.3) | 0.000 | 0.451 | 0.041 |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 消化不良 | 1 (4.5) | 0 | 3 (2.3) | 0.302 | 0.000 | 0.041 |
| 鼓腸 | 0 | 1 (9.1) | 3 (2.3) | 0.000 | 0.451 | 0.041 |
| 高脂血症 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 筋肉痛 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |

| MedDRA Preferred Term | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| 発疹 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| ざ瘡 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) | 0.000 | 0.451 | 0.028 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 1 (9.1) | 2 (1.6) | 0.000 | 0.451 | 0.028 |
| 傾眠 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) | 0.302 | 0.000 | 0.028 |
| 腹部不快感 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) | 0.000 | 0.451 | 0.014 |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) | 0.000 | 0.451 | 0.014 |
| 舌痛 | 0 | 1 (9.1) | 1 (0.8) | 0.000 | 0.451 | 0.014 |
| 不快感 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0.000 | 0.451 | 0.000 |
| 耳部腫脹 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 0.302 | 0.000 | 0.000 |
| リンパ球数増加 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0.000 | 0.451 | 0.000 |
| 胸膜炎 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0.000 | 0.451 | 0.000 |

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.
A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same PT were counted only once for that PT.
MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.3.4.3a.

#### 2.5.5.4.8.2 曝露期間で補正した発現率

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象について、曝露期間で補正した発現率（被験者ー年あたり）は、アバトロンボパグ群（1.175）とプラセボ群（1.209）で同程度であり、エルトロンボパグ群（3.612）より低かった（表 2.5-30)。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象で、アバトロンボパグ群とプラセボ群又はエルトロンボパグ群で認められた事象では、曝露期間で補正した発現率は、その事象を発現した投与群間で比較したとき、いずれもアバトロンボパグ群の方が低かった。

#### 2.5.5.4.9 死亡

Group 4 で死亡は報告されなかった。

#### 2.5.5.4.10 重篤な有害事象

Group 4 のいずれかの投与群で 2 例以上に報告された重篤な有害事象（PT 別、発現割合順）を表 2.5-31 に示す。アバトロンボパグ群の曝露期間が顕著に長いことから、全体の発現割合及び曝露期間で補正した発現率の両方を示した。

#### 2.5.5.4.10.1 全体の発現割合

重篤な有害事象の発現割合は、エルトロンボパグ群（0%）又はプラセボ群［4.5%（1/22 例)］と比較して、アバトロンボパグ群［25.0%（32/128 例)］で高かったが、これはアバトロンボパ

グ群の曝露期間が長いことによると考えられる。発現割合が高かった重篤な有害事象は、主に基礎疾患に関連するもので、血小板減少症［6.3%（8/128 例)］、嘔吐［3.1%（4/128 例)］及び血小板数減少［2.3%（3/128 例)］であった。重要な点は、その他にアバトロンボパグ群の 2 例超で報告された重篤な有害事象がなかったことである。エルトロンボパグ群では重篤な有害事象は認められず、プラセボ群で唯一報告された重篤な有害事象は免疫性血小板減少性紫斑病［4.5%（1/22 例)］であった。

アバトロンボパグ群で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は 9.4%（12/128 例）であったが、エルトロンボパグ群及びプラセボ群では認められなかった。アバトロンボパグ群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、頭痛及び血小板減少症［各 1.6%（2/128 例)］のみであった。

**表 2.5-31 Group 4：重篤な有害事象（発現割合順）（いずれかの投与群で 2 例以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）**

| MedDRA Preferred Term | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| **Subjects with Any TEAE** | **1 (4.5)** | **0** | **32 (25.0)** | **0.302** | **0.000** | **0.442** |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 8 (6.3) | 0.000 | 0.000 | 0.111 |
| 嘔吐 | 0 | 0 | 4 (3.1) | 0.000 | 0.000 | 0.055 |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 頭痛 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 1 (4.5) | 0 | 2 (1.6) | 0.302 | 0.000 | 0.028 |
| 悪心 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.
A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same PT is counted only once for that PT.
MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.4.1.3a.

### 2.5.5.4.10.2 曝露期間で補正した発現率

重篤な有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、アバトロンボパグ群（0.442）とプラセボ群（0.302）で同程度であった。アバトロンボパグ群の治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の曝露期間で補正した発現率は 0.166 であった。

### 2.5.5.4.11 注目すべき有害事象

慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相の 2 試験（302 試験及び 305 試験）で定義した注目すべき有害事象は、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、胃萎縮イベント、新生物イベント、骨髄病理イベント（新生物を除く）及び臨床的に重要な肝機能検査値異常である（表 2.5-16）。アバトロンボパグの非臨床反復投与毒性試験で可逆的な所見として報告された胃萎縮イベントを除き、これらの注目すべき有害事象は、いずれも既承認の他の TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ及びロミプロスチム）で有害事象として報告されていることから特定された。

注目すべき有害事象は、第 2 相の CL-003 試験及び CL-004 試験の治験実施計画書には定義されておらず、各試験のデータベース上では特定されていなかったが、今回の安全性解析のために、後から同じ定義を用いて特定した。Group 4 の注目すべき有害事象を表 2.5-32 に示す。

Group 4 の注目すべき有害事象としては、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、新生物イベント及び臨床的に重要な肝機能検査値異常が認められた（表 2.5-32）。胃萎縮イベント及び骨髄病理イベントは、いずれも報告されなかった。プラセボ群の 1 例（4.5%）で認められた注目すべき有害事象の出血イベントである点状出血を除き、Group 4 の注目すべき有害事象は全てアバトロンボパグ群で発現した。エルトロンボパグ群では 1 例も報告されなかったが、これはエルトロンボパグ群及びプラセボ群では曝露期間が短かったことと関連していると考えられる。アバトロンボパグ群での注目すべき有害事象の各カテゴリの発現割合は 3.9%～14.1%であり、出血イベントの発現割合（14.1%）が最も高かった。曝露期間で補正した注目すべき有害事象の各カテゴリの発現率（被験者－年あたり）は 0.069～0.249 であった。注目すべき有害事象の大多数は 1 例にのみ報告された。2 例超に報告された注目すべき有害事象は、血小板減少症（8.6%）、挫傷（3.9%）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）増加及び鼻出血（各 3.1%）、並びに歯肉出血、月経過多、点状出血及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（各 2.3%）のみであった。新生物イベントの有害事象は、いずれも 1 例にのみ発現した。

**表 2.5-32 Group 4：注目すべき有害事象－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）**

| Adverse Events of Special Interest<br>Preferred Term | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| **Recurrence of Thrombocytopenia** | **0** | **0** | **11 (8.6)** | **0.000** | **0.000** | **0.152** |
| 血小板減少症 | 0 | 0 | 11 (8.6) | 0.000 | 0.000 | 0.152 |
| **Thromboembolic Event** | **0** | **0** | **9 (7.0)** | **0.000** | **0.000** | **0.124** |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |

| Adverse Events of Special Interest<br>Preferred Term | Overall Incidence Rate n (%) | | | Exposure-Adjusted Incidence Rate* | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] | PBO (N=22) | ELT (N=11) | AVA (N=128) [a] |
| 頚静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 門脈血栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 肺塞栓症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| **Bleeding Event** | **1 (4.5)** | **0** | **18 (14.1)** | **0.302** | **0.000** | **0.249** |
| 挫傷 | 0 | 0 | 5 (3.9) | 0.000 | 0.000 | 0.069 |
| 鼻出血 | 0 | 0 | 4 (3.1) | 0.000 | 0.000 | 0.055 |
| 歯肉出血 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 月経過多 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| 点状出血 | 1 (4.5) | 0 | 3 (2.3) | 0.302 | 0.000 | 0.041 |
| 出血性胃炎 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 口腔内出血 | 0 | 0 | 2 (1.6) | 0.000 | 0.000 | 0.028 |
| 血腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 頭蓋内出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 出血性素因 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 免疫性血小板減少性紫斑病 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 内出血発生の増加傾向 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 腟出血 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| **Gastric Atrophy Event** | **0** | **0** | **0** | **0.000** | **0.000** | **0.000** |
| **Neoplastic Event** | **0** | **0** | **6 (4.7)** | **0.000** | **0.000** | **0.083** |
| 慢性リンパ性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 脂肪腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 骨髄線維症 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 骨髄増殖性新生物 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 皮膚乳頭腫 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| **Bone Marrow Pathology** | **0** | **0** | **0** | **0.000** | **0.000** | **0.000** |
| **Clinically Significant Liver Test** | **0** | **0** | **5 (3.9)** | **0.000** | **0.000** | **0.069** |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 4 (3.1) | 0.000 | 0.000 | 0.055 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 3 (2.3) | 0.000 | 0.000 | 0.041 |
| γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |
| 肝酵素上昇 | 0 | 0 | 1 (0.8) | 0.000 | 0.000 | 0.014 |

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.
A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs in the same category of AE of special interest (or with the same PT) were counted only once for that category of AE of special interest (or PT).

AE = adverse event, ITP = immune thrombocytopenia, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.4.12.3a.

#### 2.5.5.4.11.1 血小板減少症の再発

血小板減少症の再発（又はリバウンド）は、治験薬投与中止後及び治験薬の最終投与後 30 日までの血小板数が $10 \times 10^9$/L 未満及びベースラインを $10 \times 10^9$/L 下回る場合と定義された。アバトロンボパグ群の 8.6%（11/128 例）に血小板減少症の再発が報告された（表 2.5-32）。曝露期間で補正した血小板減少症の再発の発現率は 0.152 であった。これらの発現時期は、26 週超が 10 例、12 週超 26 週以下が 1 例であった。

血小板減少症の再発は、TPO 受容体作動薬の長期投与を受けている慢性 ITP 患者で予期される事象である。プラセボ群又はエルトロンボパグ群では血小板減少症の再発の報告はなかったが、これは両投与群で曝露期間が短かったことに関連していると考えられる。

#### 2.5.5.4.11.2 血栓・塞栓イベント

アバトロンボパグ群の 7.0%（9/128 例）に血栓・塞栓イベントが報告された（表 2.5-32）。曝露期間で補正した発現率は 0.124 であった。注目すべき有害事象の血栓・塞栓イベントは、2 例（1.6%）に発現した脳血管発作を除き、各 1 例（0.8%）での発現であった。類似性のある特定の血栓・塞栓イベントタイプは認められず、安全性シグナルは特定されなかった。これらの発現時期は、26 週超が 2 例、12 週超 26 週以下が 4 例、4 週超 12 週以下が 1 例、1 週超 4 週以下が 2 例であった。

#### 2.5.5.4.11.3 出血イベント

アバトロンボパグ群の 14.1%（18/128 例）に出血イベントが認められた（表 2.5-32）。曝露期間で補正した発現率は 0.249 であった。主な出血イベント（3%以上に発現）は、挫傷［5 例（3.9%）］及び鼻出血［4 例（3.1%）］であり、その他のイベントは全て 3 例以下で発現した。報告された出血イベントは、ITP 患者で予期されるイベントと一致しており、安全性シグナルは特定されなかった。プラセボ群では、1 例（4.5%）に注目すべき有害事象である点状出血が発現したが、エルトロンボパグ群で出血イベントの報告はなかった。これらの発現時期は、26 週超が 1 例、12 週超 26 週以下が 4 例、4 週超 12 週以下が 8 例、1 週超 4 週以下が 4 例、1 週以下が 1 例であった。

#### 2.5.5.4.11.4 胃萎縮イベント

胃萎縮イベントは認められなかった（表 2.5-32）。

#### 2.5.5.4.11.5 新生物イベント

アバトロンボパグ群の 4.7%（6/128 例）に新生物イベントが認められた（表 2.5-32）。曝露期間で補正した発現率は 0.083 であった。内訳は、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄単球性白血病、脂肪腫、骨髄線維症、骨髄増殖性新生物及び皮膚乳頭腫で、全て 1 例（0.8%）のみでの発

現であった。安全性シグナルは特定されなかった。これらの発現時期は、26 週超が 2 例、12 週超 26 週以下が 1 例、4 週超 12 週以下が 3 例であった。

新生物イベントを発現した被験者 6 例全例の概要を表 2.7.4-38 に示す。これらのイベントには、アバトロンボパグと交絡する薬剤（他の TPO 受容体作動薬など）又は疾患（単クローン性免疫グロブリン血症など）との時間的関連性があることから、いずれもアバトロンボパグ投与と明確に関連付けることはできなかった。

#### 2.5.5.4.11.6 骨髄病理イベント

骨髄病理イベントの有害事象は報告されなかった（表 2.5-32）。305 試験の被験者 1 例に、治験薬非投与下の有害事象として、骨髄レチクリン線維症が発現した。

#### 2.5.5.4.11.7 臨床的に重要な肝機能検査値異常

アバトロンボパグ群の 3.9%（5/128 例）に、臨床的に重要な肝機能検査値異常が認められた（表 2.5-32）。曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は 0.069 であった。主な事象は、ALT 増加［4 例（3.1%）］及び AST 増加［3 例（2.3%）］であった。その他の事象は全て 1 例のみで発現し、その内訳はγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）増加及び肝酵素上昇であった。安全性シグナルは特定されなかった。これら 5 例のうち、3 例は第 2 相試験（1 例が CL-003 試験、2 例が CL-004 試験）、残りの 2 例は第 3 相試験（302 試験）で認められた。これらの発現時期は、26 週超が 1 例、12 週超 26 週以下が 2 例、4 週超 12 週以下が 1 例、1 週超 4 週以下が 1 例であった。

### 2.5.5.4.12 投与中止に至った有害事象

#### 2.5.5.4.12.1 全体の発現割合

エルトロンボパグ群及びプラセボ群［各 9.1%（1/11 例）及び 0%］と比較して、アバトロンボパグ群［13.3%（17/128 例）］では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった（表 2.7.4-39）。これは、プラセボ群及びエルトロンボパグ群の方が、投与中止までの期間が短かったためと考えられる。

アバトロンボパグ群で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が最も高かった SOC は、「臨床検査」及び「神経系障害」［各 3.9%（5/128 例）］であり、次いで「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」［各 1.6%（2/128 例）］であった。その他の SOC では、治験薬の投与中止に至った有害事象は各 0.8%（1/128 例）にとどまった。アバトロンボパグ群で複数の被験者に認められ、治験薬の投与中止に至った有害事象の PT は血小板数増加［3.9%（5/128 例）］及び頭痛［1.6%（2/128 例）］のみであった。

エルトロンボパグ群で、治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」のみであり、PT は不快感であった［9.1%（1/11 例）］。

エルトロンボパグ群及びプラセボ群で、治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の報告はなかった。アバトロンボパグ群では、3.9%（5/128 例）

に治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた。治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象のSOCは、「神経系障害」［3.1%（4/128例）］、「血液およびリンパ系障害」及び「心臓障害」［各0.8%（1/128例）］であった。これらは全て1例でのみ発現したもので、その内訳は白血球増加症、心筋梗塞、脳血管発作、浮動性めまい、頭痛及び一過性脳虚血発作であった。

#### 2.5.5.4.12.2 曝露期間で補正した発現率

投与中止に至った有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、エルトロンボパグ群（0.451）と比較して、アバトロンボパグ群（0.235）で低かった（表 2.5-27）。アバトロンボパグ群では、投与中止に至った有害事象の発現割合が高かったSOCである「臨床検査」、「神経系障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」の有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、それぞれ0.069、0.069、0.028及び0.028であった（表2.7.4-39）。2例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象のPTは血小板数増加及び頭痛のみであり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）はそれぞれ0.069及び0.028であった。エルトロンボパグ群で投与中止に至った有害事象は不快感のみであり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は0.451であった。

アバトロンボパグ群で、治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は0.069であった。

#### 2.5.5.4.13 臨床検査値の評価

Group 4のベースライン時の平均血小板数はアバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で同程度であったが（それぞれ$18.3 \times 10^9$/L及び$18.2 \times 10^9$/L）、プラセボ群のベースライン時の平均血小板数は低かった（$15.0 \times 10^9$/L）。投与終了までの平均血小板数は、エルトロンボパグ群（$44.0 \times 10^9$/L）又はプラセボ群（$14.1 \times 10^9$/L）と比較して、アバトロンボパグ群で高かった（$102.3 \times 10^9$/L）。

全ての血液学的検査パラメータの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で類似していた。全体として、ベースラインからベースライン後の最高値及び最低値への推移は正常であった。

Group 4では、血液生化学的検査パラメータの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で類似していた。全体として、ベースラインからベースライン後の最高値及び最低値への推移は正常であった。

臨床的に重要な肝機能検査値異常を注目すべき有害事象と定義した（表 2.5-16）。臨床的に重要な肝機能検査値異常の結果は2.5.5.4.11.7項に記載した。

全体として、予期されていた血小板数への影響以外に、臨床検査値に対するアバトロンボパグの臨床的に重要な影響は認められなかった。

#### 2.5.5.4.14 結論

- Group 4 の安全性データは、治験薬を 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された 161 例の被験者から得られた。161 例の内訳は、アバトロンボパグ群 128 例、プラセボ群 22 例及びエルトロンボパグ群 11 例であった。
- アバトロンボパグは、血小板数を目的とするレベルまで増加させることを意図した治療効果を発揮するが、有害事象の発現割合及び種類、治験薬投与下で発現した重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、注目すべき有害事象、並びに血液学的検査値、血液生化学的検査値、肝機能検査値、胃バイオマーカー及び心電図の臨床的に重要な変化のいずれにも関連していなかった。Group 4 での有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（98%）の方がプラセボ群（64%）より高かったが、大部分の有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。一方、曝露期間で補正した被験者一年あたりの発現率は、アバトロンボパグ群（1.728）の方がプラセボ群（4.233）より低かったことは重要である。アバトロンボパグ群で、新規及び予期しない安全性シグナルは認められなかった。また、報告された有害事象の発現割合、重症度及び種類は、慢性 ITP 患者集団の既知の安全性プロファイルと一貫していた。全体として、異なる曝露期間を投与群間で補正した結果、曝露期間で補正した安全性プロファイルはプラセボと同様であった。慢性 ITP を有する被験者を対象とした 4 試験を通じて、アバトロンボパグ投与を受けた慢性 ITP 被験者で、血栓・塞栓イベント及び出血イベントの発現割合の上昇、臨床的に重大な肝毒性、又は胃萎縮を示唆するデータは、いずれもなかった。
- 以上、Group 4 で得られた安全性データより、アバトロンボパグは安全で忍容性は良好であり、重篤な毒性及び安全性シグナルはいずれもなく、曝露期間で補正した安全性プロファイルは、プラセボが投与された ITP 患者での安全性プロファイルと概ね同様であった。

### 2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下での安全性

#### 2.5.5.5.1 人口統計学的特性による部分集団解析

治験薬に対する反応に被験者の人口統計学的特性による差がないことを確認するため、307 試験、302 試験及び Group 4 の被験者を対象として、人口統計学的［年齢（65 歳未満、65 歳以上）、性別］及び他の基準値の特性［ベースライン時の血小板数のカテゴリ（≤15、>15 × $10^9$/L）、脾臓摘出術の実施状況（あり、なし）及び併用する ITP 治療薬の有無（あり、なし）、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（30≤ - <60、60≤ - <90、≥90 mL/min）］に基づく部分集団別に、有害事象の解析を実施した（302 試験、Group 4 は追加解析）。

部分集団解析の結果、これらの人口統計学的特性により有害事象の発現割合及び種類に大きな違いが認められた部分集団はなかった。ただし一部の部分集団では、被験者数が限られたことから、明確な結論は得られなかった。

#### 2.5.5.5.2 日本人集団の解析

307 試験は日本人を対象とした試験であり、Group 4 に含まれる 4 試験は全て外国人を対象とした試験であった。日本人集団（307 試験）の安全性データを外国人集団（Group 4、302 試験）の安全性データと比較した結果、日本人集団（307 試験のコア期）で認められた有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は、外国人集団（Group 4、302 試験）と一貫していた。日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった（2.7.4.5.10 項）。

### 2.5.5.6 市販後の使用経験

第 3 回定期的安全性最新報告（PSUR、報告期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、承認された全ての適応症の患者のマーケット環境での本 PSUR 報告期間中の曝露量は、8793.8 患者－年と推計された。アバトロンボパグの国際誕生日（2018 年 5 月 21 日）から本 PSUR のデータ固定時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで、承認された全ての適応症の患者のマーケット環境での累積曝露量は 19,133.3 患者－年と推計された。本 PSUR の市販後安全性データにアバトロンボパグの使用に関連する新たな安全性上の懸念は認められず、アバトロンボパグの全体的な安全性プロファイルに変更はなかった。

### 2.5.5.7 安全性の結論

以上、日本人の慢性 ITP 患者を対象とした 307 試験のコア期及び継続期を通して、アバトロンボパグは安全で、忍容性は良好であった。307 試験の投与後 1 年までのコア期及び継続期の長期投与データ及びアバトロンボパグの完了した海外 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）から得られた安全性データは、過去の治療に対する効果が不十分であった慢性 ITP 患者に長期投与したとき、アバトロンボパグは安全で、忍容性は良好であることを示している。全体として、ITP を有する被験者を対象として、曝露期間で補正したアバトロンボパグの安全性プロファイルは概ねプラセボと同様であった。日本人の慢性 ITP 患者にアバトロンボパグを投与したときの安全性プロファイルは外国人の安全性プロファイルと一貫していた。また、日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

## 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

### 2.5.6.1 対象疾患

#### 2.5.6.1.1 疾患又は状態

ITP は血小板減少症の最も一般的な原因であり、免疫系が誤って患者自身の血小板に対する抗体を産生し、抗体が結合することで血小板が標的となり、脾臓が血小板を破壊及び除去することにより発生する重篤な疾患であり、その結果として生じる血小板減少症が、皮下出血及び出血を引き起こす。血小板数が $100 \times 10^9$/L 未満の血小板の単独減少が、ITP の診断の最も重要な基準である（Cines, 2002）。この疾患は、抗血小板自己抗体による血小板破壊の亢進及び抗体媒介性の巨核球の損傷によると思われる血小板産生の低下を特徴とする（Stasi, 2011）。ITP 患者の巨核球では、成熟障害（倍数性の低下及び顆粒の減少）及び血小板放出の異常も認められる（Zufferey, 2017）。

成人では一次性 ITP（後天性）が患者の 80%を占めており、残りの 20%は二次性 ITP（遺伝性又は後天性素因による疾患が原因）である。日本では、ITP の発症率は 10 万人あたり年間 2.16 人と推定されており（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版）、ITP の有病率に日本と海外で差はない。日本では、ITP は、厚生労働省により指定難病の一つ（指定難病 63）に指定されている。

症状が重症化又は慢性化することが多いため、ほとんどの成人の ITP 患者では、最終的に治療が必要となる。治療には、以下に示すように血小板数を増加させる多数のアプローチがあるが、慢性 ITP は治療による完治が難しく、治療後に再発を繰り返すような経過をたどることが多い。

#### 2.5.6.1.2 現在の治療法

慢性 ITP の臨床的な治療目標は、血小板数を増加させ、患者が出血リスクを管理しながら比較的普通の活動的な生活を送れるようにすることであり、血小板数を正常化させることではない。日本の成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版でも、ファーストライン治療である副腎皮質ステロイドによる治療効果が得られない患者、あるいは合併症や忍容性に問題がある等の副腎皮質ステロイド不耐容の患者に対するセカンドライン治療として、リツキシマブ投与及び脾臓摘出とともに、TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ及びロミプロスチム）の投与を推奨している。また、セカンドライン治療の選択は、米国と同様に、患者の状態や生活スタイルに合わせて個別に判断することとしている。TPO 受容体作動薬は、奏効率が高く、副作用が軽度であるなどの特徴がある。また、新規作用機序を有する経口投与可能な脾臓チロシンキナーゼ阻害剤（ホスタマチニブ）が 2022 年 12 月に、抗 FcRn 抗体フラグメント製剤エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）の点滴静注製剤が 2024 年 3 月に承認され、副腎皮質ステロイドなどの既存の治療法では治療効果が得られない慢性 ITP 患者の新たな治療選択肢となっている。

日本では TPO 受容体作動薬としてエルトロンボパグ及びロミプロスチムが承認されており、ガイドラインでも推奨されているが、エルトロンボパグには肝毒性の懸念や食事や乳製品の影響があるため服用のタイミングが容易ではなく、マグネシウムなどの多価陽イオンとの併用注意であること（成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版）、ロミプロスチムは注射剤であり利便性に課題がある。新規作用機序の薬剤でも、ホスタマチニブは 1 日 2 回投与、エフガルチギモド アルファ（遺伝子組換え）は点滴静注製剤であり、利便性に課題が残るなど依然としてアンメットメディカルニーズは存在している。

### 2.5.6.2 ベネフィット

アバトロンボパグは、慢性 ITP に対して有効な治療薬である。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムでは、主要な有効性データ及び補助的な有効性データは慢性 ITP 患者を対象とした評価資料の国内 307 試験及び参考資料の海外 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）から収集されており、試験には合計 181 例の被験者が登録され、そのうち 147 例がアバトロンボパグの投与を受けた。

国内第 3 相試験（307 試験）では、慢性 ITP 患者 19 例を対象に、多施設共同・非盲検試験を実施した。開始用量として本剤 20 mg を 1 日 1 回食後に投与し、2 週間ごとに血小板数に応じて用量調節を行い、コア期では 26 週間投与することとした。また、継続期に移行した 15 例に本剤を継続投与し、投与後 1 年以上評価することとした。

有効性の主要評価項目は、26 週間の投与期間中に、救援療法を行わずに血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数とした。血小板反応≧$50 \times 10^9$/L の累積週数の平均値（95% CI）は 13.47（9.13～17.80）週であり、95% CI の下限が事前に規定した閾値である 8.02 週を上回り、主要評価項目を達成した。また、重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率も 63.2%と臨床的に意味のある結果が得られ、その他の副次評価項目の結果も一貫していた。

海外第 3 相試験（302 試験）からも ITP の適応を裏付ける有効性データが得られ、主要評価項目及び第 1 の重要な副次評価項目をともに達成した。アバトロンボパグの投与により、血小板反応がみられた累積週数（すなわち、6 ヵ月間の治療期間中、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった週数）の中央値に、プラセボと比較して、臨床的に意味のある、統計学的に有意な増加が認められた（アバトロンボパグ：12.4 週、プラセボ：0 週、$P < 0.0001$）。また、Day 8 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上を達成した被験者の割合においても、アバトロンボパグがプラセボより優れていることが示され（それぞれ 65.6%及び 0.0%、$P < 0.0001$）、慢性 ITP 患者集団におけるアバトロンボパグの有効性がさらに支持された。

302 試験で用いられたアバトロンボパグの長期投与レジメン［2G 製剤の経口投与を、推奨用量 20 mg/日から開始し、個々の被験者ごとに用量調節を行う（5～40 mg）］により、血小板数が早期（Day 5）に増加する作用が認められた。重要なことに、大部分の血小板数が 6 ヵ月の治療期間にわたって目標範囲内に維持された。さらに、最後の 8 週間に持続血小板反応率（血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上が 6 週間以上）が認められたアバトロンボパグ群の被験者の割合

は、プラセボ群と比較して有意に高かった（34.4%及び 0.0%、P = 0.0090）。また、302 試験では、併用する ITP 治療薬の使用をベースラインから減量した被験者の割合がアバトロンボパグ群で高かったが、ベースラインで ITP 治療薬を併用していた被験者が少なかったため、統計学的な有意差には至らなかった。

アバトロンボパグの有効性はさらに ITP 患者を対象とした 3 試験（305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）で収集された補助的な有効性データからも支持される。第 3 相の 305 試験は被験者の募集が難しいことから早期に中止されたが、本試験ではアバトロンボパグ投与により 6 ヵ月の治療期間にわたって血小板数が増加し、概ね目標範囲に維持され、その数値はエルトロンボパグ群と同程度か又はそれ以上であったことを示す有用なデータが得られた。第 2 相の CL-003 試験では、主要評価項目である Day 28 のレスポンダーの割合が、アバトロンボパグ群ではプラセボ群と比較して統計学的に有意な増加が認められた（それぞれ 80.0%及び 0.0%、P = 0.0036）。延長試験の CL-004 試験では、CL-003 試験から移行した被験者に対して、さらに 6 ヵ月間アバトロンボパグの長期投与を継続し、用量調節（2.5～40 mg）を行うことで、治療期間全体を通して血小板数を目標値である $50 \times 10^9$/L 以上に維持することができることを再度示した。このことから、慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験での開始用量を 20 mg に選択すること、及び用量調節の必要性についても支持された。

アバトロンボパグの臨床開発プログラムのこれら 5 つの臨床試験から得られた主要及び補助的な有効性データを総合すると、対象となる ITP 患者集団において血小板数の持続的増加をもたらすアバトロンボパグの一貫した良好な治療効果が確認された。さらに血小板数の増加は Day 5 から認められ始め、Day 8 には 60%以上の患者で血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上に達した（307 試験、302 試験）ことから、本剤による治療開始後、早期から血小板数の増加が期待できる。

アバトロンボパグは、既存の薬剤で課題であった服用方法を改善した薬剤であり、食事の影響が少なく、1 日 1 回投与で ITP に治療効果をもたらす薬剤である。また、表 2.5-2 及び表 2.5-3 に示した血小板数に基づく用量調節により、$50～200 \times 10^9$/L の範囲に血小板数を維持することが可能であり、週 1 回の投与で治療効果を得られる患者も認められている。

### 2.5.6.3 リスク

アバトロンボパグの臨床開発プログラムで得られた安全性データは、慢性 ITP 患者の血小板減少症の治療におけるアバトロンボパグ投与が安全で、概ね良好な忍容性を示し、臨床的に重要な肝毒性、胃萎縮イベント、血栓・塞栓イベント及び出血イベントの発現割合の増加を示唆するデータがいずれも認められないことを示した。慢性 ITP の治療でのアバトロンボパグの安全性を裏付ける主要な安全性データは、ITP 患者を対象とした日本で実施された 307 試験の安全性解析及び海外で実施された 4 試験を統合した安全性データ（Group 4）の安全性解析対象集団から得られている。307 試験の安全性解析では、日本人被験者 19 例が登録され、19 例全例にアバトロンボパクが投与された。海外で実施された 4 試験には第 3 相試験 2 試験（302 試験及び 305 試験）及び第 2 相試験 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）が含まれ、これら

の試験から得られた統合安全性データの統合解析では、対象となる 161 例の被験者のうち、128 例にアバトロンボパグが投与された。

307 試験からは日本人被験者でのアバトロンボパグの安全性プロファイルが得られたが、これらは、概ね海外で実施された ITP 患者を対象とした臨床試験と一貫していた。

307 試験でのアバトロンボパグへの平均曝露期間（標準偏差）は 61.93（29.83）週であり、被験者の 78.9%（15/19 例）が 26 週間以上、78.9%（15/19 例）が 32 週間以上、73.7%（14/19 例）が 52 週以上治療を受けた。307 試験のコア期での有害事象の発現割合は 94.7%（18/19 例）であり、主な有害事象は COVID-19 及び上気道感染（各 15.8%）、並びに上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹（各 10.5%）であった。コア期及び継続期では、19 例全例（100%）が有害事象を発現した。主な有害事象は COVID-19（21.1%）、不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染（各 15.8%）、並びに脱毛症、背部痛、便秘、コロナウイルス感染、歯肉炎、頭痛、椎間板突出、倦怠感、悪心、変形性関節症、発熱及び蕁麻疹（各 10.5%）であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象の発現割合は他の臨床試験と同様であった。臨床的に重要な肝毒性、胃萎縮イベント、又は血栓・塞栓イベントや出血イベントの発現率割合の増加を示唆するデータは認められず、新たな又は予期せぬ安全性シグナルも同定されなかった。

Group 4 でのアバトロンボパグへの平均曝露期間（標準偏差）は 206.4（135.57）日であり、被験者の 63.3%（81/128 例）が 180 日以上治療を受けた。Group 4 のアバトロンボパグ群の曝露期間の中央値は、プラセボと比較して 5 倍であり、エルトロンボパグの 4.3 倍であった。Group 4 での有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群がプラセボ群より高かったが、アバトロンボパグ長期投与の曝露期間で調整した安全性プロファイルは、有害事象の発現頻度、重症度及び種類に関してプラセボ群と比較して概ね同程度であることが示された。慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験を通して、アバトロンボパグ群で臨床的に重要な肝毒性、胃萎縮イベント、血栓・塞栓イベント及び出血イベントの発現割合の増加を示唆するデータはいずれも認められず、新たな又は予期せぬ安全性シグナルも同定されなかった。アバトロンボパグは、血小板数を目標レベルまで増加させるという意図した治療効果以外には、有害事象、重篤な有害事象、Grade 3 又は 4 の有害事象、注目すべき有害事象（予測された血小板減少症の再発以外）の発現割合と種類、あるいは血液学的検査、生化学的検査、肝機能検査、胃バイオマーカー又は心電図のパラメータにおける臨床的に意味のある変化は認められなかった。主な有害事象は、頭痛、疲労及び挫傷であり、概ね軽度で回復した。

以上から、307 試験の安全性の結果は、302 試験を含めた Group 4 の結果と同様であり、アバトロンボパグの臨床開発プログラムでの ITP 患者を対象とした臨床試験 5 試験から得られた主要な安全性データ及び補助的な安全性データを総合すると、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの長期投与は安全かつ忍容性が良好であることが示された。予期せぬイベント又は安全性シグナルは同定されず、曝露期間で調整したアバトロンボパグの安全性プロファイルはプラセボ群と概ね同程度であった。

### 2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

慢性 ITP は血小板減少症の最も一般的な原因であり、胃腸出血や頭蓋内出血など、重度で死に至る可能性のある皮下出血及び出血を伴う。この疾患は、抗血小板抗体による血小板破壊の亢進及び血小板産生の低下の両方を特徴とする（Lambert, 2017）。成人では通常、慢性で治療抵抗性であり、複数回の再発などの疾患経過をたどる。慢性 ITP 患者の治療目標は、血小板数を増加させ、患者が出血リスクを管理しながら比較的正常で活動的な生活を送れるようにすることである。しかし、通常のファーストライン治療では有効性にばらつきがあり、一過性のもので、毒性も強く、治療を中止すると再発することが一般的である。

アバトロンボパグは、過去の治療にて十分な効果が得られない慢性 ITP 患者に対する経口治療薬として開発された。臨床開発プログラムにおけるアバトロンボパグへの曝露では、307 試験での平均曝露期間（標準偏差）は 61.93（29.83）週であり、海外の臨床試験での平均曝露期間（標準偏差）は 206.4（135.57）日であった。307 試験で 26 週間以上投与を受けた被験者は 78.9%（15/19 例）、32 週間以上投与を受けた被験者は 78.9%（15/19 例）、52 週間以上投与を受けた被験者は 73.7%（14/19 例）であり、海外の臨床試験で 180 日間以上投与を受けた被験者は 63.3%（81/128 例）（表 2.7.4-32）であった。

307 試験（19 例）及び Group 4（161 例）から得られた 180 例（そのうち 147 例がアバトロンボパグの投与を受けた）の安全性データは、アバトロンボパグの曝露期間で調整した安全性プロファイルがプラセボ群と概ね同程度であることを示しており、報告された有害事象の発現頻度、重症度及び種類が、慢性 ITP 患者で予測されるものと一致していた。新たな又は予期せぬ安全性シグナルは同定されなかった。この安全性プロファイルはさらに、本剤の「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」に対する初回申請時の臨床的安全性の概要の安全性データからも支持されている。

慢性 ITP 患者を対象とした有効性の主要データは国内第 3 相試験の 307 試験から得られており、本試験では主要評価項目である血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数の平均値（95% CI）は 13.47（9.13～17.80）週であり、95% CI の下限が事前に規定した閾値である 8.02 週を上回り、主要評価項目を達成した。また、重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率も 63.2%と臨床的に意味のある結果が得られ、その他の副次評価項目の結果も一貫していた。

また海外第 3 相試験の 302 試験では、主要評価項目及び第 1 の重要な副次評価項目をともに達成し、申請する ITP の適応を裏付ける有効性データが得られた。アバトロンボパグは、主要評価項目の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数において、プラセボと比較して臨床的に意味のある統計学的に有意な増加を示した（中央値はアバトロンボパグ群：12.4 週、プラセボ群：0 週、$P < 0.0001$）。重要な副次評価項目の Day 8 に血小板反応がみられたアバトロンボパグ群の被験者の割合が有意に高く（$P < 0.0001$）、試験内での有効性成績の一貫性が示された。レスポンダーは 6 ヵ月の治療期間にわたるアバトロンボパグの長期投与によって血小板数を目標範囲に維持していた。

慢性 ITP 患者を対象とした他の 3 つの試験から得られた補助的な有効性データでも、血小板数が増加し、目標範囲に維持されていることから、アバトロンボパグの一貫した良好な治療効果が確認され、アバトロンボパグの推奨用量設定の指針となる用量依存的な効果も示された。

以上より、アバトロンボパグの臨床開発プログラムでの安全性データ及び有効性データはともに、予定する適応症である「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」に対するアバトロンボパグの良好なベネフィット・リスクプロファイルを強く支持している。

## 2.5.7 参考文献

Al-Samkari H, Kuter, DJ. An alternative intermittent eltrombopag dosing protocol for treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Clin Pharmacol. 2018; 84(11): 2673-2677.

Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, Psaila B, Kovaleva L, Meddeb B, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2007; 357: 2237-2247.

Cines DB, Blanchette VS. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2002; 346(13): 995-1008.

Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. Blood. 1999; 94: 909-913.

Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. Eur J Haematol. 2008; 80(s69): 3-8.

Imbach P, Crowther M. Thrombopoietin-Receptor Agonists for Primary Immune Thrombocytopenia. N Engl J Med. 2011; 365: 734-741.

Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Blood. 2007; 109: 4739-4741.

Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008; 371: 395-403.

Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, Macik BG, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. N Engl J Med. 2010; 363: 1889-1899.

Lambert MP, Gernshiemer TP. Clinical Updates in Adult Immune Thrombocytopenia (ITP). Blood. 2017; 129(21): 2829-2835.

Louwes H, Lathori OAZ, Vellenga E, de Wolf JTM. Platelet Kinetic Studies in Patients with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. The American Journal of Medicine. 1999; 106:430-434.

Michel M. Immune thrombocytopenia purpura: epidemiology and implications for patients. Eur J Haematol. 2009: 82 (Supp 71): 3-7.

Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. Am J Hematol. 2011; 86: 980-984.

Moustafa I, Badawy MEA, Fetouh SM. Eltrombopag-Induced Myelofibrosis in Patients with Adult Immune Thrombocytopenia: Scoping Review. EMJ Hematol. 2019; 7(1): 69-79.

Perera M, Garrido T. Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. Hematology. 2017; 22(1): 41-53.

Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019; 3(22): 3780-3817.

Stasi R. Pathophysiology and therapeutic options in primary immune thrombocytopenia. Blood Transfus. 2011; 9(3): 262-273.

Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017; 130(23): 2527-2536.

Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). J. Clin. Med. 2017; 6(2): 16.

成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版
厚生労働省難治性疾患政策研究事業　血液凝固異常症等に関する研究班
「ITP 治療の参照ガイド」作成委員会