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）

2.7 臨床概要
2.7.3 臨床的有効性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧....6
2.7.3　臨床的有効性の概要....7
2.7.3.1　背景及び概観....7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約....14
2.7.3.2.1　個々の試験デザインの概要....14
2.7.3.2.1.1　国内 307 試験....14
2.7.3.2.1.2　海外 302 試験....20
2.7.3.2.1.3　海外 305 試験....29
2.7.3.2.1.4　海外 CL-003 試験....35
2.7.3.2.1.5　海外 CL-004 試験....40
2.7.3.2.2　個々の試験結果の概要....46
2.7.3.2.2.1　国内 307 試験....46
2.7.3.2.2.2　海外 302 試験....57
2.7.3.2.2.3　海外 305 試験....72
2.7.3.2.2.4　海外 CL-003 試験....80
2.7.3.2.2.5　海外 CL-004 試験....95
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析....106
2.7.3.3.1　免疫性血小板減少症患者を対象とした試験の対象集団の比較....106
2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性....106
2.7.3.3.1.2　治験薬の曝露....108
2.7.3.3.2　慢性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....108
2.7.3.3.2.1　血小板反応の累積週数（試験間比較）....108
2.7.3.3.2.2　評価時点別の血小板反応（試験間比較）....109
2.7.3.3.3　部分集団での結果の比較....113
2.7.3.3.3.1　国内 307 試験....113
2.7.3.3.3.2　海外 302 試験....113
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....113
2.7.3.4.1　母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析....113
2.7.3.4.2　アバトロンボパグの薬理作用に対する内因性及び外因性要因の影響....114
2.7.3.4.2.1　年齢、性別及び体重....114
2.7.3.4.2.2　人種....114
2.7.3.4.2.3　薬物相互作用....114
2.7.3.4.2.4　高齢者....115
2.7.3.4.3　推奨用法・用量....115
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性....118
2.7.3.6　付録....120

表目次

表 2.7.3-1　本申請で有効性の評価に用いた臨床試験及び評価例数.....9
表 2.7.3-2　アバトロンボパグの用量調節レベル（307 試験）.....15
表 2.7.3-3　アバトロンボパグの用量調節方法（コア期及び継続期、307 試験）.....16
表 2.7.3-4　アバトロンボパグの用量調節ガイドライン（コア期及び継続期、302 試験）.....23
表 2.7.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS、コア期（307 試験）.....47
表 2.7.3-6　累積的な曝露の程度－FAS、コア期（307 試験）.....49
表 2.7.3-7　累積的な曝露の程度－FAS、コア期及び継続期（307 試験）.....49
表 2.7.3-8　血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（307 試験）.....50
表 2.7.3-9　Day 8 の血小板数の反応の要約（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（307 試験）.....50
表 2.7.3-10　26 週間の投与期間中の血小板数の持続的反応の要約－FAS、コア期（307 試験）.....51
表 2.7.3-11　コア期の投与期間中の出血イベントの要約－FAS、コア期（307 試験）.....53
表 2.7.3-12　継続期の投与期間中の出血イベントの要約－FAS、継続期（307 試験）.....53
表 2.7.3-13　コア期の投与期間中の連続した血小板反応の最長持続期間－FAS、コア期（307 試験）.....54
表 2.7.3-14　コア期の投与期間中の救援療法の要約－FAS、コア期（307 試験）.....54
表 2.7.3-15　継続期の投与期間中の救援療法の要約－FAS、継続期（307 試験）.....55
表 2.7.3-16　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使用中止した被験者の要約－FAS、コア期（307 試験）.....55
表 2.7.3-17　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－FAS、コア期（307 試験）.....56
表 2.7.3-18　人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS、コア期（302 試験）.....60
表 2.7.3-19　累積的な曝露の程度－コア期：FAS（302 試験）.....62
表 2.7.3-20　累積的な曝露の程度－コア期及び継続期：FAS（302 試験）.....63
表 2.7.3-21　血小板反応の累積週数（主要評価項目）－FAS、コア期（302 試験）.....64
表 2.7.3-22　Day 8 の血小板数の反応（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験）.....65
表 2.7.3-23　併用する免疫性血小板減少症治療薬の使用のベースラインからの減少（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験）.....67
表 2.7.3-24　持続血小板反応率－FAS、コア期（302 試験）.....68
表 2.7.3-25　6 ヵ月間の投与期間中の出血イベントの要約－FAS、コア期（302 試験）.....70
表 2.7.3-26　6 ヵ月間の投与期間中の救援療法の要約－FAS、コア期（302 試験）.....71
表 2.7.3-27　人口統計学的及び他の基準値の特性－安全性解析対象集団、コア期（305 試験）.....74
表 2.7.3-28　累積的な曝露の程度－コア期：安全性解析対象集団（305 試験）.....76
表 2.7.3-29　累積的な曝露の程度－コア期及び継続期：安全性解析対象集団（305 試験）.....77

表 2.7.3-30　出血イベントの要約－コア期の FAS（305 試験）.....79
表 2.7.3-31　出血イベントの要約－継続期の mFAS（305 試験）.....79
表 2.7.3-32　人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS（CL-003 試験）.....82
表 2.7.3-33　曝露の程度－FAS（CL-003 試験）.....83
表 2.7.3-34　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....84
表 2.7.3-35　ベースラインから Day 28 までの血小板数（× 10^9/L）の変化（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....87
表 2.7.3-36　評価時点別の血小板数が 50 × 10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....89
表 2.7.3-37　評価時点別の血小板数が 100 × 10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....91
表 2.7.3-38　評価時点別の血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....93
表 2.7.3-39　評価時点別のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....94
表 2.7.3-40　CL-003 試験の反応の状況別の人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS（CL-004 試験）.....97
表 2.7.3-41　曝露の程度－FAS（CL-003 試験及び CL-004 試験を統合した期間）.....98
表 2.7.3-42　CL-003 試験の反応状況別に Observed Case 法で解析した規定の解析時点の血小板数の中央値－FAS（CL-004 試験）.....99
表 2.7.3-43　CL-003 試験の反応状況別及び規定の治験来院別の血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成又は維持した被験者の割合（Observed Case 法）－FAS（CL-004 試験）.....102
表 2.7.3-44　アバトロンボパグの増量の状況－FAS（CL-004 試験）.....104
表 2.7.3-45　副腎皮質ステロイドを服用していた被験者における併用する副腎皮質ステロイドの使用状況の変化、Observed Case 法－FAS（CL-004 試験）.....105
表 2.7.3-46　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（試験間比較）.....107
表 2.7.3-47　血小板反応の累積週数（試験間比較）.....109
表 2.7.3-48　Day 8 の血小板反応（50 × 10^9/L 以上及び 100 × 10^9/L 以上）（試験間比較）.....110
表 2.7.3-49　Day 28 の血小板反応（50 × 10^9/L 以上及び 100 × 10^9/L 以上）（試験間比較）.....111
表 2.7.3-50　Week 24 の血小板反応（50 × 10^9/L 以上及び 100 × 10^9/L 以上）（試験間比較）.112
表 2.7.3-51　アバトロンボパグの推奨用量調節方法.....117
表 2.7.3-52　アバトロンボパグの用量レベル.....117
表 2.7.3-53　本申請で有効性の評価に用いた試験の試験デザインの主要な特徴.....120
表 2.7.3-54　本申請で有効性の評価に用いた試験の目的及び有効性評価項目の要約.....124

図目次

図 2.7.3-1　試験デザイン（302 試験）.....22
図 2.7.3-2　試験デザイン（305 試験）.....30
図 2.7.3-3　試験デザイン（CL-003 試験）.....36
図 2.7.3-4　試験デザイン（CL-004 試験）.....41
図 2.7.3-5　被験者の内訳（307 試験）.....46
図 2.7.3-6　コア期の血小板数の中央値（Q1, Q3）の推移－FAS、コア期（307 試験）.....52
図 2.7.3-7　継続期の血小板数の中央値（Q1, Q3）の推移－FAS、継続期（307 試験）.....52
図 2.7.3-8　被験者の内訳（302 試験）.....58
図 2.7.3-9　主要評価項目－血小板反応の累積週数の中央値－FAS、コア期（302 試験）.....64
図 2.7.3-10　有効性副次評価項目－Day 8 の血小板反応率－FAS、コア期（302 試験）.....65
図 2.7.3-11　有効性副次評価項目－併用する免疫性血小板減少症治療薬の使用のベースラインからの減少－FAS、コア期（302 試験）.....66
図 2.7.3-12　探索的評価項目－持続血小板反応率－FAS、コア期（302 試験）.....68
図 2.7.3-13　血小板数の中央値の推移－FAS、コア期（302 試験）.....69
図 2.7.3-14　被験者の内訳（305 試験）.....73
図 2.7.3-15　治験実施医療機関で測定した血小板数の中央値の推移、コア期の 6 ヵ月間の投与期間：FAS（305 試験）.....78
図 2.7.3-16　被験者の内訳（CL-003 試験）.....81
図 2.7.3-17　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....84
図 2.7.3-18　評価時点別及び投与群別の血小板数の中央値（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....86
図 2.7.3-19　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）.....87
図 2.7.3-20　Day 28 の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....88
図 2.7.3-21　Day 28 に血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....90
図 2.7.3-22　ベースラインから Day 28 に血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）.....92
図 2.7.3-23　被験者の内訳（CL-004 試験）.....96
図 2.7.3-24　血小板数の中央値の推移（Observed Case 法）、全ての被験者を統合した結果－FAS（CL-004 試験）.....100

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
BMI	body mass index	－
CI	confidence interval	信頼区間
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
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
CTP	Child-Turcotte-Pugh	－
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
HCV	hepatitis C Virus	C 型肝炎ウイルス
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
INR	international normalized ratio	国際標準比
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）
IWG	International Working Group	－
LOCF	last observation carried forward	－
mFAS	modified full analysis set	改変最大の解析対象集団
NONMEM	Nonlinear mixed effects model	非線形混合効果モデル
OC	observed case	－
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
P-gp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PPS	per protocol analysis set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QTc	QT interval corrected for heart rate	心拍数補正 QT
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
V/F1	apparent volume of distribution	見かけの分布容積
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.3　臨床的有効性の概要

本臨床的有効性の概要では、過去の治療にて十分な効果が得られない成人の持続性及び慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）患者に対するアバトロンボパグマレイン酸塩（以下、アバトロンボパグ）による血小板減少症の治療を裏付ける臨床的有効性データの概要を示す。待機的処置を予定している血小板減少症を伴う慢性肝疾患及びその他の疾患の成人患者を対象としたアバトロンボパグの有効性を裏付けるデータは、「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、CLD の初回申請）の CTD モジュール 2.7.3 に示した。

2.7.3.1　背景及び概観

アバトロンボパグは、経口投与可能な非ペプチド低分子のトロンボポエチン（TPO）受容体作動薬であり、複数の患者集団に対する血小板数の増加作用が示されている。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における血小板減少症」に対する治療薬として、最初に米国（2018 年 5 月）、続いて欧州（2019 年 6 月）で承認され、日本でも 2023 年 3 月に「ドプテレット®錠 20 mg」として「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・効果が承認されている。予定する適応症とした「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」の治療でも、米国（2019 年 6 月）、続いて欧州（2021 年 1 月）で「過去の治療にて十分な効果が得られない成人患者における血小板減少症」の治療の効能・効果が承認されている。

慢性 ITP の治療として、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、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ような経過をたどることが多い。ITP の病態及び現在承認されている治療法の詳細については、2.5.1 項を参照のこと。

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 2.7.3-1 に示す。

持続性及び慢性 ITP の適応症のための臨床開発中に 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）では市販製剤である第 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 相試験と同じ市販製剤である 2G 錠剤を使用したが、海外第 3 相試験とは異なり実際に海外で市販され、国内で市販予定の 20 mg 錠のみを使用した（詳細についてはモジュール 2.7.1 参照）。

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 2.7.3-1　本申請で有効性の評価に用いた臨床試験及び評価例数

<table>
<tr><td>対象</td><td colspan="5">外国人</td><td>日本人</td></tr>
<tr><td>試験番号</td><td>501-CL-003
（CL-003試験）</td><td>501-CL-004
（CL-004試験）</td><td>E5501-G000-302
（302試験）</td><td>E5501-G000-305
（305試験）</td><td>AVA-ITP-307
（307試験）</td></tr>
<tr><td>添付資料番号</td><td>5.3.5.1.1（参考資料）</td><td>5.3.5.1.2（参考資料）</td><td>5.3.5.1.3（参考資料）</td><td>5.3.5.1.4（参考資料）</td><td>5.3.5.2.1（評価資料）</td></tr>
<tr><td>試験相</td><td>第2相試験</td><td>第2相試験（延長試験）</td><td>第3相試験</td><td>第3相試験</td><td>第3相試験</td></tr>
<tr><td>進行状況</td><td>完了</td><td>完了</td><td>完了</td><td>早期中止
（組入れ困難のため）</td><td>進行中
（投与後1年まで完了）</td></tr>
<tr><td>被験者</td><td>慢性ITP患者</td><td>慢性ITP患者</td><td>慢性ITP患者
（標準治療併用）</td><td>慢性ITP患者</td><td>慢性ITP患者
（標準治療併用）</td></tr>
<tr><td>試験デザイン</td><td>ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定</td><td>CL-003の延長試験</td><td>ランダム化、二重盲検、プラセボ対照</td><td>ランダム化、二重盲検、実薬対照</td><td>非盲検</td></tr>
<tr><td>投与経路</td><td colspan="5">経口投与</td></tr>
<tr><td>製剤</td><td colspan="2">第1世代（1G）錠剤</td><td colspan="3">第2世代（2G）錠剤</td></tr>
<tr><td>錠剤含量</td><td colspan="2">2.5、5、10及び20 mg</td><td colspan="2">5、10及び20 mg</td><td>20 mg</td></tr>
<tr><td rowspan="2">用法・用量</td><td rowspan="2">アバトロンボパグ群
2.5、5、10、20 mg 1日1回、28日間
又は
プラセボ群
1日1回、28日間</td><td>レスポンダー：
二重盲検下でCL-003試験と同様の投与を継続
アバトロンボパグ 2.5、5、10、20 mg</td><td rowspan="2">アバトロンボパグ群
開始用量：20 mg 1日1回
用量調節：最小用量5 mg 1日1回～最大用量 40 mg 1日1回
又は
プラセボ群
1日1回</td><td rowspan="2">アバトロンボパグ群
開始用量：20 mg 1日1回
用量調節：最小用量5 mg 1日1回～最大用量 40 mg 1日1回
又は
エルトロンボパグ群
開始用量：50 mg 1日1回
用量調節：最小用量25 mg 1日1回～最大用量75 mg 1日1回</td><td rowspan="2">アバトロンボパグ群：
開始用量：20 mg 1日1回
用量調節：最小用量20 mg 週1回～最大用量 40 mg 1日1回</td></tr>
<tr><td>ノンレスポンダー：
非盲検下でアバトロンボパグ10 mg 1日1回投与を開始</td></tr>
<tr><td rowspan="2">被験者数</td><td rowspan="2">N=64
アバトロンボパグ群 ：n=59
プラセボ群：n=5</td><td rowspan="2">N=53
レスポンダー：n=25
ノンレスポンダー： n=28</td><td>コア期 N=49
アバトロンボパグ群：n=32
プラセボ群：n=17</td><td>コア期 N=24
アバトロンボパグ群：n=13
エルトロンボパグ群：n=11</td><td>コア期 N=19
アバトロンボパグ群：n=19</td></tr>
<tr><td>継続期 N=39
アバトロンボパグ群：n=39</td><td>継続期 N=6
アバトロンボパグ群：n=6</td><td>継続期 N=15
アバトロンボパグ群：n=15</td></tr>
</table>

対象	外国人				日本人
試験番号	501-CL-003 （CL-003試験）	501-CL-004 （CL-004試験）	E5501-G000-302 （302試験）	E5501-G000-305 （305試験）	AVA-ITP-307 （307試験）
添付資料番号	5.3.5.1.1（参考資料）	5.3.5.1.2（参考資料）	5.3.5.1.3（参考資料）	5.3.5.1.4（参考資料）	5.3.5.2.1（評価資料）
試験相	第2相試験	第2相試験（延長試験）	第3相試験	第3相試験	第3相試験
アバトロンボパグ投与被験者数	アバトロンボパグ：1日1回、28日間 アバトロンボパグ2.5 mg：n=15 アバトロンボパグ5 mg：n=15 アバトロンボパグ10 mg：n=14 アバトロンボパグ20 mg：n=15	レスポンダー： アバトロンボパグ 2.5 mg：n=2 アバトロンボパグ5 mg：n=6 アバトロンボパグ 10 mg：n=7 アバトロンボパグ 20 mg：n=10 ノンレスポンダー： アバトロンボパグ 開始用量10 mg：n=28	アバトロンボパグ20 mg 1日1回投与開始後用量調節 コア期：n=32 継続期：n=15* *コア期にプラセボ群であった15例に継続期でアバトロンボパグを投与した。	アバトロンボパグ20 mg 1日1回投与開始後用量調節 コア期：n=13 継続期：n=5* *コア期にエルトロンボパグ群であった5例に継続期でアバトロンボパグを投与した。	アバトロンボパグ20 mg 1日1回投与開始後用量調節 コア期：n=19
有効性解析対象集団	アバトロンボパグのFAS（CL-003及び 004）：n=64* プラセボのFAS：n=5		アバトロンボパグのFAS（コア期＋継続期）：n=47** プラセボのFAS：n=17	アバトロンボパグのFAS（コア期＋継続期）：n=18** エルトロンボパグのFAS：n=11	アバトロンボパグのFAS（コア期＋継続期）：n=19
	*以下の被験者が含まれた： -CL-003試験にアバトロンボパグ群であった59例のうち53例にCL-004試験でアバトロンボパグを投与した。 -CL-003試験にプラセボ群であった5例にCL-004試験でアバトロンボパグを投与した。		**以下の被験者が含まれた： -コア期にアバトロンボパグ群であった32例 -コア期にプラセボ群で継続期にアバトロンボパグを投与した15例	**以下の被験者が含まれた： -コア期にアバトロンボパグ群であった13例 -コア期にエルトロンボパグ群で継続期にアバトロンボパグを投与した5例	—
	外国人被験者（FAS）：N=162 アバトロンボパグ群：n=129、エルトロンボパグ群：n=11、プラセボ群：n=22				日本人被験者（FAS）：N=19 アバトロンボパグ群：n=19

対象	外国人				日本人
試験番号	501-CL-003 （CL-003試験）	501-CL-004 （CL-004試験）	E5501-G000-302 （302試験）	E5501-G000-305 （305試験）	AVA-ITP-307 （307試験）
添付資料番号	5.3.5.1.1（参考資料）	5.3.5.1.2（参考資料）	5.3.5.1.3（参考資料）	5.3.5.1.4（参考資料）	5.3.5.2.1（評価資料）
試験相	第2相試験	第2相試験（延長試験）	第3相試験	第3相試験	第3相試験
主要有効性評価項目[a]	• Day 28 のレスポンダー割合	—	• 血小板反応の累積週数	—[b]	• 血小板反応の累積週数
重要な副次有効性評価項目[a]	• 各時点の血小板数測定値及び Day 1 からの変化量 • 血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合 • 血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合 • 各 Visit の血小板数が Day 1 の 2 倍となった被験者の割合	—	• Day 8 の血小板反応率 • ベースライン以降に併用する ITP 治療の使用を減量した被験者の割合	—[b]	• Day 8 の血小板反応率

ITP = 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）、FAS = 最大の解析対象集団

a.　定義については 2.7.3.2.1 項を参照のこと。

b.　早期中止となったため、事前に計画した主要評価項目及び副次評価項目としての解析を実施しなかった。

Source: Study CL-003 CSR, Study CL-004 CSR, Study 302 CSR, Study 305 CSR, Study 307 CSR, and Study 307 CSR 1-year data addendum.

本申請で評価資料とした国内 307 試験の実施に先立ち、海外 4 試験の有効性データが得られていた。この 4 試験はいずれも外国人慢性 ITP 患者を対象としており、様々な製剤、デザイン、方法が用いられた。本概要では、完了した第 2 相試験である CL-003 試験（ランダム割付け：64 例、アバトロンボパグの FAS：59 例）及びその延長試験の CL-004 試験（登録：53 例、アバトロンボパグの FAS：53 例）の 2 試験、完了した第 3 相試験である 302 試験［ランダム割付け：49 例、アバトロンボパグの FAS（コア期及び継続期）：47 例］及び 305 試験［ランダム割付け：24 例、アバトロンボパグの FAS（コア期及び継続期）：18 例］の 4 試験の有効性データを用いて有効性を補助的に評価した。

外国人慢性 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、成人慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグ投与による初期の安全性及び有効性データを評価した。その結果から開始用量 20 mg 及び第 3 相試験の用法・用量の設定が裏付けられ、薬物動態（PK）/薬力学（PD）関係の主要な情報が得られた。CL-003 試験は、慢性 ITP 患者を対象としたプラセボ対照・用量設定試験（固定用量：2.5、5、10 及び 20 mg）であり、28 日間のアバトロンボパグ投与により持続的かつ投与用量に依存して目標とする血小板数を達成していることが示された。CL-004 延長試験では、CL-003 試験の被験者がアバトロンボパグを 6 ヵ月間追加投与可能なデザインとなっていたが、アバトロンボパグを長期投与した場合でも投与期間（6 ヵ月）にわたり血小板数が目標範囲内（$50〜150 \times 10^9$/L）に維持された。

さらに、外国人慢性 ITP 患者を対象とした 302 試験の有効性データにより、過去の治療にて十分な効果が得られない成人慢性 ITP 患者に対してアバトロンボパグを投与したときの有効性が検証された。本試験では、アバトロンボパグが 6 ヵ月間投与されており、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、その後用量調節（5〜40 mg/日）することとした。本試験では、対照としてプラセボ群を設けた。本第 3 相試験の結果から、臨床的に意味のある、プラセボに対して統計学的に有意な改善効果が得られた。また、主要評価項目及び第 1 の重要な副次評価項目を共に達成したことから、試験内での有効性の結果の一貫性が示された。さらに、アバトロンボパグ投与被験者の大多数で、コア期（26 週間）にわたり血小板数が目標範囲内（50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下）に維持された。

302 試験と同様に、外国人慢性 ITP 患者を対象とした 305 試験でもアバトロンボパグを慢性 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、その後用量調節（5〜40 mg/日）することとした。本試験では、実薬対照としてエルトロンボパグ群を設けた。本試験は被験者の組入れが困難であったため早期に終了したが、得られた有効性データの一部から、アバトロンボパグ投与による血小板数の増加が 6 ヵ月間の投与期間にわたり目標範囲内に維持されたことが確認できた。また、アバトロンボパグ群の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、エルトロンボパグ群と比較した血小板数が、概ね同程度又はそれ以上であることが示された。

本申請では、日本人慢性 ITP 患者を対象とした進行中の国内第 3 相試験である 307 試験［登録：19 例、アバトロンボパグの FAS（コア期及び継続期）：19 例］の有効性データを用いて

主要な評価を行った。結果として、過去の治療にて十分な効果が得られない日本人成人慢性ITP 患者に対してアバトロンボパグを投与したときの有効性が示された。本試験では、302 試験及び 305 試験と同様にアバトロンボパグの 2G 製剤を投与しており、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、その後用量調節（20 mg/週～40 mg/日）することとした。特記すべき点として、外国人を対象とした 302 試験及び 305 試験とは異なり、日本人を対象とした本試験では、市販製剤である 20 mg 錠のみを用いて投与可能な 20 又は 40 mg のみを 1 回投与量とし、投与間隔を調節することで用量を調節した。なお、307 試験で用いた用量調節法は、海外で承認された用法・用量及び日本で申請予定の用法・用量と使用する錠剤含量も含め同一である。日本人の慢性 ITP 患者を対象とした本試験でも、主要評価項目及び重要な副次評価項目を共に達成したことから、臨床的に意味のある結果が得られ、試験内での有効性の結果の一貫性が示された。また、アバトロンボパグ投与被験者の大多数で、コア期及び継続期（投与後 12 ヵ月まで）にわたり血小板数が目標範囲内（50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満）に維持された。日本人を対象とした本試験から得られた有効性の結果は、外国人を対象とした 302 試験及び 305 試験の主要な有効性成績とも一貫していた。

以上より、慢性 ITP 患者へのアバトロンボパグ投与により、血小板数の増加、目標範囲内の血小板数維持などの良好な治療効果が示され、予定する効能・効果である「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」に対する有効性が示された。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

本項では、評価資料とした日本人被験者での有効性データ及び参考資料とした外国人被験者での有効性データが得られた各試験について、試験ごとに試験デザイン、主な選択基準及び除外基準、人口統計学的及び他の基準値の特性、被験者の内訳、有効性評価項目及び有効性の結果を要約する。有効性成績の詳細は各試験の治験総括報告書（CSR）に示す。

本剤の有効性は、慢性 ITP を有する日本人患者を対象とした第 3 相・非盲検・非対照試験（307 試験）1 試験で評価した（2.7.3.2.1.1 項及び 2.7.3.2.2.1 項）。外国人患者での有効性は、ITP 患者を対象とした第 3 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照群間比較試験（302 試験）（2.7.3.2.1.2 項及び 2.7.3.2.2.2 項）、第 3 相・ランダム化・二重盲検・実薬対照群間比較試験（305 試験）（2.7.3.2.1.3 項及び 2.7.3.2.2.3 項）、第 2 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・用量設定群間比較試験（CL-003 試験）（2.7.3.2.1.4 項及び 2.7.3.2.2.4 項）及び第 2 相・延長試験（CL-004 試験）（2.7.3.2.1.5 項及び 2.7.3.2.2.5 項）の 4 試験で評価した。

2.7.3.2.1 個々の試験デザインの概要

2.7.3.2.1.1 国内 307 試験

307 試験は、18 歳以上の男女の慢性 ITP 患者を対象にアバトロンボパグの経口投与による有効性及び安全性を検討した第 3 相・多施設共同・非盲検・非対照試験である。適格性要件を全て満たす被験者 19 例がコア期に組み入れられ、アバトロンボパグの経口投与を受けた。アバトロンボパグの開始用量は 1 日 1 回 20 mg であり、被験者ごとにアバトロンボパグを 20 mg 週 1 回から 40 mg1 日 1 回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す被験者は、継続期に移行して用量調節しながらアバトロンボパグを継続投与することが可能であった。

307 試験の主な組入れ基準を表 2.7.3-53 に、試験の主要目的及び有効性評価項目を表 2.7.3-54 に要約する。本項では 307 試験のデザイン、対象集団、有効性評価項目を要約し、有効性の結果は 2.7.3.2.2.1.3 項に示す。他の有効性成績の詳細は 307 試験 CSR 及び 307 試験 CSR 1-year data addendum に記載する。

2.7.3.2.1.1.1 試験デザイン

307 試験は慢性 ITP の男性及び女性被験者を組み入れた国内第 3 相試験であった。ベースラインの血小板数としてスクリーニング時及びベースライン時（Day 1）の平均値を用いて 30×10^9/L 未満を適格とした。2 回の測定は 48 時間以上 2 週間以内の間隔で行い、組入れ前に結果を取得することとした。いずれかの測定で血小板数が 35×10^9/L を超えた被験者は登録しなかった。血小板数の測定間隔が 2 週間の許容範囲を超えた場合は、登録の可否を判断するために血小板数を再測定した。

アバトロンボパグは 20 mg 1 日 1 回から投与を開始し、個々の治験薬に対する反応（血小板数）に応じて用量を調節した。最大用量はアバトロンボパグ 40 mg 1 日 1 回投与であり、最小用量はアバトロンボパグ 20 mg 週 1 回投与であった。用量調節の全体的な目標は、血小板数

を 50×10^9/L 以上かつ 200×10^9/L 未満に維持し、可能であれば併用する ITP 治療薬を減量することであった。

本試験では、出血の評価基準として世界保健機関（WHO）の出血スコアを用いた。WHO 出血スコアでは、「mild bleeding（軽度の失血）」、「gross bleeding（大量の失血）」若しくは「debilitating bleeding（消耗性の失血）」、又は低グレード「Grade 0～2」間でのスコア変化の臨床的意味を定義する明確な基準が提示されていないため、その他の有効性評価項目として本結果を評価した。出血予防の代替マーカーとして血小板数の反応を評価した。

2.7.3.2.1.1.1.1　試験期間のデザイン

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。被験者は血小板数、出血イベント（WHO 出血スコア）及び有害事象データを収集するために、26 週間のコア期間中は 1 又は 2 週間に 1 回の頻度で来院した。

コア期の維持期を完了した被験者で、継続期移行の適格性要件を全て満たし、かつ継続期に移行する意思があり、移行できる被験者は、継続期に移行して日本での承認取得までアバトロンボパグの投与を継続することを可能とした。継続期に移行しない被験者は、コア期の最後に用量漸減期（最長 4 週間）、及び追跡調査期（4 週間）に移行することとした。継続期間中に被験者は月に 1 回の頻度で来院し、安全性及び有効性データを収集した。継続期間中にアバトロンボパグの用量調節が必要な被験者、併用する ITP 治療薬を減量する被験者、又は救援療法を実施する被験者は、週 1 回 3 週間連続して来院することとした。

2.7.3.2.1.1.1.2　選択した投与レジメンの妥当性

307 試験では海外で承認されている用法・用量に基づいて投与レジメンを設定した。血小板数を 50×10^9/L 以上かつ 200×10^9/L 未満に維持することを目標に表 2.7.3-2 及び表 2.7.3-3 に示す用量調節ガイドラインに従って用量調節を行った。全ての被験者が 20 mg 1 日 1 回投与（用量レベル 4）でアバトロンボパグの投与を開始した。

表 2.7.3-2　アバトロンボパグの用量調節レベル（307 試験）

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アバトロンボパグを投与する被験者は、週ごとに一貫した方法で服薬する必要がある。
用量レベル 3：週 3 回の連続していない日（例：月曜日、水曜日、金曜日）
用量レベル 2：週 2 回の連続していない日（例：月曜日、金曜日）

用量レベル 1：各週の同じ曜日（例：月曜日）
Source: Study 307 CSR, Table 2.

表 2.7.3-3 アバトロンボパグの用量調節方法（コア期及び継続期、307 試験）

血小板数（× 10^9/L）	用量調節又は処置
50 未満（アバトロンボパグを 2 週間以上投与後）	• 表 2.7.3-2 の用量レベルを 1 段階ずつ上げる。 • 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。
50 以上 200 未満	• 現在の用量を維持。
200 以上 400 以下	• 表 2.7.3-2 の用量レベルを 1 段階ずつ下げる。 • 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。
400 超	• アバトロンボパグ投与の休薬。 • 血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。 • 血小板数が 150 × 10^9/L 未満の場合は、表 2.7.3-2 の用量レベルを 1 段階下げて投与を再開。
50 未満（アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、4 週間投与後）	• アバトロンボパグの投与中止。
400 超（アバトロンボパグ 20 mg を週 1 回、2 週間投与後）	• アバトロンボパグの投与中止。

Source: Study 307 CSR, Table 3.

2.7.3.2.1.1.1.3 対照の選択の妥当性

本試験は非盲検、検証試験であり、慢性 ITP を有する日本人成人を対象にアバトロンボパグの有効性、安全性及び PK を評価した。海外試験ではプラセボ対照群を設定したが、プラセボ群で血小板反応の累積週数は 0 週であった。この結果は ITP 患者を対象に実施したプラセボを対照群とした試験で一貫しており、307 試験でプラセボ対照群を設定することによって新たな情報が得られることは期待できないと判断されたことより、本試験ではプラセボ対照群は設定しなかった。本試験の結果を主要な海外試験である 302 試験の結果と適切に比較するため、307 試験はプラセボ対照群を含まないことを除き 302 試験と同じ試験デザインを採用した。

2.7.3.2.1.1.1.4 ランダム化及び盲検化

本試験は非盲検・非対照試験であり、ランダム化及び盲検化は行っていない。

2.7.3.2.1.1.2 試験対象集団

2.7.3.2.1.1.2.1 コア期

選択基準

本試験の対象集団は、1 種類以上の前治療を受け、血小板数が 30 × 10^9/L 未満である慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）の成人患者とした。

307 試験の患者は、選択基準を全て満たす場合にコア期に組み入れた。選択基準の詳細な一覧は 307 試験 CSR 9.3.1.1 項に示す。主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男女の患者
- 同意能力がある患者
- 慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）と確定診断され、過去の ITP 治療の効果が不十分と治験担当医師により判断された患者
- 2 回測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L 未満であった患者（いずれの測定値も 35×10^9/L を超えない）。2 回の測定は、48 時間以上及び 2 週間以内の間隔で実施することとした。

除外基準

除外基準は、本試験の評価項目に影響する可能性のあるベースライン因子を有する患者を除外し、患者の安全性を最大限確保できるように設定した。いずれかの除外基準に該当する患者はコア期から除外した。除外基準の詳細な一覧は 307 試験 CSR 9.3.2.1 項に示す。主な除外基準を以下に示す。

- 既知の二次性 ITP 患者［*Helicobacter pylori* 菌感染による ITP、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者、又は全身性エリテマトーデス患者など］
- 既知の遺伝性血小板減少症（MYH-9 異常症など）又は遺伝性血栓性障害（第 V 因子ライデン、アンチトロンビン III 欠乏症など）の患者
- 骨髄異形成症候群の既往のある患者
- 動脈又は静脈の血栓症の既往のある患者
- 重大な心血管疾患の既往歴を有する患者［ニューヨーク心臓協会分類 Grade III/IV のうっ血性心不全、血栓・塞栓イベントのリスク上昇が確認されている不整脈（心房細動など）、狭心症、冠動脈ステント装着、血管形成、及び冠動脈バイパス術など］
- 肝硬変、門脈圧亢進症、及び慢性活動性肝炎の既往のある患者
- 悪性疾患を併発している、又は ITP 治療以外の理由で細胞障害性化学療法を受けている患者
- Day 1（ベースライン）前 1 週間以内に免疫グロブリン（ガンマグロブリン静脈内投与及び抗 D ヒト免疫グロブリン製剤）を使用又は副腎皮質ステロイド救援療法を実施した患者
- Day 1（ベースライン）前 12 週間以内に脾臓摘出術を実施又はリツキシマブを使用した患者
- Day 1（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

2.7.3.2.1.1.2.2　継続期

選択基準

選択基準の詳細な一覧は 307 試験 CSR 9.3.1.2 項に示す。継続期の主な選択基準を以下に示す。

- 治験担当医師の判断により、主要評価期（コア期）の参加中に重大な安全性又は忍容性の懸念が認められなかった患者

除外基準

除外基準の詳細な一覧は 307 試験 CSR 9.3.2.2 項に示す。継続期の主な除外基準を以下に示す。

- 治験担当医師により、継続期への参加が適切でないと判断された患者
- 治験担当医師の判断により、治験実施計画書の要件を遵守することができない、又はその意思がないとみなされた患者

2.7.3.2.1.1.3　有効性評価項目

2.7.3.2.1.1.3.1　コア期

主要なデータ解析対象集団

コア期の有効性評価項目は、本試験に組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。

有効性主要評価項目

血小板反応の累積週数：26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が 50×10^9/L 以上であった累積週数と定義した。

重要な有効性副次評価項目

本試験の重要な有効性副次評価項目として以下を含めた。

- Day 8 の血小板反応率：Day 8 の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。

その他の有効性評価項目

その他の有効性評価項目として以下を含めた。

- 持続血小板反応率：26 週間の投与期間中の最後の 8 週間（すなわち Visit 15～22）に救援療法を行わず週 1 回測定した血小板数のうち 8 回中 6 回（75%以上）が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。
- WHO 出血スコアに基づく、出血、挫傷、点状出血を含む ITP に関連する出血症状の発現割合及び重症度

- 被験者ごとの連続した血小板反応の最長持続期間（週）：救援療法を行わず血小板数 50×10^9/L 以上を連続して達成した週数と定義した。
- 26 週間の投与期間中に救援療法を受けた被験者の割合
- ベースライン以降に併用する ITP 治療薬の使用を中止した被験者の割合
- 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
- International Working Group（IWG）の定義による完全奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 100×10^9/L 以上で出血がない状態の被験者の割合と定義した。
- IWG の定義による奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインから 2 倍以上増加し出血がない状態の被験者の割合と定義した。

2.7.3.2.1.1.3.2　継続期

主要なデータ解析対象集団

継続期の有効性評価項目は FAS を対象として評価した。

有効性評価項目

継続期間中のアバトロンボパグの有効性は、血小板数、救援療法の使用及び出血イベントを指標とする以下の項目を評価した。

- 規定した評価時点（月 1 回）での全被験者の血小板数の中央値
- 救援療法を必要とした被験者の割合
- 出血の発現割合及び重症度（WHO 出血スコアに準拠）

2.7.3.2.1.1.4　有効性解析

2.7.3.2.1.1.4.1　コア期

有効性の主要評価項目である血小板反応の累積週数及び重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率は FAS を対象として評価した。補助的な解析として治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）を対象とした解析を実施した。血小板数の解析は全て治験実施医療機関の検査データに基づいて実施した。

有効性主要評価項目について事前に規定する閾値は、血小板数が 50×10^9/L 以上となる累積週数の平均値の 95%信頼区間（CI）の下限値が 8.02 週以上であることとした。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（50×10^9/L 以上）の累積週数［11.2 週（95% CI：8.02～14.38)］に基づき、臨床的に意味のある有効性の閾値として設定した。

有効性評価項目は記述統計量を用いて要約した。

探索的な有効性評価項目は以下に従い要約した。

- 連続変数は、被験者数、平均値、中央値、最大値及び最小値により要約した。
- カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合により要約した。

2.7.3.2.1.1.4.2 継続期

有効性データを主として要約及びデータ一覧表で示した。

2.7.3.2.1.1.4.3 欠測データの取扱い

血小板数の反応に関する有効性評価項目の解析では、血小板反応の累積週数、Day 8 の血小板反応率、持続血小板反応率及び血小板反応の最長持続期間を含め、規定の時点の血小板数測定値の欠測は血小板数の反応なしとみなし、救援療法の使用後 8 週間以内の血小板数の測定についても反応なしとみなした。26 週間の投与期間終了前に試験を中止した被験者又は追跡不能となった被験者は、その後の時点で規定されていた全ての血小板数の評価が未実施であるため、血小板数を欠測とした。

2.7.3.2.1.2 海外 302 試験

302 試験は、18 歳以上の男女の慢性 ITP 患者を対象にアバトロンボパグを投与した多施設・国際共同・第 3 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・群間比較試験であった。適格性要件を全て満たす被験者 49 例を対象に、コア期ではアバトロンボパグを 1 日 20 mg で経口投与を開始して被験者ごとに用量調節（5～40 mg）して投与する群又はプラセボを投与する群のいずれかに 2：1 の割合でランダム割付けし、治験薬を 6 ヵ月間投与した。コア期の後、適格性要件を全て満たす被験者は、継続期に移行してアバトロンボパグを投与することが可能であった。

302 試験の主な組入れ基準を表 2.7.3-53 に、試験の主要目的及び有効性評価項目を表 2.7.3-54 に要約する。本項では 302 試験のデザイン、対象集団、有効性評価項目を要約し、有効性の結果は 2.7.3.2.2.2.3 項に示す。他の有効性成績の詳細は 302 試験 CSR に記載する。

2.7.3.2.1.2.1 試験デザイン

302 試験は慢性 ITP の男性及び女性被験者を組み入れた海外第 3 相試験であった。ベースラインの血小板数としてスクリーニング時及びベースライン時（Day 1）又はランダム化時の平均値を用いて適格性を評価した。測定は 48 時間以上 2 週間以内の間隔で 2 回行い、ランダム化前に結果を取得することとした。いずれかの測定で血小板数が 35×10^9/L を超えた被験者は登録しなかった。血小板数の測定が 2 週間の許容範囲外であった場合はスクリーニングのために血小板数を再測定した。

被験者のランダム割付け時に、脾臓摘出の有無、ベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下又は 15×10^9/L 超かつ 30×10^9/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、音声ウェブ自動応答システムによって被験者を盲検下でアバトロンボパグ又はプラセボを投与する群に 2：1 の比でランダム割付けした。被験者は盲検下でアバトロンボパグの開始用量 20 mg 又はプラセボの 1 日 1 回投与を受けた。被験者は個々の治験薬に対する血小板反応に応じて増量（最大用量はアバトロンボパグ又はプラセボ 40 mg）又は減量（最小用量はアバトロンボパグ又はプラセボ 5 mg）を可能とした。プラセボの用量調節は盲検性維持のためであった。いずれの用量調節でも全体的な目標は、血小板数を

50 × 10^9/L 以上かつ 150 × 10^9/L 以下の範囲に維持し、可能であれば併用する ITP 治療薬を減量することであった。

本試験では、出血の評価基準として WHO の出血スコアを用いた。WHO 出血スコアでは、「mild bleeding（軽度の失血）」、「gross bleeding（大量の失血）」若しくは「debilitating bleeding（消耗性の失血）」、又は低グレード「Grade 0～2」間でのスコア変化の臨床的意味を定義する明確な基準は提示されていないため、探索的評価項目として本結果を評価した。出血予防の代替マーカーとして血小板反応を評価した。

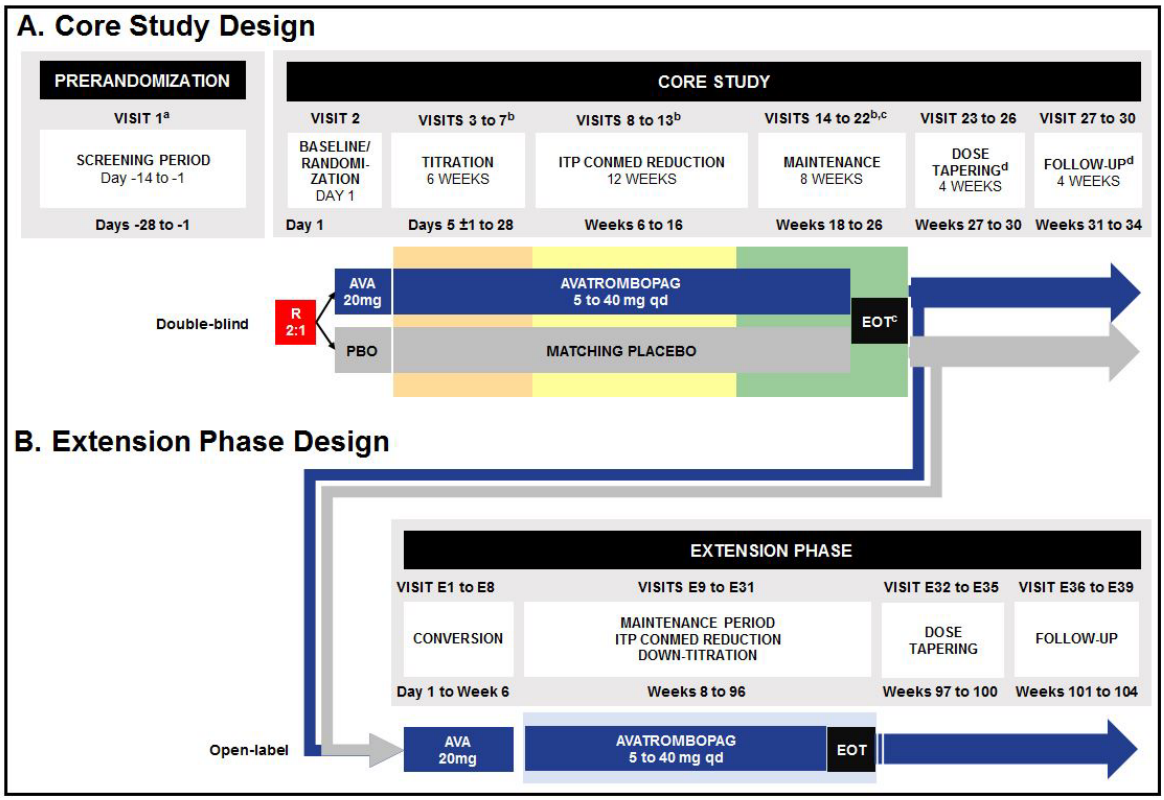
2.7.3.2.1.2.1.1　試験期間のデザイン

302 試験はランダム化前期、ランダム化期（コア期）及び継続期の 3 期で構成された（図 2.7.3-1）。ランダム化前期は 1 回のスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。ランダム化期（コア期）は、ベースライン／ランダム化期（1 日）、用量調節期（6 週間；被験者は Day 5、8、14、21 及び 28 に来院）、併用する ITP 治療薬の減量期（12 週間；被験者は 2 週間ごとに来院）、維持期（投与終了 Visit を含む 8 週間；被験者は週 1 回来院、この期間中に主要評価項目を評価した）、用量漸減期（最長 4 週間；被験者は週 1 回来院）及び追跡調査期（30 日間；被験者は週 1 回来院）の 6 期に分けられた。コア期終了時の用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）は、継続期に移行しなかった被験者のみ必要とした。

適格性要件を全て満たし、かつ継続期に移行する意思があり移行できる被験者は、継続期に移行可能とした。治療効果不十分のためコア期を中止した被験者も、事前に規定した治療効果不十分の基準を満たしていれば、中止時点で直ちに継続期に移行して継続可能とした。事前に規定した治療効果不十分の基準を満たす場合は継続期に移行可能であることから、プラセボ群にランダム割付けされた被験者の多くはコア期を完了しなかった。継続期は、変更期（6 週間）、維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（90 週間）、用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）の 4 期に分けられた。

試験の完了は最後の被験者がコア期を完了した日とし、その時点で、治験実施計画書改訂第 [redacted] 版の下で試験を継続したオランダの被験者 1 例を除き、非盲検継続期は完了とみなした（302 試験 CSR 9.8.1 項）。

図 2.7.3-1　試験デザイン（302 試験）



AVA = avatrombopag, CONMED = concomitant medication, E = Extension, EOT = end of treatment, ITP = immune thrombocytopenia, PBO = placebo, qd = once daily, R = randomized.

a. The Screening Visit and Day 1 Baseline/Randomization Visit platelet counts were averaged to obtain the Baseline platelet count value. The two samples were obtained ≥48 hours and ≤2 weeks apart and the results were available prior to randomization. Therefore, an additional screening platelet count may have been required due to issues with scheduling
b. Patients who discontinued early who met the criteria for a lack of treatment effect may have moved directly into the Open-label Extension Phase
c. At EOT Visit (Visit 22), patients could enter the Extension Phase and receive open-label avatrombopag therapy. Patients who did not continue into the Extension Phase entered the Dose-tapering and Follow-up Phase
d. Only for patients who did not enter the Extension Phase

Source: Study 302 CSR, Section 9.

2.7.3.2.1.2.1.2　選択した投与レジメンの妥当性

単回及び反復投与第 1 相試験の結果より得られた PK データからアバトロンボパグの半減期は約 19 時間と推定され、アバトロンボパグは 1 日 1 回投与が最適であることが示された（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.4 項）。また、アバトロンボパグを食後に服用したところ、PK のばらつきが有意に減少した。したがって本試験では治験薬を 1 日 1 回食後に経口投与することとした。

アバトロンボパグを長期投与する第 3 相試験の治験実施計画書ではアバトロンボパグを開始用量 20 mg/日で投与し、その後の用量調節（アバトロンボパグ 5～40 mg/日）も可能とした。この投与レジメンは以下に基づき選択した。

- 慢性 ITP の被験者を対象とした第 2 相試験（CL-003 試験）の結果を用いた安全性及び有効性の評価
- 本 302 試験開始時に完了していた第 1 相試験及び 3 つの第 2 相試験［慢性 ITP 患者を対象とした 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）並びに血小板減少症及び慢性肝疾患の被験者を対象とした 1 試験（202 試験）］の PK 解析
- CL-003 試験のデータを用いた連続的な PK/PD モデリング及びそれに続く PK/PD シミュレーション

慢性 ITP 患者を対象とした 302 試験では長期投与をすることとし、主要目的は血小板数を目標とする 50×10^9/L 以上かつ 150×10^9/L 以下の範囲に増加させて維持すること、副次目的は可能であれば ITP 治療薬の併用を減量することであった。慢性 ITP の各被験者における血小板数の反応を維持するためのアバトロンボパグの投与レジメン［開始用量 20 mg/日、その後用量調節（5～40 mg/日）］は、血小板数の反応を速やかに達成し、6 ヵ月間の投与期間中に概ね維持できるよう設計された。ITP の疾患重症度では血小板数の経時的ばらつきが知られていることから、承認された他の TPO 受容体作動薬の推奨用量と同様に、血小板数を目標範囲内に維持するための用量調節が必要であった。

コア期間中、アバトロンボパグの経口投与を 1 日 1 回 20 mg で開始し、血小板数を 50×10^9/L 以上かつ 150×10^9/L 以下の範囲に維持するため、治験実施計画書に規定したガイドラインに従って 1 日 1 回最低 5 mg から最高 40 mg の範囲で用量調節を行った（表 2.7.3-4）。アバトロンボパグ群は用量5、10、20、30及び40 mgによる用量調節可能デザインであった。プラセボ群は 5、10、20、30 又は 40 mg に対応するプラセボによる用量調節可能デザインで盲検性を維持した。

コア期でプラセボの投与を受けた被験者は、適格性の要件を満たしていれば継続期に移行して非盲検下でアバトロンボパグの 1 日 1 回 20 mg 投与を開始できることとし、継続期についてもその後の血小板数に応じた用量調節（5～40 mg/日）が可能とした。治療効果不十分のためコア期を中止して継続期に移行した被験者も、非盲検下でアバトロンボパグの 1 日 1 回 20 mg の投与を開始した（2.7.3.2.1.2.1.1 項）。

表 2.7.3-4　アバトロンボパグの用量調節ガイドライン（コア期及び継続期、302 試験）

血小板数	アバトロンボパグの用量調節
50×10^9/L 未満	用量レベルを 1 段階上げる。
50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下	現在の用量を維持する。
150×10^9/L 超 250×10^9/L 以下	用量レベルを 1 段階下げる。
250×10^9/L 超	休薬する。 血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。 血小板数が 150×10^9/L 以下の場合は用量レベルを 1 段階下げて投与を再開。

本試験では投与群のみを盲検化し、用量レベルは盲検化しなかった。
使用可能な用量レベルは 5、10 及び 20 mg（開始用量）、30 mg 並びに 40 mg であった。
Source: Modified from Study 302 CSR, Table 2.

2.7.3.2.1.2.1.3 対照の選択の妥当性

本第 3 相試験は、慢性 ITP に対して 6 ヵ月間治療したときのプラセボと比較したアバトロンボパグの有効性、及び2.5年間の長期投与期間におけるアバトロンボパグの安全性を評価した。プラセボ対照デザインにより、治療ベネフィットの正確な検定ができ、アバトロンボパグの有効性及び安全性に関する最適なデータが得られるため、当該デザインを選択した。主要目的は、1 種類以上の前治療を受けた成人被験者を対象として標準治療と併用したときのアバトロンボパグ（1 日 1 回）の有効性のプラセボに対する優越性を検証することであった。慢性 ITP 治療効果の指標として 6 ヵ月間の血小板反応の累積週数を評価した。

2.7.3.2.1.2.1.4 ランダム化及び盲検化

ランダム化期間中は、被験者、治験担当医師、治験実施医療機関の職員及び治験依頼者の担当者を含む本試験の実施及び判断に関わる全ての担当者を、投与コードに対し盲検化し（ただし用量レベルは非盲検下)、継続期は非盲検下とした。

全ての投与情報一覧原本を治験依頼者が密封した封筒内に入れて保管した。音声ウェブ自動応答システム内に投与量に対応する被験者番号を盲検化した。緊急時に投与された治験薬を知る必要がある場合は、音声ウェブ自動応答システム内の盲検解除プロセスを通じて盲検解除することとした。

2.7.3.2.1.2.2 試験対象集団

2.7.3.2.1.2.2.1 コア期

選択基準

本試験の対象集団は、1 種類以上の前治療を受け、血小板数が 30×10^9/L 未満である慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）の成人患者とした。

302 試験の患者は、選択基準を全て満たす場合にコア期に組み入れた。選択基準の詳細な一覧は 302 試験 CSR 9.3.1.1 項に示す。主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男女の患者
- 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 30×10^9/L 未満、かつ各測定値が 35×10^9/L を超えない患者。また、末梢血塗抹検査で ITP の診断を支持する結果が得られ、血小板減少症の他の病因（偽性血小板減少症及び骨髄線維症など）のエビデンスがみられないこと。身体検査で ITP 以外に血小板減少症を生じる可能性のある他の疾患が示唆されていないこと。
- 1 種類以上の ITP の前治療（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド及び／又はリツキシマブを含むが、これらに限定されない）を受けた患者

- 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
- プロトロンビン時間／国際標準比（INR）及び活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値範囲の 80%～120%で、凝固能亢進状態の既往歴のない患者
- 全血球数（血小板数を除く）が基準範囲内、かつ白血球分画が何らかの重大な血液学的疾患を示していない患者。ただし以下を除く。
  - ヘモグロビン：患者のヘモグロビン値が 10 g/dL（100 g/L）から基準値下限の間である場合、貧血が ITP（過剰な血液喪失）に起因することが明らかであれば組入れに適格とした。
  - 好中球絶対数が 1500/μL（1.5×10^9/L）以上
  - 白血球数又は好中球絶対数の上昇（副腎皮質ステロイド投与のためなど）は、治験依頼者と協議の上で許容可能とした。

除外基準

除外基準は、本試験の評価項目に影響する可能性のあるベースライン因子を有する患者を除外し、患者の安全性を最大限確保できるように設定した。いずれかの除外基準に該当する患者はコア期から除外した。除外基準の詳細な一覧は 302 試験 CSR 9.3.2.1 項に示す。主な除外基準を以下に示す。

- 二次性免疫性血小板減少症であることが確認された患者（*Helicobacter pylori* に起因する ITP が確認された患者、HIV 若しくは HCV への感染が確認された患者、又は全身性エリテマトーデスが確認された患者など）
- 患者の安全性又は試験結果の解釈に影響する可能性のある重大な医学的状態を有する患者（急性肝炎、活動性の慢性肝炎、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、白血病など）
- 骨髄異形成症候群の既往のある患者
- 胃萎縮イベントの既往のある患者
- 悪性貧血の既往歴又はビタミン B12 欠乏症（基準値下限を下回る値と定義）を有し原因として悪性貧血が除外されなかった患者
- 動脈又は静脈の血栓症の既往歴（脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、深部静脈血栓症、又は肺塞栓症）、及び以下のリスク因子のうち 3 つ以上を有する患者：エストロゲン含有ホルモン補充療法又は避妊療法、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、降圧薬の服用、癌、遺伝性血栓性疾患（第 V 因子 Leiden 変異、アンチトロンビン III 欠乏症など）、又はその他の動脈又は静脈の血栓症の家族歴を有する患者
- 重大な心血管疾患の既往歴を有する患者［ニューヨーク心臓協会分類 Grade III/IV のうっ血性心不全、血栓・塞栓イベントのリスク上昇が確認されている不整脈

（心房細動など）、心拍数補正 QT（QTc）が 450 msec 超の患者、狭心症、冠動脈ステント装着、血管形成及び冠動脈バイパス移植術など]
- 肝硬変、門脈圧亢進症及び慢性活動性肝炎の既往のある患者
- 併存する悪性疾患を有する患者
- ランダム割付け前 1 週間以内に免疫グロブリン（ガンマグロブリン静脈内投与及び抗 D ヒト免疫グロブリン製剤）を使用した患者
- ランダム割付け前 12 週間以内に脾臓摘出術を実施又はリツキシマブを使用した患者
- ランダム割付け前 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

2.7.3.2.1.2.2.2 継続期

選択基準

選択基準の詳細な一覧は 302 試験 CSR 9.3.1.2 項に示す。継続期の主な選択基準を以下に示す。

- 非盲検継続期が実施中である場合に、ランダム化期の 6 ヵ月間の治験薬投与を完了した患者
- 非盲検継続期が実施中である場合に、治療効果不十分のためコア期を早期に中止した患者
- ランダム化期への参加について安全性又は忍容性に関する重大な懸念がないと治験担当医師が判断した患者

除外基準

除外基準の詳細な一覧は 302 試験 CSR 9.3.2.2 項に示す。継続期の主な除外基準を以下に示す。

- 継続期への参加が安全でないと治験担当医師が判断した患者
- 治験実施計画書の要件への遵守又は同意書の提出の能力又は意思がないと治験担当医師が判断した患者
- 継続期への移行時点で以下の薬剤又は治療を要していた患者
  - リツキシマブ
  - 脾臓摘出術
  - 他の TPO 受容体作動薬

2.7.3.2.1.2.3 有効性評価項目

有効性評価項目を治験実施計画書改訂第 [redacted] 版（302 試験 CSR Appendix 16.1.1）で改訂し、これに対応して統計解析計画書の評価項目及び解析についてもデータベース固定前に更新した（302 試験 CSR Appendix 16.1.9）。重要な点として、最後の被験者のコア期完了後を本試験の完了としたため、主要評価項目を持続血小板反応率から血小板反応の累積週数に変更した。

本試験の有効性の要約に提示した結果は、治験実施計画書の最終版及び更新後の統計解析計画書に記載した評価項目及び解析に基づくものである。

有効性評価項目を以下に示すと共に、試験結果を 2.7.3.2.2.2.3 項及び 302 試験 CSR に要約する。

2.7.3.2.1.2.3.1　コア期

主要なデータ解析対象集団

コア期の有効性評価項目は、本試験でランダム割付けされた全ての被験者を含む FAS を対象として評価した。FAS はランダム割付け群に従って解析した。

有効性主要評価項目

血小板反応の累積週数：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 50×10^9/L 以上であった累積週数と定義した。

本試験の有効性は、有効性の定量的指標である血小板数を用いて評価し、経時的に収集して血小板反応の推移データとして要約した（302 試験の治験実施計画書 8.5.1.3 項）。臨床評価はいずれも慢性 ITP の被験者を対象とする試験で一般に使用される標準的な評価指標であった。

有効性副次評価項目

有効性副次評価項目として以下の項目を評価した。

- Day 8 の血小板反応率：Day 8 の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。
- 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

有効性探索的評価項目

有効性探索的評価項目として以下の項目を評価した。

- 持続血小板反応率：6 ヵ月間の投与期間中の最後の 8 週間（すなわち Visit 15～22）に救援療法を行わず週 1 回測定した血小板数のうち 8 回中 6 回（75%以上）が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。
- WHO 出血スコアを用いて評価した、出血、挫傷及び点状出血を含む、ITP に関連する出血イベントの発現割合及び重症度
- 被験者ごとの連続した血小板反応の最長持続期間（週）：6 ヵ月間の投与期間中の救援療法を行わず血小板数 50×10^9/L 以上を連続して達成した週数と定義した。
- 6 ヵ月間の投与期間中に救援療法を受けた被験者の割合
- ベースライン以降に併用する ITP 治療薬の使用を中止した被験者の割合
- IWG の定義による完全奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 100×10^9/L 以上で出血がない状態の被験者の割合と定義した。

- IWG の定義による奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインの血小板数の 2 倍以上で出血がない状態の被験者の割合と定義した。

2.7.3.2.1.2.3.2 継続期

主要なデータ解析対象集団

継続期間中の有効性評価項目は、改変最大の解析対象集団（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。

有効性評価項目

継続期間中のアバトロンボパグの有効性を、血小板数の測定、特に規定した評価時点（月 1 回）での全ての被験者の血小板数の中央値を求めることにより、定量的に評価した。

2.7.3.2.1.2.4 有効性解析

2.7.3.2.1.2.4.1 コア期

有効性主要評価項目である血小板反応の累積週数について、アバトロンボパグ群とプラセボ群の間で Wilcoxon Rank Sum 検定を用いて有意水準を両側 $\alpha = 0.05$ として比較した。血小板数の全ての解析は治験実施医療機関の検査データに基づき要約した。

2 つの重要な有効性副次評価項目についてのアバトロンボパグ群とプラセボ群の間の比較は逐次的に実施した。2 つの重要な副次評価項目のうち、まず Day 8 の血小板反応率について、アバトロンボパグ群とプラセボ群の間で両側 $\alpha = 0.05$ で比較した。この検定で有意性を示した場合に、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両側 $\alpha = 0.05$ で比較した。いずれかの周辺度数が 0 にならない限り、帰無仮説は脾臓摘出の有無及びベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下又は 15×10^9/L 超かつ 30×10^9/L 未満）について調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて有意水準を両側 $\alpha=0.05$ として検定することとした。周辺度数が 0 となったセルがあったため、Fisher の正確確率検定を用いて有意水準を両側 $\alpha = 0.05$ として検定した。

他の全ての評価項目は多重性の調整を行わずに解析した。探索的評価項目は以下のとおり解析した。

- 連続変数は分散又は共分散分析若しくは Wilcoxon Rank Sum 検定により解析した。
- カテゴリカル変数は Cochran-Mantel-Haenszel 検定、カイ二乗検定又は Fisher の正確確率検定を用いて検定した。

2.7.3.2.1.2.4.2 継続期

継続期の有効性評価項目について仮説検定は実施しなかった。有効性評価項目は記述統計量を用いて要約した。

2.7.3.2.1.2.4.3 欠測データの取扱い

血小板数の反応に関する有効性評価項目の解析では、血小板反応の累積週数、Day 8 の血小板反応率、持続血小板反応率及び血小板反応の最長持続期間を含めて、規定の評価時点の血小板測定値の欠測は血小板反応なしとみなし、救援療法の使用後 8 週間以内の血小板数の測定についても反応なしとみなした。6 ヵ月間の投与期間中に試験を中止した被験者又は追跡不能となった被験者は、その後の時点で規定されていた全ての血小板数の評価が未実施であるため、血小板数を欠測とした。

2.7.3.2.1.3 海外 305 試験

305 試験は、慢性 ITP の成人患者の治療においてアバトロンボパグをエルトロンボパグと比較した第 3 相・ランダム化・二重盲検・実薬対照・並行群間試験である。本試験では被験者計 286 例のランダム割付けを計画したが、組入れが困難であったことにより早期中止となり、24 例がコア期でランダム割付けされ、6 例が継続期に移行した。本試験は早期に中止された。

305 試験の主な組入れ基準を表 2.7.3-53 に要約し、主な試験の目的及び有効性評価項目を表 2.7.3-54 に示す。本項では 305 試験のデザイン及び対象集団を要約し、有効性評価及び有効性の結果は 2.7.3.2.2.3.3 項に示す。その他の有効性成績の詳細は 305 試験 CSR に記載する。

2.7.3.2.1.3.1 試験デザイン

305 試験は慢性 ITP の男性及び女性患者を組み入れた海外第 3 相試験であった。被験者のランダム割付け時に、脾臓摘出の有無、ベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下又は 15×10^9/L 超かつ 30×10^9/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、音声ウェブ自動応答システムによって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。

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増量（最大用量はアバトロンボパグ 40 mg 及びエルトロンボパグ 75 mg）又は減量（最小用量はアバトロンボパグ 5 mg 及びエルトロンボパグ 25 mg）できることとした。いずれの用量調節でも全体的な目標は、血小板数を 50×10^9/L 以上かつ 150×10^9/L 以下の範囲（目標範囲）に維持し、併用する ITP 治療薬を減量することであった。治験担当医師は 2 週間ごとの被験者の血小板数に応じて用量調節を検討した（多く被験者で血小板数に対するアバトロンボパグ／エルトロンボパグの完全な影響がみられるまで約 10～14 日を要するため）。ただし、被験者の血小板数が 50×10^9/L を下回る又は 250×10^9/L を上回る場合は用量調節を週 1 回行ってもよいこととした。

2.7.3.2.1.3.1.1 試験期間のデザイン

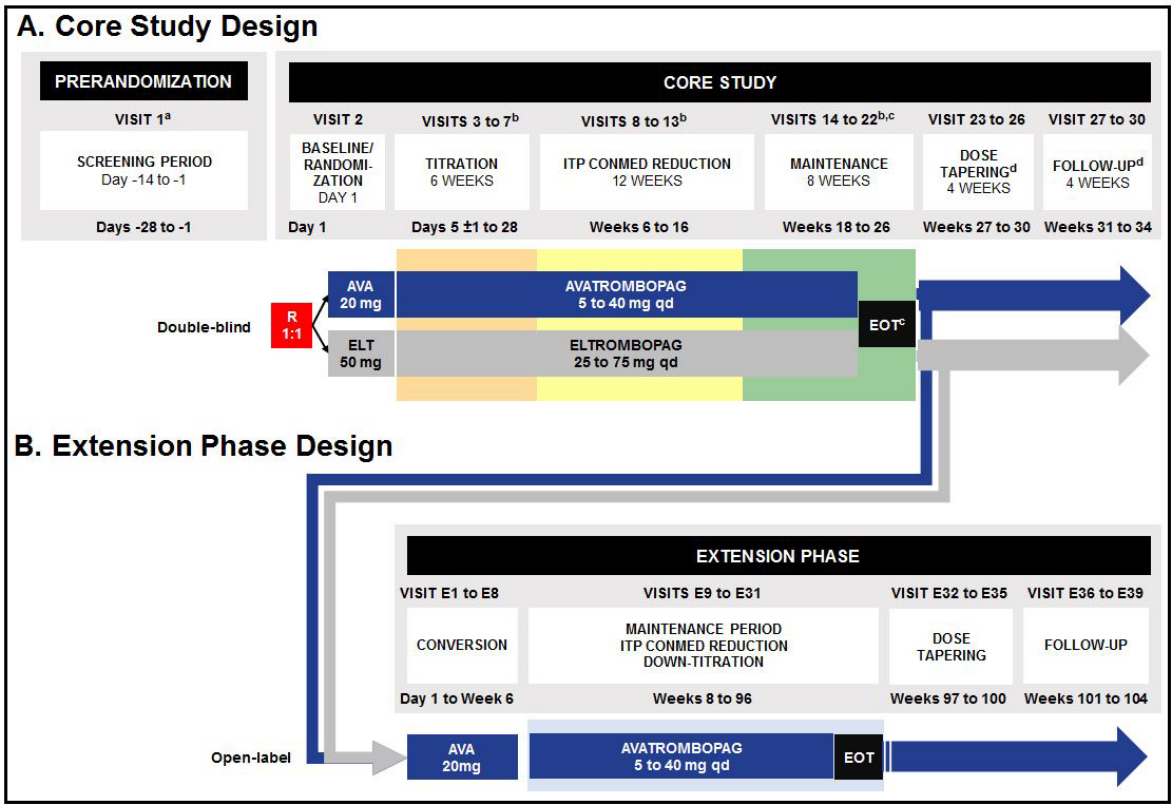
305 試験はランダム化前期、ランダム化期（コア期）及び継続期の 3 期で構成された（図 2.7.3-2）。ランダム化前期は 1 回のスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。ランダム化期（コア期）は、ベースライン／ランダム化期（1 日）、用量調節期（6 週間）、併用する

ITP 治療薬の減量期（12 週間）、維持期［投与終了（Visit 22）時を含む 8 週間］、用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）の 6 期に分けられた。用量漸減期及び追跡調査期は、継続期に移行しなかった被験者のみが移行した。

継続期における全ての適格性要件を満たし、かつ継続期に移行する意思があり移行できる被験者は、継続期に移行した。治療効果不十分のためコア期を中止した被験者も、継続期に移行して継続可能とした。継続期は、変更期（6 週間）、維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（90 週間）、用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）の 4 期に分けられた。

安全性上の懸念がある場合を除き、維持期中の併用する ITP 治療薬の減量は許容されなかった。被験者が治験薬の用量調節を要した場合、併用する ITP 治療薬を減量した場合、又は併用する ITP 治療薬の減量期及び維持期に救援療法を受けた場合は、3 週間連続して週 1 回来院することとした。

図 2.7.3-2　試験デザイン（305 試験）



AVA = avatrombopag, CONMED = concomitant medication, E = Extension, ELT = eltrombopag, EOT = end of treatment, ITP = immune thrombocytopenia, qd = once daily, R = randomized.

a. The Screening Visit and Day 1 Baseline/Randomization Visit platelet counts were averaged to obtain the Baseline platelet count value. The two samples were obtained ≥48 hours and ≤2 weeks apart and the results were available prior to randomization. Therefore, an additional screening platelet count may have been required due to issues with scheduling.

b. Patients who discontinued early who met the criteria for a lack of treatment effect may have moved directly into the Open-label Extension Phase.

c. At EOT Visit (Visit 22), patients could enter the Extension Phase and receive open-label avatrombopag therapy. Patients who did not continue into the Extension Phase entered the Dose-tapering and Follow-up Phase.

d. Only for patients who did not enter the Extension Phase.
Source: Study 305 CSR.

2.7.3.2.1.3.1.2 選択した投与レジメンの妥当性

305 試験で使用したアバトロンボパグの投与レジメンは、開始用量 20 mg で 1 日 1 回経口投与し、その後は用量調節（5～40 mg/日）可能とした。本レジメンの妥当性は 2.7.3.2.1.2.1.2 項に示す。治験薬の用量調節は、血小板数を 50×10^9/L 以上かつ 150×10^9/L 以下の範囲に維持するために必要な最小用量を使用するため、治験実施計画書に規定した用量調節ガイドラインに従って実施した（305 試験の治験実施計画書 8.4.5.1 項）。エルトロンボパグの開始用量 50 mg、3 つの用量レベル（25、50 及び 70 mg）及び関連するエルトロンボパグの用量調節の基準は、海外で承認されている添付文書に基づき選択した。

2.7.3.2.1.3.1.3 対照の選択の妥当性

305 試験では、投与開始から 6 ヵ月以内の血小板数の増加及び維持におけるアバトロンボパグの有効性、並びに 2.5 年間の長期投与期間におけるアバトロンボパグの安全性を評価した。エルトロンボパグは当時承認されていた唯一の経口 TPO 受容体作動薬であり、計画した非劣性試験において最適であると判断されたことから、エルトロンボパグを実薬対照として用いた非劣性試験デザインを計画した。

試験の主要目的は、慢性 ITP の治療におけるアバトロンボパグの有効性をエルトロンボパグの有効性に対する非劣性を示すこととし、1 種類以上の前治療を受けた成人患者を対象として 1 日 1 回投与を 6 ヵ月間行った場合の持続血小板反応率により評価した。

2.7.3.2.1.3.2 試験対象集団

2.7.3.2.1.3.2.1 コア期

選択基準

305 試験の患者は、選択基準を全て満たす場合にコア期に組み入れた。選択基準の詳細な一覧は 305 試験の治験実施計画書 8.3.1.1 項に示す。コア期の主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男女の患者
- 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）と診断された患者。また、末梢血塗抹検査で ITP の診断を支持する結果が得られ、血小板減少症の他の病因のエビデンスがみられないこと。
- 2 回測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L 未満で、かつ各測定値が 35×10^9/L を超えない患者
- 1 種類以上の ITP の前治療（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド及び／又はリツキシマブを含むが、これらに限定されない）を受けた患者

- 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
- プロトロンビン時間／INR 及び活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値範囲の 80%～120%で、凝固能亢進状態の既往歴のない患者
- 全血球数が基準範囲内、かつ白血球分画が ITP 以外の疾患を示していない患者。ただし以下を除く。
  - ヘモグロビン：患者のヘモグロビン値が 10 g/dL（100 g/L）から基準値下限の間である場合、貧血が ITP（過剰な血液喪失）に起因することが明らかであれば、組入れに適格とした。
  - 好中球絶対数が 1500/μL（1.5×10^9/L）以上（副腎皮質ステロイド投与による白血球数／好中球絶対数の上昇は許容可能とした）。

除外基準

いずれかの除外基準に該当する患者はコア期から除外した。除外基準の詳細な一覧は 305 試験の治験実施計画書 8.3.2.1 項に示す。コア期の主な除外基準を以下に示す。

- 二次性 ITP であることが確認された患者（*Helicobacter pylori* に起因する ITP が確認された患者、HIV 若しくは HCV への感染が確認された患者、又は全身性エリテマトーデスが確認された患者など）
- 患者の安全性又は試験結果の解釈に影響する可能性のある重大な医学的状態を有する患者（急性肝炎、活動性の慢性肝炎、リンパ球増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、白血病など）
- 骨髄異形成症候群の既往のある患者
- 胃萎縮イベントの既往のある患者（治験実施計画書改訂第[redacted]版に従い追加）
- 悪性貧血の既往歴又はビタミン B12 欠乏症（基準値下限を下回る値と定義）を有し原因として悪性貧血が除外されなかった患者（治験実施計画書改訂第[redacted]版に従い改訂）
- 動脈又は静脈の血栓症の既往歴（脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、深部静脈血栓症、又は肺塞栓症）及び以下のリスク因子のうち 3 つ以上を有する患者：エストロゲン含有ホルモン補充療法若しくは避妊療法、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、降圧薬の服用、癌、遺伝性血栓性疾患（第 V 因子 Leiden 変異、アンチトロンビン III 欠乏症など）、又はその他の動脈又は静脈の血栓症の家族歴を有する患者
- 重大な心血管疾患の既往歴を有する患者［ニューヨーク心臓協会分類 Grade III/IV のうっ血性心不全、血栓・塞栓イベントのリスク上昇が確認されている不整脈（心房細動など）、QTc が 450 msec 超の患者、狭心症、冠動脈ステント装着、血管形成及び冠動脈バイパス移植術など］

- 肝硬変、門脈圧亢進症及び慢性活動性肝炎の既往のある患者
- 併存する悪性疾患を有する患者
- ランダム割付け前 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

2.7.3.2.1.3.2.2　継続期

選択基準

選択基準の詳細な一覧は 305 試験の治験実施計画書 8.3.1.2 項に示す。継続期の主な選択基準を以下に示す。

- ランダム化期の 6 ヵ月間の治験薬投与を完了した患者
- 治療効果不十分のためコア期を早期に中止した患者
- ランダム化期への参加について安全性又は忍容性に関する重大な懸念がないと治験担当医師が判断した患者

除外基準

除外基準の詳細な一覧は 305 試験の治験実施計画書 8.3.2.2 項に示す。継続期の主な除外基準を以下に示す。

- 継続期への参加が安全でないと治験担当医師が判断した患者
- 治験実施計画書の要件への遵守又は同意書の提出の能力又は意思がないと治験担当医師が判断した患者
- 継続期への移行時点で以下の薬剤又は治療を要していた患者
  - リツキシマブ
  - 脾臓摘出術
  - 他の TPO 受容体作動薬

2.7.3.2.1.3.3　有効性評価項目

305 試験では、各評価時点の血小板数の推移を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、定量的に有効性を評価した。本試験は組入れが困難であったため早期中止となったことから、以下に要約した有効性評価項目のデータの要約を提示するよう統計解析計画書を改訂した。

連続変数の全ての記述統計量は、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を用いて要約した。カテゴリカル変数は被験者数及びその割合として要約した。また、解釈の補助として必要に応じてデータのグラフを提示した。

2.7.3.2.1.3.3.1 コア期

主要なデータ解析対象集団

コア期間中の全ての有効性データを、本試験でランダム割付けされた全ての被験者と定義した、FAS を対象として要約した。

有効性評価項目

- 各評価時点の血小板数を測定して有効性を評価した。
- 併用する ITP 治療薬の使用状況を記録して救援療法の使用状況を評価した。
- WHO 出血スコアを用いて出血イベントの発現割合及び重症度を評価した。

2.7.3.2.1.3.3.2 継続期

主要な解析対象集団

mFAS を対象として継続期間中の全ての有効性データを要約した。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。

有効性評価項目

有効性を血小板数の測定、併用する ITP 治療薬の使用状況、並びに出血イベントの発現割合及び重症度により評価した。

2.7.3.2.1.3.4 有効性解析

2.7.3.2.1.3.4.1 コア期

コア期における血小板数データを、FAS を対象として記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて評価時点及び投与群別に要約した。また、血小板数を 10×10^9/L 未満又は 10×10^9/L 以上、及び 400×10^9/L 未満又は 400×10^9/L 以上のカテゴリに分けた。各カテゴリの被験者数及び割合を、FAS を対象として評価時点及び投与群別に要約した。血小板数は全て治験実施医療機関の検査データに基づき要約した。

ランダム割付け後に ITP に関連する出血イベント（挫傷及び点状出血を含む）を発現した被験者数及び割合を、FAS を対象として投与群別及び最も高い WHO 出血 Grade 別に要約した。

2.7.3.2.1.3.4.2 継続期

継続期におけるアバトロンボパグ投与による血小板数データを、mFAS を対象として記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて評価時点別に要約した。

また、血小板数を 10×10^9/L 未満又は 10×10^9/L 以上、及び 400×10^9/L 未満又は 400×10^9/L 以上のカテゴリに分けた。アバトロンボパグ投与について、各カテゴリの被験者数及び割合

を、mFAS を対象として評価時点別に要約した。血小板数は全て治験実施医療機関の検査データに基づき要約した。

アバトロンボパグ投与について、継続期への移行後に ITP に関連する出血イベント（挫傷及び点状出血を含む）を発現した被験者数及び割合を、mFAS を対象として最も高い WHO 出血 Grade 別に要約した。

2.7.3.2.1.3.4.3　欠測データの取扱い

血小板数の欠測データの補完は計画及び実施しなかった。

2.7.3.2.1.4　海外 CL-003 試験

CL-003 試験は、慢性 ITP の成人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・並行群間試験であった。本第 2 相試験で得られた有効性データを個々に要約する。当該データは、慢性 ITP の第 3 相試験である 305 試験、慢性 ITP の第 2 相延長試験である CL-004 試験で得られ個別に解析された有効性データと併せて、予定している慢性 ITP の適応症追加のための補助的な有効性データの一部である。

被験者を、アバトロンボパグ 2.5、5、10 若しくは 20 mg、又はプラセボのいずれかを 28 日間投与する群に 3：3：3：3：1 の比でランダム割付けした。被験者 15 例にアバトロンボパグの各用量を投与し、5 例にプラセボを投与することとした。

本試験ではアバトロンボパグの 1G 製剤を用いたが、1G 製剤への曝露を、第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）で使用した 2G 製剤に曝露に合わせるための調整は不要であった［Integrated Summary of Safety（ISS）1.6.8 項及び ISS Table 15］。2G 製剤はアバトロンボパグの市販製剤である。また、本試験で得られたデータは、アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数との関係を評価した母集団 PK モデル及び母集団 PK/PD モデルの構築にも利用された。これらのデータから、第 3 相試験で使用した開始用量（20 mg）及び投与レジメンの選択が支持された。

CL-003 試験の主な組入れ基準を表 2.7.3-53 に要約し、主な試験の目的及び有効性評価項目を表 2.7.3-54 に示す。CL-003 試験デザイン及び対象集団を 2.7.3.2.1.4.1 項及び 2.7.3.2.1.4.2 項に要約し、有効性評価及び有効性の結果を 2.7.3.2.2.4 項に示す。その他の詳細は CL-003 試験 CSR 及び統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）に記載する。

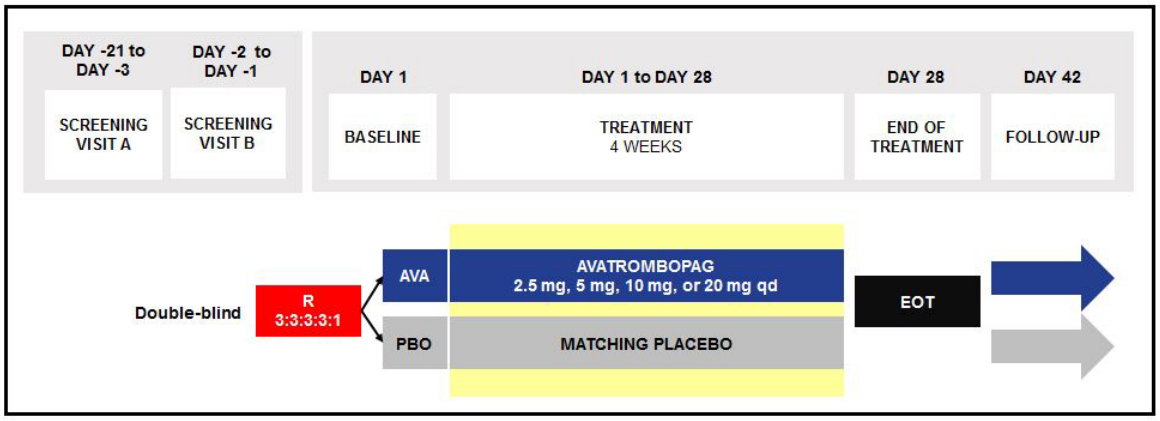
2.7.3.2.1.4.1　試験デザイン

CL-003 試験は、少なくとも 1 種類以上の ITP の前治療後に難治性又は再発を示した慢性 ITP の患者を組み入れた。被験者をスクリーニング後、アバトロンボパグ 2.5、5、10 若しくは 20 mg、又はプラセボのいずれかを投与する群に 3：3：3：3：1 の比でランダム割付けした（図 2.7.3-3）。

治験担当医師は治験薬の初回投与前 3 週間以内に治験前の適格性を判定し、初回投与前 4 日以内にベースライン評価を行った。投与期間中に有効性及び安全性を週 1 回（Day 7、14、21 及び 28）評価し、最終評価は治験薬の最終投与の 2 週間後（Day 42）に実施した。事前に規定された投与中止基準のうちいずれかに該当しない限り、治験薬の投与を継続することが可能であった。全ての被験者を対象に Day 7、14、21 及び 28 に PK 評価用の検体を採取した。

試験終了時に 28 日間の投与を完了した被験者は、延長試験（CL-004 試験）に参加することが可能であった。被験者が延長試験への参加を希望しない場合又は延長試験への移行ができない場合で、Day 28 の血小板数が 10×10^9/L 以上であった場合は、治験実施計画書の規定に従って治験薬を減量する計画であったが、治験薬を減量した被験者はいなかった。

図 2.7.3-3　試験デザイン（CL-003 試験）



AVA = avatrombopag, EOT = end of treatment, PBO = placebo, qd = once daily, R = randomized.
Source: Study CL-003 CSR, Section 9.

2.7.3.2.1.4.1.1　選択した投与レジメンの妥当性

CL-003 試験におけるアバトロンボパグの用量は、健康被験者を対象とした 2 つの第 1 相試験（477-CL-001 試験及び 477-CL-002 試験）で得られた血小板数の反応のデータ、安全性、忍容性、並びに PK 及び PD データに基づいて選択された。

被験者ごとの治験薬の用量は、事前に規定したランダム割付けにより決定した。食事によって何らかの影響が生じる可能性を最小限に抑えるため、毎朝ほぼ同一時刻に空腹状態で治験薬を投与することとした（食事又は軽食を摂取する 1 時間以上前又は摂取して 2 時間以上経過後）。

2.7.3.2.1.4.1.2　対照の選択の妥当性

プラセボを対照群として使用することにより治療ベネフィットの正確な検定ができ、アバトロンボパグの有効性及び安全性に関する最適なデータが得られることから、最適な対照としてプラセボを選択した。また、プラセボ対照デザインにより、治療の臨床的ベネフィット

を評価するために必要な被験者数が限定されたため、倫理的な観点から、有効性がみられない可能性のある治療への被験者の曝露が最小限に抑えられた。

2.7.3.2.1.4.2　試験対象集団

2.7.3.2.1.4.2.1　選択基準

患者が選択基準を全て満たす場合に本試験への参加に適格とした。選択基準の詳細な一覧は CL-003 試験 CSR 9.4.1 項に示す。主な選択基準を以下に示す。

- 18 歳以上の男女の患者
- 本試験の Day 1 の 3 ヵ月以上前に米国血液学会ガイドラインに従って慢性 ITP の診断が確認された患者。
- 患者が 60 歳以上である場合、過去 3 年以内に骨髄生検で ITP に一致する結果が得られている、又は過去の ITP の治療で良好な反応（すなわち血小板数 100×10^9/L 超）が得られていること（治験実施計画書改訂 [redacted] 版に従って追加）。
- 1 種類以上の ITP の前治療後に難治性又は再発を示した ITP の患者（治験実施計画書改訂 [redacted] 版に従って追加）
- 患者が副腎皮質ステロイドの維持投与を受けている場合、スクリーニング Visit A の 2 週間以上前から副腎皮質ステロイドの用量が安定しており（ミリグラム単位で± 10%の同用量）、かつ治験担当医師が本試験中の用量変更の必要性はないと予測した場合に、組入れ可能とした。また、副腎皮質ステロイドの用量は本試験期間全体を通して一定を維持することとした。
- 患者が安定用量のシクロスポリン A、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、又はダナゾールの投与を受けている場合も組入れ可能とした。これらの薬剤の用量はいずれもアバトロンボパグ投与前 3 ヵ月以上にわたり安定であることとした。
- 患者のベースラインの血小板数を以下の通り規定した。
  - 患者が副腎皮質ステロイドの投与を受けていない（すなわち、スクリーニング Visit A 前 2 週間を超えて副腎皮質ステロイドの投与を受けていない）場合：スクリーニング Visit A の時点及び Day 1（スクリーニング Visit B）前 48 時間以内の血小板数が 30×10^9/L 未満であること。
  - 患者が副腎皮質ステロイドの投与を受けている場合：スクリーニング Visit A の時点及びスクリーニング Visit B 前 48 時間以内の血小板数が 50×10^9/L 未満であること。

2.7.3.2.1.4.2.2　除外基準

患者が除外基準のいずれかに該当する場合、本試験への参加に不適格とした。除外基準の詳細な一覧は CL-003 試験 CSR 9.4.2 項に示す。主な除外基準を以下に示す。

- Day 1 の規定された期間内に治験実施計画書（CL-003 試験 CSR 9.4.2 項）に規定した併用禁止の薬剤又は治療を使用した患者

- 重大な医学的状態又は疾患を有すると治験担当医師が判断した患者［臨床的に活動性の全身性エリテマトーデス、HIV 感染が確認された若しくは疑われる、急性肝炎若しくは臨床的に活動性の慢性肝炎（B 型肝炎表面抗原若しくは HCV 抗体の検査陽性を含む）、A 型肝炎ウイルス抗体免疫グロブリン M の検査陽性、リンパ球増殖性疾患、又はうっ血性心不全など］
- 以下のいずれかの既往歴：心血管疾患、血栓塞栓症、深部静脈血栓症、6 ヵ月を超えて抗凝固薬の全身投与を要する何らかの医学的状態（いずれも治験実施計画書改訂第[redacted]版で追加）、及びループスアンチコアグラント若しくは抗カルジオリピン抗体症候群、抗 b2 糖蛋白質抗体陽性、又はアバトロンボパグ投与前 4 週間以内の脾臓摘出術（いずれも治験実施計画書改訂第[redacted]版で追加）
- 治験実施計画書に規定した臨床検査値異常（CL-003 試験 CSR 9.4.2 項）
- エルトロンボパグ又は AMG-531（ロミプロスチム）の使用歴（治験実施計画書改訂第[redacted]版で追加）

2.7.3.2.1.4.3　有効性評価項目

2.7.3.2.1.4.3.1　主要なデータ解析対象集団

有効性評価項目は、FAS を対象として評価した。投与群にランダム割付けされ有効性評価を少なくとも 1 回受けた全ての被験者を FAS に含めた。被験者がベースライン後に血小板数を少なくとも 1 回測定した場合はこの解析対象集団に含めた。

有効性評価項目は PPS を対象としても評価した。選択基準及び除外基準を満たし、本試験を完了し、重大な治験実施計画書からの逸脱又は治験実施計画書違反がなかった全ての被験者を PPS に含めた。これは CL-003 試験の統計解析計画書最終版の 3.1.1 項で改訂され、安全性解析対象集団及び FAS の両方に含まれ、かつ以下のいずれの基準にも該当しなかった被験者の集団を含めることとした。

- 被験者が本試験中に副腎皮質ステロイドを増量した。
- 被験者が本試験の評価項目の評価に影響する併用禁止薬を使用した。
- 被験者が血小板数高値以外の理由で治験薬を 1 日 1 回投与しなかった期間が 15%超、又は治験薬の投与日数が 25 日未満かつ CL-004 試験に移行しなかった。
- Day 28 の許容期間内（すなわち Day 25 から最終投与日＋1 日）に被験者の血小板数のデータが得られなかった。
- 被験者に血小板数の評価項目の評価に影響するその他の重大な治験実施計画書違反があった。

PK 評価項目は、PK 評価用の採血を少なくとも 1 回受けた全ての被験者と定義される薬物動態解析対象集団を対象として評価した。

2.7.3.2.1.4.3.2 有効性主要評価項目

レスポンダーの割合：スクリーニング Visit B（Day 1）の血小板数が 30×10^9/L 未満かつ Day 28 に血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合と、副腎皮質ステロイドの投与を受けており Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満かつ血小板数が Day 1 より 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合を併せた割合と定義した。

2.7.3.2.1.4.3.3 有効性副次評価項目

（1） 末梢血中の血小板数の変化量
（2） 血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合
（3） 血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合
（4） ベースラインの 2 倍の血小板数を達成した被験者の割合
（5） 必要に応じてその他の有効性指標の比較

2.7.3.2.1.4.3.4 薬物動態／薬力学モデリング

これらの試験データを用いて、血小板数とアバトロンボパグの血漿中濃度の関係を示す母集団 PK/PD モデル及びパラメータを構築した。

2.7.3.2.1.4.4 有効性解析

2.7.3.2.1.4.4.1 有効性の主要評価項目

CL-003 試験の主要評価項目はレスポンダーの割合とし、これは以下のレスポンダー基準に合致する被験者の割合を併せた割合と定義した。

- 被験者が本試験への組入れ時に副腎皮質ステロイドの投与を受けていなかった場合、血小板数 50×10^9/L 以上を達成していればレスポンダーと判定した。
- 被験者が本試験への組入れ時に副腎皮質ステロイドの投与を受けていて、Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 未満であった場合、血小板数 50×10^9/L 以上を達成していればレスポンダーと判定した。
- 被験者が本試験への組入れ時に副腎皮質ステロイドの投与を受けていて、Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 以上であった場合、血小板数が Day 1 より 20×10^9/L 以上増加していればレスポンダーと判定した。

レスポンダーと判定された被験者数及び割合を投与群別に要約した。Last observation carried forward（LOCF）法及び observed case（OC）法の両方を実施した。OC 法における欠測値の補完は行わなかった。

2.7.3.2.1.4.4.2 有効性の副次評価項目

以下の有効性の指標を用いてアバトロンボパグの有効性をさらに評価した。

（1） 記述統計量を用いて各時点の血小板数の測定値及び Day 1 からの変化量を投与群別に要約した。
（2） 血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合を投与群別に要約した。

（3） 血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合を投与群別に要約した。
（4） 各評価時点の血小板数が Day 1 の 2 倍となった被験者の割合を投与群別に要約した。
（5） Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 未満かつ血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合と、副腎皮質ステロイドの投与を受けており Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満かつ血小板数が Day 1 より 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合を併せた割合を投与群別に要約した。

副次評価項目の解析として LOCF 法及び OC 法の両方を実施した。1 例の被験者は治験薬を 2 日間投与され、投与期間中に血小板数が測定されなかった。LOCF 法では当該被験者の血小板数は「欠測」として集計した。また、上記の副次評価項目 2、3、4 及び 5 の解析では、保守的な評価を行うため当該被験者を治療効果不十分と取り扱った。

2.7.3.2.1.4.4.3　欠測データの取扱い

欠測データの取扱い方法は、2.7.3.2.1.4.4.1 項（有効性の主要評価項目）及び 2.7.3.2.1.4.4.2 項（有効性の副次評価項目）に示す。

2.7.3.2.1.5　海外 CL-004 試験

CL-004 試験は、CL-003 試験で 28 日間投与を完了し、かつ本延長試験の適格性基準を満たした慢性 ITP の成人患者を対象として、アバトロンボパグを 1 日 1 回 6 ヵ月間投与する第 2 相・多施設共同・並行群間・延長試験であった。

CL-003 試験で有効性のレスポンダー基準を満たした被験者は、CL-003 試験でランダム割付けされた治験薬の用量（アバトロンボパグ 2.5、5、10、20 mg 又はプラセボ）を二重盲検下で 1 日 1 回、継続することが可能であり、CL-004 試験では用量調節（2.5～40 mg）を行うことを認めた。CL-004 試験の開始時点で CL-003 試験を実施中であったため、CL-003 試験の完了前にデータの盲検性が解除されないよう、CL-004 試験の盲検性も維持した。CL-003 試験の主要評価項目がレスポンダーの基準を満たしていなかった被験者（すなわち「ノンレスポンダー」）も本延長試験に移行することが可能であり、非盲検下でアバトロンボパグを開始用量 10 mg として 1 日 1 回投与した。

CL-004 試験移行の主な適格性基準を表 2.7.3-53 に要約し、主な試験の目的及び有効性評価項目を表 2.7.3-54 に示す。本項では CL-004 試験のデザイン及び対象集団を 2.7.3.2.1.5.1 項及び 2.7.3.2.1.5.2 項に要約し、有効性評価及び解析の結果を 2.7.3.2.2.5 項に示す。その他の詳細は CL-004 試験 CSR 及び統計解析計画書（CSR Appendix 16.1.9）に記載する。

2.7.3.2.1.5.1　試験デザイン

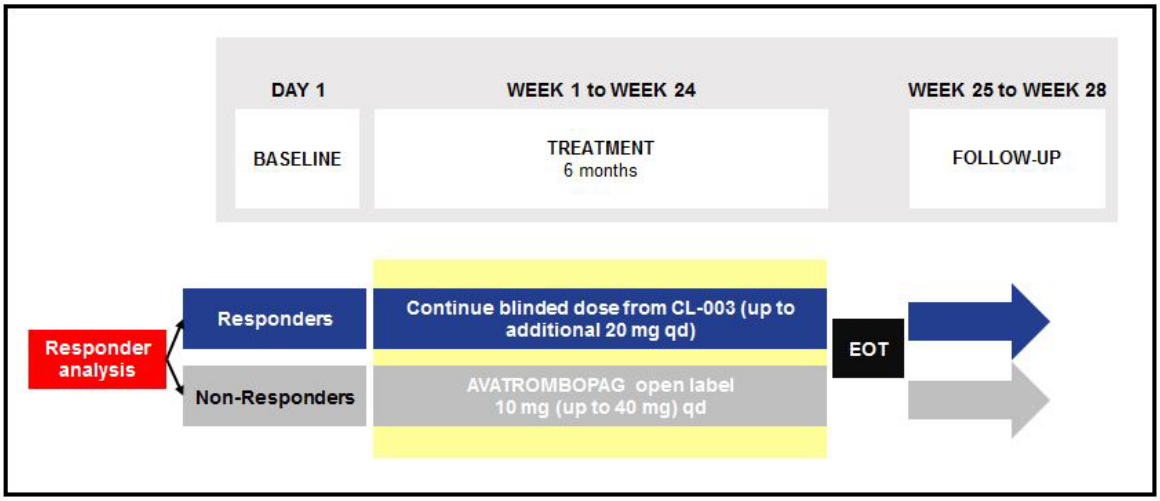
CL-004 試験は CL-003 試験を完了し、移行時の適格性基準を満たす慢性 ITP の被験者を組み入れた。被験者は CL-003 試験の主要評価項目でレスポンダーの基準を満たすか否かに応じて CL-004 試験の投与を受けた（図 2.7.3-4）。CL-003 試験のレスポンダーは CL-003 試験でランダム割付けされた治験薬の投与を二重盲検下でそのまま継続し、一方、CL-003 試験のノンレス

ポンダーは非盲検下でアバトロンボパグの開始用量 10 mg で 1 日 1 回投与を開始した。レスポンダー及びノンレスポンダーのいずれも CL-004 試験では血小板数に応じて用量調節（2.5～40 mg）を可能とした。CL-003 試験と同様に CL-004 試験ではアバトロンボパグの 1G 製剤を使用した。1G 製剤への曝露を、第 3 相試験（307 試験、302 試験及び 305 試験）で使用した 2G 製剤の曝露に合わせるための調整は不要であった。

被験者は有効性及び安全性の評価を Day 1、Month 2（Day 56）まで 2 週に 1 回、その後は投与期間中 Month 3、4、5 及び 6 に月 1 回受けた。非盲検下でアバトロンボパグの投与を受けている被験者も、Day 7 に安全性の評価を受けた。ただし、増量、投与中断、又は減量後の少なくとも 2 週間は血小板数を週 1 回評価することとし、用量安定後の血小板評価は 2 週に 1 回のスケジュールに戻した。いずれかの投与中止基準に該当した場合を除き、被験者は治験薬の投与を 6 ヵ月間継続した。全ての被験者で血小板数測定用の採血時に投与期間中の PK 評価用の検体を採取することとした。

治験薬の投与中止後、被験者は 4 週間にわたり血小板数及び TPO 濃度の評価を受けることとした。4 週間の追跡調査期中、TPO 濃度及び血小板数を、Week 1 及び Week 2 は週 2 回、Week 3 及び Week 4 は週 1 回測定した。追跡調査期中、アバトロンボパグの血漿中濃度の評価は行わなかった。

図 2.7.3-4　試験デザイン（CL-004 試験）



EOT = end of treatment, qd = once daily.
Source: Study CL-004 CSR, Section 9.

2.7.3.2.1.5.1.1　選択した投与レジメンの妥当性

本延長試験で投与した用量は、当時実施中であった CL-003 試験でランダム割付けされた用量、被験者の個々の血小板数の反応及び CL-003 試験で得られた安全性及び忍容性データに基づいている。また、第 2 相試験である CL-003 試験での用量は、健康被験者を対象とした 2 つ

の第 1 相試験（477-CL-001 試験及び 477-CL-002 試験）で得られた血小板数の反応のデータ、安全性、忍容性、並びに PK 及び PD データに基づいている（2.7.3.2.1.4.1.1 項）。

CL-003 試験のレスポンダー（n=25）は CL-004 試験では、CL-003 試験で投与を受けた治験薬を二重盲検下にて同一用量でそのまま継続した。CL-003 試験のノンレスポンダー（n=28）は非盲検下でアバトロンボパグの開始用量 10 mg/日の投与を開始した。レスポンダー及びノンレスポンダーはいずれも、CL-004 試験の血小板数に応じて用量調節（2.5～40 mg）を可能とした。

2.7.3.2.1.5.1.2 対照の選択の妥当性

CL-004 試験は CL-003 試験の延長試験であり、適格な被験者を組み入れたが、CL-004 試験における異なる投与群へのランダム割付けは行わなかったため、全ての被験者がアバトロンボパグの投与を受け、対照群は設定しなかった。ただし、CL-003 試験から投与を継続した被験者の盲検性を損なわず、治験担当医師によるバイアスのリスクを抑えるため、本試験は二重盲検デザインと同様に実施した。CL-003 試験のレスポンダーは CL-003 試験で投与を受けた同一用量のアバトロンボパグの投与を継続し、盲検性は解除されなかった。CL-003 試験でプラセボの投与を受けた被験者 5 例を含むノンレスポンダーは、CL-004 試験では非盲検下でアバトロンボパグの開始用量 10 mg/日での投与を受けた。

2.7.3.2.1.5.2 試験対象集団

2.7.3.2.1.5.2.1 選択基準

患者が選択基準を全て満たす場合、本試験への参加に適格とした。主な選択基準を以下に示す。

- CL-003 試験の 28 日間の投与を完了した患者
- CL-003 試験への参加で安全性又は忍容性に関する重大な懸念がないと治験担当医師が判断した患者
- CL-003 試験のデータレビュー後に本試験への組入れについて治験依頼者の承認が得られた患者

治験実施計画書改訂第 [redacted] 版に従い、主要評価項目のレスポンダーの基準を満たすこととした要件を選択基準から削除した。

2.7.3.2.1.5.2.2 除外基準

患者が除外基準のいずれかに該当する場合、本試験への参加に不適格とした。主な除外基準を以下に示す。

- 妊娠又は授乳中の女性患者
- 以下の薬剤又は治療を使用している患者：リツキシマブ、アスピリン又はアスピリン含有製剤、サリチル酸塩、クロピドグレル、チクロピジン、抗 D ヒト免疫グロブリン（WinRho®）又は静注用免疫グロブリン
- 治験実施計画書の要件を遵守する能力がないと治験担当医師が判断した患者

2.7.3.2.1.5.3　有効性評価項目

2.7.3.2.1.5.3.1　主要なデータ解析対象集団

CL-004 試験の全ての有効性解析は、CL-003 試験を完了し、CL-004 試験に組み入れられ、十分なデータが得られ有効性評価を少なくとも 1 回受けた全ての被験者 53 例を含む、FAS を対象として実施した。ベースライン値及び CL-004 試験のアバトロンボパグの初回投与前に服用した ITP の治療薬を除き、CL-003 試験で得られた有効性データは CL-004 試験の解析に含めなかった。

2.7.3.2.1.5.3.2　主要評価項目

本試験の主要目的は安全性評価であることから、有効性評価は副次評価項目とした。

2.7.3.2.1.5.3.3　副次評価項目

アバトロンボパグの有効性を、以下の有効性の指標及びレスポンダーの割合を用いて評価した。

（1） 本試験の各評価時点の血小板数の測定値及びベースラインからの変化、並びにその後の各評価時点における血小板数の測定値、CL-004 試験 Day 1 からの変化及び変化率

（2） 血小板数がレスポンダーの基準値に達した被験者数及び割合：血小板数のレスポンダーの基準値は、被験者のベースラインの血小板数が 30×10^9/L 未満の場合は 50×10^9/L 以上、被験者が副腎皮質ステロイドの投与を受けていた場合はベースラインの血小板数 30×10^9/L 以上かつ 50×10^9/L 未満に対し 20×10^9/L を超える増加と定義した。

（3） 持続的な反応が認められた被験者の割合：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と定義した。また、被験者は 24 週間の投与期間中にいかなる救援療法の投与も受けていないこととした。

（4） 一過性の反応が認められた被験者の割合：CL-004 試験の 24 週間の投与期間中に連続した 2 つ以上の解析期間で血小板数がレスポンダーの基準値に達しており、持続的反応には該当しない被験者と定義した。また、被験者は投与期間前及び投与期間中にいかなる救援療法の投与も受けていないこととした。

（5） 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

（6） 血小板数がレスポンダーの基準値を維持した被験者の割合：この区分の被験者は（1）CL-003 試験の Day 28 の時点でレスポンダーであった、（2）CL-004 試験で持続的反応が認められた、かつ（3）CL-004 試験中に治験薬を増量しなかった被験者と定義した。

（7） 血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者数及び割合：この区分の被験者は（1）CL-003 試験の Day 28 の時点でレスポンダーであった、（2）CL-004 試験中に治験薬を増量しなかった、（3）CL-004 試験の 24 週間の投与期間のうち最後の 14 週間の 7 つの解析期間における血小板数の測定値の 75%以上が 100×10^9/L 以上であった、かつ（4）投与期間中に救援療法を使用しなかった被験者と定義した。
（8） 副腎皮質ステロイドの併用を中止できた被験者の割合
（9） 被験者が併用する ITP 治療のための副腎皮質ステロイド薬の減量：CL-004 試験の開始前に最後に投与した副腎皮質ステロイドの用量と比較して 50%以上減少した被験者の割合と定義した。
（10） ITP の治療薬を併用した被験者数及び割合
（11） 救援療法を使用した被験者数及び割合：救援療法は、（1）CL-004 試験の開始後に新たに服用した ITP の治療のための全ての併用薬、（2）CL-004 試験の開始前 2 週間に使用した副腎皮質ステロイドを除く、ITP の治療のため併用していた全ての薬剤で、本試験前の 2 週間と比較して投与期間中に増量されたもの、（3）本試験前の 2 週間に使用した併用する全ての副腎皮質ステロイド薬のうち、投与期間中に 10%を超えて増量されたもの、及び（4）投与期間中の全ての血小板輸血と定義した。

2.7.3.2.1.5.3.4　薬物動態／薬力学モデリング

PK/PD 解析の評価項目に、血小板数とアバトロンボパグの血漿中濃度の関係に関する母集団 PK/PD モデル及びパラメータを含めた。

2.7.3.2.1.5.4　有効性解析

本試験の被験者を 2 つのグループに分けて有効性を解析した。1 番目のグループは CL-003 試験の主要評価項目がレスポンダーの基準を満たした被験者（レスポンダー）とし、2 番目のグループは有効性のレスポンダーの基準を満たさなかった被験者（ノンレスポンダー）とした。

有効性評価項目のレスポンダーの定義は以下のとおりであった。

- 投与前の血小板数が 30×10^9/L 未満かつ血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者、及び副腎皮質ステロイドの投与を受けており投与前の血小板数が 30×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満かつ血小板数が投与前の値より 20×10^9/L 以上高かった被験者

2.7.3.2.1.5.4.1　副次評価項目

（1） 本試験の各評価時点の血小板数の測定値及びベースラインからの変化を、記述統計量を用いて解析時点別に要約した。その後の各評価時点における血小板数の測定値、CL-004 試験 Day 1 からの変化及び変化率を、記述統計量を用いて解析時点別に要約した。
（2） 血小板数がレスポンダーの基準値に達した被験者数及び割合を解析時点別に要約した。

（3） 持続的反応を達成した被験者の割合については、投与期間の最後の 14 週間を、Week 12、14、16、18、20、22 及び 24 の評価時点による 7 つの解析期間に分け、要約した。血小板数が欠測であった期間は含めなかった。また、以下の通りとした。

- 血小板数が欠測でない期間が 3 期間未満であった被験者は、持続的反応なしと分類した。
- CL-004 試験中に血小板数を管理するため何らかの救援療法の投与を受けた被験者は、持続的反応なしと判断した。
- 「治癒した」被験者は、アバトロンボパグに対する早期反応がみられたため血小板高値を維持するためのアバトロンボパグ投与が不要となったが、予定された 24 週間の投与期間中は治験参加を続けた被験者であった。これらの被験者は臨床的レビューによる評価に基づき分類した。

（4） 一過性の反応を達成した被験者の割合については、被験者が救援療法の投与を受けた場合も、救援療法の投与開始前の期間については一過性の反応を達成したとみなして要約した。

（5） 総合反応が認められた被験者の割合については、一過性の反応又は持続的反応のいずれかが認められた被験者の割合を要約した。

（6） 血小板数がレスポンダーの基準値を維持した被験者の割合を要約した。

（7） 血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者数及び割合を解析時点別に要約した。

- 血小板数が 100×10^9/L 以上を維持した被験者の割合を要約した。血小板数が欠測でない期間が 7 期間中 3 期間未満であった被験者は、反応なしと分類した。

（8） 副腎皮質ステロイドの併用を中止できた被験者数及び割合を要約した。この割合の分母は CL-004 試験の治験薬の初回投与前 2 週間に副腎皮質ステロイドを使用した被験者数とした。

（9） 被験者が併用する ITP の治療のための副腎皮質ステロイドの使用が、CL-004 試験の開始前に最後に服用した副腎皮質ステロイドの用量と比較して 50%以上減少した被験者数及び割合を要約した。この割合の分母は CL-004 試験の治験薬の初回投与前 2 週間に副腎皮質ステロイドを使用した被験者数とした。

（10） ITP の治療薬を併用している被験者数及び割合を要約した。

（11） 救援療法を使用した被験者数及び割合を要約した。

2.7.3.2.1.5.4.2　欠測データの取扱い

全ての解析は OC 法を用いて実施し、欠測値の補完は行わなかった。

2.7.3.2.2　個々の試験結果の概要

2.7.3.2.2.1　国内 307 試験

日本人での有効性は、慢性 ITP の患者を対象として、アバトロンボパグを開始用量 20 mg/日、その後被験者ごとに 20 mg/週～40 mg/日の範囲で用量調節（食後に服用）した第 3 相非盲検試験である 307 試験で評価した（表 2.7.3-1）。本試験は有効性の主要評価項目を達成し、副次評価項目でも良好な結果が得られたことから、臨床的に意味のある結果が得られた。

2.7.3.2.2.1.1.1　被験者の内訳及び主な人口統計学的データ－307 試験

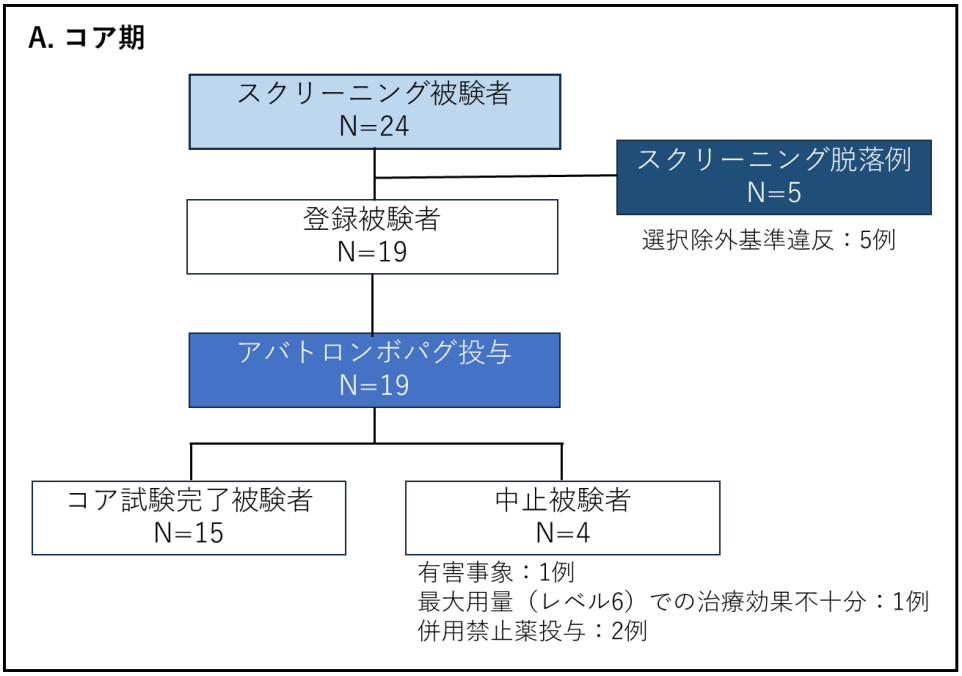
被験者の内訳

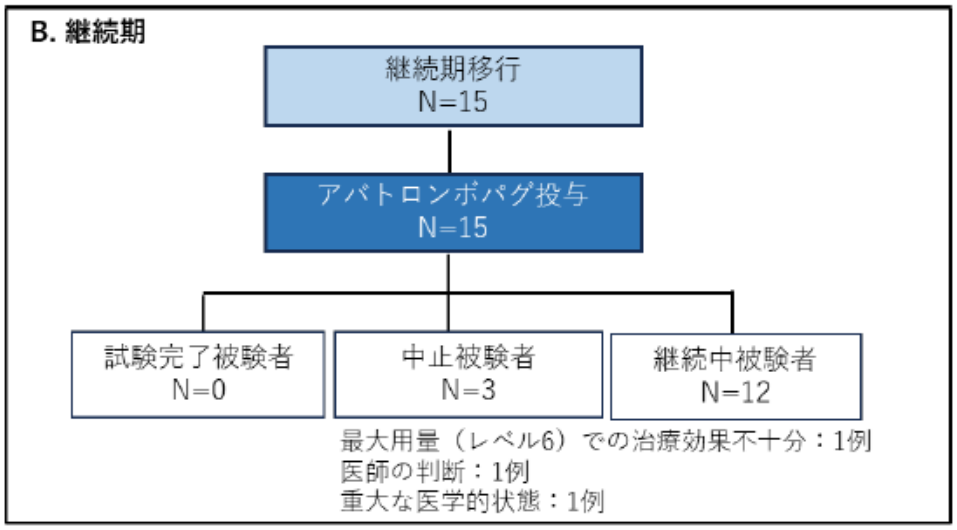
307 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-5 に要約する。コア期及び継続期の全体で慢性 ITP の被験者 19 例がアバトロンボパグの投与を受けた。

コア期では被験者 19 例が、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。コア期で試験中止となった 4 例の中止理由の内訳は、併用禁止薬投与 2 例、有害事象 1 例、最大用量（レベル 6）での治療効果不十分 1 例であった（307 試験 CSR Table 14.1.1.1.2）。

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 1 例、医師の判断 1 例及び重大な医学的状態 1 例であった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.1.1.1.3）。

図 2.7.3-5　被験者の内訳（307 試験）





N＝例数
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: Study 307 CSR, Table 14.1.1.1.1 and Table 14.1.1.1.2, and Study 307 CSR 1-year data addendum, Table 14.1.1.1.3.

人口統計学的及び他の基準値の特性

コア期の被験者は全例（100%）が日本人であった。年齢の平均値は 56.0 歳で、12 例（63.2%）は 65 歳未満であった。体重の平均値は 60.16 kg、身長の平均値は 158.7 cm、body mass index（BMI）の平均値は 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%）よりも高かった。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 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 × 10^9/L（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おける ITP に対する治療薬の使用割合は、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特性以外の基準値特性は、脾臓摘出歴を除き海外 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。

表 2.7.3-5　人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS、コア期（307 試験）

	アバトロンボパグ (N=19)
年齢[a]	
解析対象被験者数	19
平均値（標準偏差）	56.0 (16.70)
中央値	60.0
最小値, 最大値	19, 74
年齢カテゴリ、n (%)	

	アバトロンボパグ (N=19)
65 歳未満	12 (63.2)
65 歳以上 74 歳未満	7 (36.8)
性別、n (%)	
男性	4 (21.1)
女性	15 (78.9)
人種、n (%)	
日本人	19 (100.0)
体重（kg）	
解析対象被験者数	19
平均値（標準偏差）	60.16 (10.955)
中央値	61.70
最小値, 最大値	43.4, 81.8
身長（cm）	
解析対象被験者数	19
平均値（標準偏差）	158.7 (9.33)
中央値	157.0
最小値, 最大値	144, 179
BMI（kg/m^2）	
解析対象被験者数	19
平均値（標準偏差）	24.00 (4.623)
中央値	23.89
最小値, 最大値	17.6, 32.4
ベースライン時の血小板数（$\times 10^9/L$）	
解析対象被験者数	19
平均値（標準偏差）	17.5 (6.52)
中央値	18.0
最小値, 最大値	6, 28
ベースライン時の血小板数カテゴリ、n (%)	
$15 \times 10^9/L$ 以下	8 (42.1)
$15 \times 10^9/L$ 超	11 (57.9)
脾臓摘出術の実施歴、n (%)	
有	2 (10.5)
無	17 (89.5)
ベースラインの ITP 治療薬の併用、n (%)	
有	9 (47.4)
無	10 (52.6)
ベースライン時のクレアチニンクリアランス	
30 mL/min 以上 60 mL/min 未満	2 (10.5)
60 mL/min 以上 90 mL/min 未満	8 (42.1)
90 mL/min 以上	9 (47.4)

307 試験では最大の解析対象集団（FAS）と安全性解析集団が一致していた
BMI = body mass index、ITP = 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）
a. 同意取得時の年齢とした
Source: Study 307 CSR, Table 14.1.2.1 and 14.2.5.1

2.7.3.2.2.1.2 治験薬への曝露及び治験薬投与の遵守状況の評価－307 試験

コア期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（2.7.3.2.2.1.1 項）。

表 2.7.3-6　累積的な曝露の程度ーFAS、コア期（307 試験）

曝露期間	アバトロンボパグ (N=19)
曝露期間カテゴリ [a]、n (%)	
6 週以上	19 (100.0)
18 週以上 26 週未満	17 (89.5)
曝露期間 [b]（週）	
例数	19
平均値（標準偏差）	24.56 (4.045)
中央値	26.14
最小値, 最大値	11.0, 26.3

307 試験では最大の解析対象集団（FAS）と安全性解析集団が一致していた
a.　該当する各曝露期間カテゴリの被験者数とした
b.　曝露期間＝治験薬の最終投与日 - 治験薬の初回投与日＋1
Source: Study 307 CSR, Table 14.1.5.1.

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。

表 2.7.3-7　累積的な曝露の程度ーFAS、コア期及び継続期（307 試験）

曝露期間	アバトロンボパグ (N=19)
曝露期間カテゴリ [a]、n (%)	
26 週以上	15 (78.9)
32 週以上	15 (78.9)
52 週以上	14 (73.7)
曝露期間 [b]（週）	
例数	19
平均値（標準偏差）	61.93 (29.826)
中央値	61.71
最小値, 最大値	11.0, 111.1

307 試験では最大の解析対象集団（FAS）と安全性解析集団が一致していた
a.　該当する各曝露期間カテゴリの被験者数とした
b.　曝露期間＝治験薬の最終投与日 - 治験薬の初回投与日＋1
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum, Table 14.1.5.2.

投与後 1 年のデータカットオフ時点での FAS におけるコア期及び継続期間中の治療の平均遵守率は 107.52%であった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.1.5.2）。コア期及び継続期間中の治験実施計画書からの逸脱の詳細は 307 試験 CSR 1-year data addendum Listing 16.2.2 に示す。

2.7.3.2.2.1.3　有効性評価項目－307 試験

事前に規定した 307 試験の目的及び評価項目の詳細な一覧を表 2.7.3-53 に示す。

2.7.3.2.2.1.3.1　主要評価項目の結果

ITP における 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 50×10^9/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 50×10^9/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。血小板数が 50×10^9/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 2.7.3-8）。

表 2.7.3-8　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 50×10^9/L 以上であった累積週数
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.1.1.

2.7.3.2.2.1.3.2　重要な副次評価項目の結果

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 50×10^9/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 2.7.3-9）。

表 2.7.3-9　Day 8 の血小板数の反応の要約（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)

達成：救援療法を Visit 4（Day 8）まで行わずに、Visit 4（Day 8）の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者
未達：Visit 4（Day 8）の血小板数が 50×10^9/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.

2.7.3.2.2.1.3.3　その他の評価項目の結果

持続血小板反応率

持続血小板反応率は、コア期（26 週間）の投与期間の最後 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 2.7.3-10）。

表 2.7.3-10　26 週間の投与期間中の血小板数の持続的反応の要約－FAS、コア期（307 試験）

その他の有効性解析項目	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)

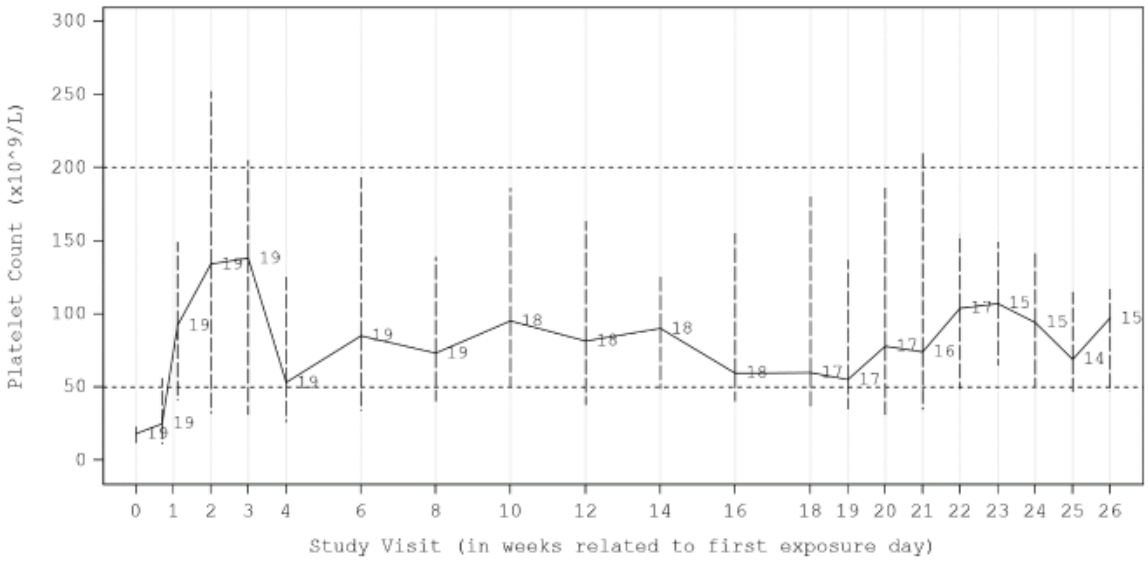
持続反応あり：コア期（26 週間）の投与期間の最後 8 週間に週 1 回測定した血小板数で、救援療法を行わずに 8 回中 6 回以上（75%以上）血小板反応（50×10^9/L 以上）がみられた被験者
持続反応なし：コア期（26 週間）の投与期間の最後 8 週間に週 1 回測定した血小板数で、8 回中 6 回未満（75%未満）しか血小板反応（50×10^9/L 以上）がみられなかった被験者、又は救援療法を行った被験者
分母は例数とした。
95%信頼区間は Clopper-Pearson の正確検定法を用いて算出した。
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.3.1.

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 17.50×10^9/L であった（表 2.7.3-5、307 試験 CSR Table 14.2.5.1）。血小板数の増加は投与期間の Day 5（Visit 3）から認められ、血小板数のベースラインからの平均変化量は Day 5（Visit 3）では 19.92×10^9/L、Day 8（Visit 4）では 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。

コア期の期間中、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 2.7.3-6）。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。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 Table 14.2.5.1 に示す。

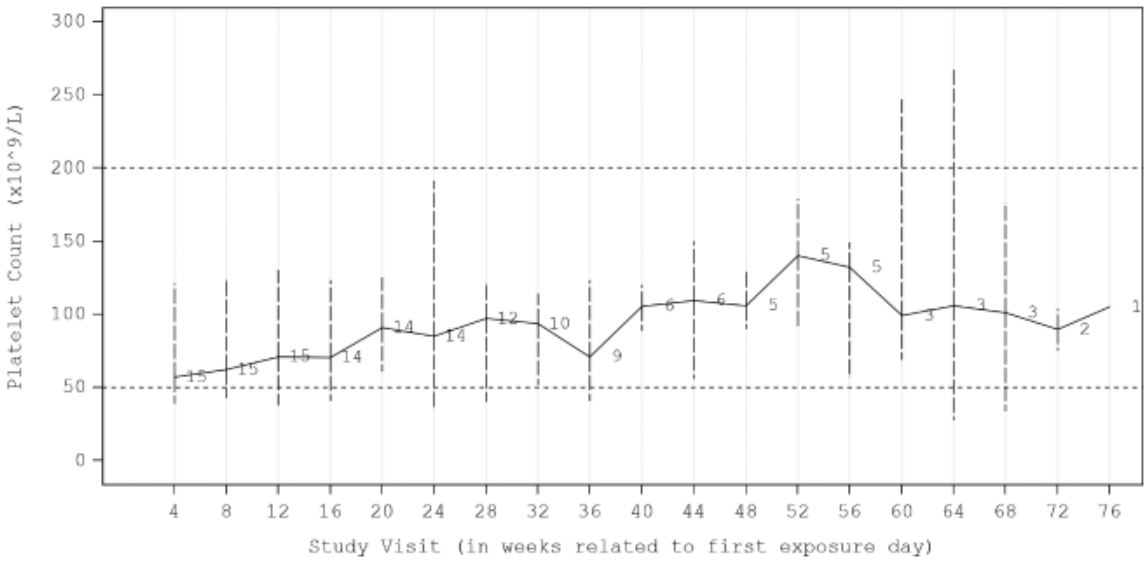
図 2.7.3-6　コア期の血小板数の中央値（Q1, Q3）の推移ーFAS、コア期（307 試験）



Source: Study 307 CSR, Figure 14.2.6.1.

コア期以降、継続期の投与後 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 2.7.3-7）。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 2.7.3-7　継続期の血小板数の中央値（Q1, Q3）の推移ー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.

免疫性血小板減少症に関連する出血イベントの発現割合及び重症度

出血、挫傷、点状出血を含むITPに関連する出血イベントの発現割合及び重症度をWHO出血スコアに基づき評価した。

コア期（26週間）の投与期間中のITPに関連する出血イベントの発現割合（Grade 1以上）は78.9%であった。出血イベントのWHO出血スコアは、被験者1例ではGrade 2であったが、その他14例ではいずれもGrade 1であった（表2.7.3-11）。

表2.7.3-11　コア期の投与期間中の出血イベントの要約ーFAS、コア期（307試験）

その他の有効性解析項目	アバトロンボパグ (N=19)
コア期の最悪出血スコア [a]	
WHO出血スコア、例数（%）	
Grade 0	4 (21.1)
Grade 1	14 (73.7)
Grade 2	1 (5.3)
Grade 3	0
Grade 4	0

WHO = 世界保健機関
a.　各被験者で報告されたコア期（26週間）の投与期間中の最悪スコア
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.13.1.

継続期（投与後1年まで）の投与期間中のITPに関連する出血イベントの発現割合（Grade 1以上）は73.3%であった。出血イベントを発現した被験者11例のうち、大多数（9例）のWHO出血スコアはGrade 1であり、その他2例はGrade 2であった。コア期及び継続期を通してGrade 3又は4の出血イベントは認められなかった（表2.7.3-12）。

表2.7.3-12　継続期の投与期間中の出血イベントの要約ーFAS、継続期（307試験）

その他の有効性解析項目	アバトロンボパグ (N=15)
継続期の最悪出血スコア [a]	
WHO出血スコア、例数（%）	
Grade 0	4 (26.7)
Grade 1	9 (60.0)
Grade 2	2 (13.3)
Grade 3	0
Grade 4	0

WHO = 世界保健機関
a.　各被験者で報告された継続期（投与後1年まで）の投与期間中の最悪スコア
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum, Table 14.2.13.3.

連続した血小板反応の最長持続期間

コア期の投与期間中の被験者ごとの連続した血小板反応の最長持続期間の平均値は 7.63 週であった（表 2.7.3-13）。

表 2.7.3-13　コア期の投与期間中の連続した血小板反応の最長持続期間－FAS、コア期（307 試験）

その他の有効性解析項目	アバトロンボパグ (N=19)
連続した血小板反応の最長持続期間（週）[a]	
例数	19
平均値（標準偏差）	7.63 (6.907)
中央値	7.00
最小値, 最大値	0.0, 25.1

a.　被験者ごとに救援療法を行わずに血小板反応（50×10^9/L 以上）がみられた最長持続期間（週）
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.4.1.

救援療法の使用状況

コア期の投与期間中に救援療法を要した被験者の割合は 26.3%であった（表 2.7.3-14）。救援療法を 1 回以上受けた被験者の一覧を 307 試験 CSR Listing 16.2.4.8 に示す。

表 2.7.3-14　コア期の投与期間中の救援療法の要約－FAS、コア期（307 試験）

その他の有効性解析項目	アバトロンボパグ (N=19)
コア期（26 週間）の投与期間中の救援療法	
使用（%）	5 (26.3)
95%信頼区間	9.1, 51.2
未使用（%）	14 (73.7)

使用：治験薬の初回投与後、コア期の 26 週間の投与期間中に救援療法を 1 回以上使用した被験者
未使用：治験薬の初回投与後、コア期の 26 週間の投与期間中に救援療法を 1 回も使用しなかった被験者
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 14.2.11.1.

継続期の投与期間中に救援療法を要した被験者の割合は 40.0%であった（表 2.7.3-15）。救援療法を 1 回以上受けた被験者の一覧を 307 試験 CSR 1-year data addendum Listing 16.2.4.8 に示す。

表 2.7.3-15　継続期の投与期間中の救援療法の要約－FAS、継続期（307 試験）

その他の有効性解析項目	アバトロンボパグ (N=15)
継続期の投与期間中の救援療法	
使用（%）	6 (40.0)
95%信頼区間	16.3, 67.7
未使用（%）	9 (60.0)

使用：治験薬の継続期の初回投与後、継続期の投与期間中に救援療法を 1 回以上使用した被験者
未使用：治験薬の継続期の初回投与後、継続期の投与期間中に救援療法を 1 回も使用しなかった被験者
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。
データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum, Table 14.2.11.3.

併用する免疫性血小板減少症治療薬の使用中止

ベースラインで ITP 治療薬を使用していた 9 例のうち、1 例（11.1%）が 26 週間の投与期間中にベースライン以降に併用する ITP 治療薬の使用を中止した（表 2.7.3-16）。

表 2.7.3-16　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使用中止した被験者の要約－FAS、コア期（307 試験）

その他の有効性解析項目	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使用中止 [a]	
例数	9
使用中止（%）	1 (11.1)
95%信頼区間	0.3, 48.2
使用継続（%）	8 (88.9)

a.　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併用していた被験者数とした。
使用中止：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 週の投与期間の最終投与前に全ての免疫性血小板減少症治療薬を使用中止した被験者
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 14.2.12.2.1.

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以降に併用する ITP 治療薬を減量した（表 2.7.3-17）。

表 2.7.3-17 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－FAS、コア期（307 試験）

その他の有効性解析項目	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使用しなかった被験者
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 14.2.12.1.1.

International Working Group の定義による完全奏効

IWG の定義による血小板数の完全奏効とは、血小板数が 100×10^9/L 以上で出血がない状態と定義した。血小板数の完全奏効が認められた被験者の割合は Week 2 及び 3 で最大（52.6%）となり、その後も Week 26 まで概ね 20%～40%の被験者が完全奏効を維持した（307 試験 CSR Table 14.2.9.1）。

International Working Group の定義による奏効

IWG の定義による血小板数の奏効とは、血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインから 2 倍以上増加し、出血がない状態と定義した。血小板数の奏効が認められた被験者の割合は Week 3 に 68.4%となり、その後も Week 26 まで概ね 40%～70%の被験者が奏効を維持した（307 試験 CSR Table 14.2.10.1）。

2.7.3.2.2.1.3.4 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析の結果

本 307 試験から得られた血漿中アバトロンボパグ濃度及び血小板数は、母集団 PK 及び PK/PD 解析にて評価した（モジュール 2.7.2、2.7.2.2.6.3 項、PopPK-PKPD analysis_Study 307）。

2.7.3.2.2.1.3.5 部分集団解析

主要有効性評価項目の部分集団解析の結果は、被験者数が少ない部分集団を除き、全体集団の有効性解析結果と同様に有効であった。部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3.1 項に示す。

2.7.3.2.2.1.4 要約及び結論－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 50×10^9/L 以上となる累積週数を指標とした試験の主要評価項目を達成した。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 50×10^9/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 50×10^9/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 50×10^9/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、海外 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 に血小板反応率は 63.2%であり、海外 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。

海外 302 試験では重要な副次評価項目として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 試験でベースライン以降に ITP 治療薬を減量した被験者の割合は 55.6%であり、海外 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、大多数が目標とした 50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満の範囲の血小板数を維持した。

2.7.3.2.2.2　海外 302 試験

海外 302 試験は、外国人慢性 ITP の患者を対象としてアバトロンボパグを投与（開始用量 20 mg/日、その後個々の被験者ごとに 5～40 mg/日の範囲で用量調節、食後に服用）したランダム化・二重盲検・プラセボ対照第 3 相試験である。本試験はその主要評価項目及び第 1 の重要な副次評価項目を満たし、臨床的に意味のある、プラセボ群に対し統計学的に有意な結果を示した。

2.7.3.2.2.2.1　被験者の内訳及び主な人口統計学的データ－302 試験

被験者の内訳

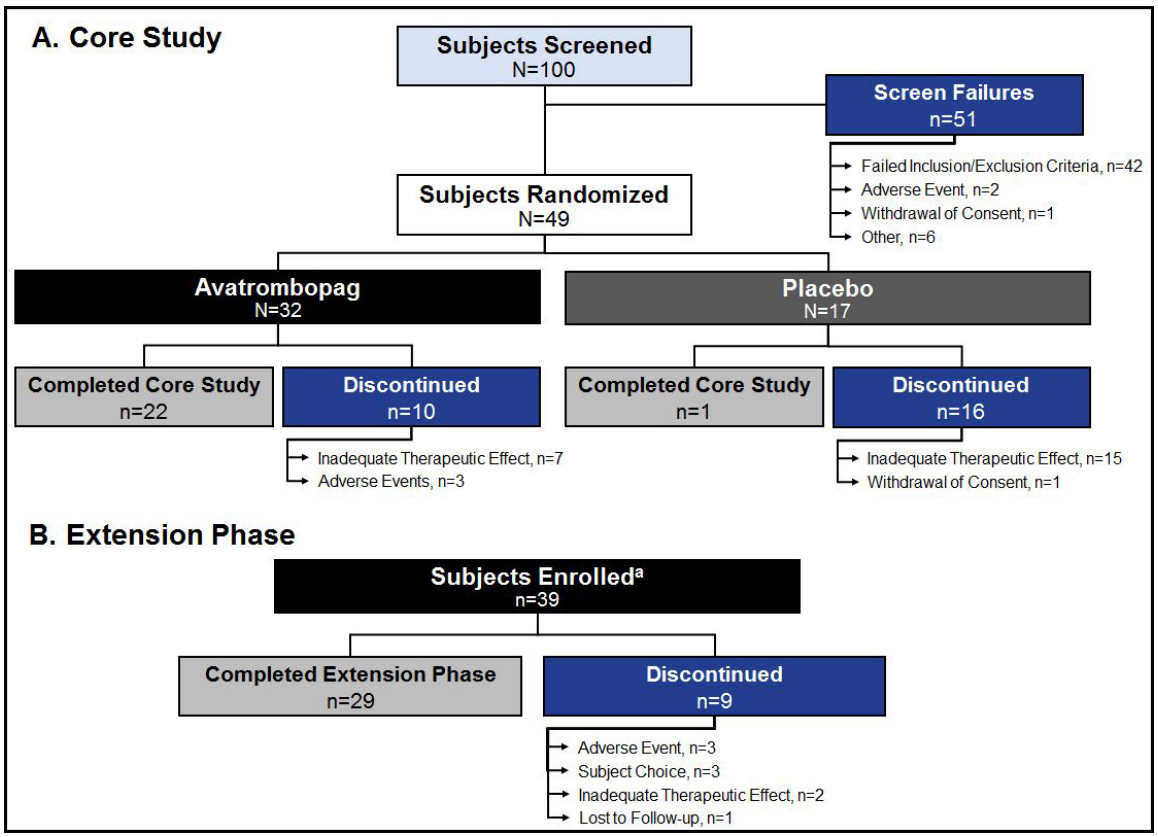
302 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-8 に要約する。コア期及び継続期全体で、慢性 ITP の被験者計 47 例がアバトロンボパグの投与を受けた。

コア期では、被験者 49 例、すなわちアバトロンボパグ群 32 例及びプラセボ群 17 例がランダム割付けされて投与を受け、FAS 及び安全性解析対象集団の両方に含められた。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。コア期の試験中止の主な理由は、治療効果不十分（アバトロンボパグ群 21.9%及びプラセボ群 88.2%）であった。また、アバトロンボパグ群の 3 例が有害事象のため、プラセボ群の 1 例が同意撤回のためコア期中に試験を中止した。

39 例が継続期の適格性基準を満たし、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）。mFAS 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 回受けた被験者のみを含めたため、コア期でアバトロンボパグの投与を受けて継続期に移行しなかった被験者 8 例はこの解析対象集団に含めなかった。この 8 例中 5 例が治験実施計画書に従ってコア期を完了し、3 例は有害事象のため治験薬の投与を中止した。

29 例（74.4%）が継続期を完了し、9 例（23.1%）が継続期間中に試験を中止した。このうち各 3 例（7.7%）は有害事象及び被験者都合のため、2 例（5.1%）は治療効果不十分のため、1 例（2.6%）は追跡不能のためであった。継続期に組み入れられた残る 1 例はデータベース固定時点で投与を継続しており、その後試験を完了した。当該被験者は試験の完了又は中止のいずれの区分でも集計されず、継続期の被験者の内訳を要約した表にも含まれなかった。本被験者についてはデータベース固定日までに収集したデータを本概要に提示した集計結果に含めた。データベース固定後に本被験者について収集したデータの詳細は CSR の叙述に記載した。

図 2.7.3-8　被験者の内訳（302 試験）



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

a. Includes 24 subjects from the Avatrombopag Treatment Group of the Core Study and 15 from the Placebo Treatment Group; one avatrombopag-treated subject remained on treatment in the Extension Phase at the time of database lock and completed the study thereafter.

Source: Study 302 CSR, Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2.1, and Table 14.1.1.2.4.

人口統計学的及び他の基準値の特性

コア期における人口統計学的及び他の基準値の特性には、全体的にアバトロンボパグ群とプラセボ群との間で偏りはなかったが、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 2.7.3-18）。この差は、各投与群に組み入れた被験者数が少なかったこと（プラセボ群 17 例及びアバトロンボパグ群 32 例）に起因

する可能性が高い。両投与群における血小板反応は男性及び女性被験者で同様であったことから、この不均衡は主要評価項目に影響しなかった（2.7.3.3.2 項）。また、アバトロンボパグの投与を受けた慢性 ITP 患者を対象とした PK/PD 解析でも、PD に性差はなかった（AVA-PKPD-ITP-001）。

全体として、46 例（93.9%）が白人で、全員［49 例（100%）］が非ヒスパニック系であった。年齢の平均値は約 44.6 歳で、45 例（91.8%）は 65 歳未満であった。体重の平均値は 82.97 kg、身長の平均値は 168.81 cm、BMI の平均値は 29.08 kg/m^2 であった。本試験の被験者の割合は女性（63.3%）が男性（36.7%）より高かった。プラセボ群及びアバトロンボパグ群において、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同程度でそれぞれ 58.8%及び 56.3%、脾臓摘出術を受けていなかった被験者の割合は同様でそれぞれ 70.6%及び 65.6%であった。

ベースラインの血小板数の平均値（標準偏差）は 2 つの投与群において同様で、プラセボ群及びアバトロンボパグ群でそれぞれ 12.71×10^9/L（7.84×10^9/L）及び 14.06×10^9/L（8.64×10^9/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。ITP の前治療薬の投与を 5 種類以上受けた被験者の割合は同様で、プラセボ群及びアバトロンボパグ群でそれぞれ 29.4%及び 31.3%であった（302 試験 CSR Table 14.1.2.2）。

コア期のベースライン時における前治療薬の使用率はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群と比較して総じて高く、前治療薬としての使用率は鎮痛薬がそれぞれ 15.6%及び 0%（302 試験 CSR Table 14.1.4.1）、免疫グロブリンがそれぞれ 15.6%及び 5.9%、止血薬がそれぞれ 25.0%及び 17.6%（302 試験 CSR Table 14.1.4.4）であった。ベースライン時の免疫抑制剤の使用率はプラセボ群の方がアバトロンボパグ群より高かった（11.8%に対し 0%）が、副腎皮質ステロイドの使用率は両投与群で同様であった（302 試験 CSR Table 14.1.4.5）。

表 2.7.3-18　人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS、コア期（302 試験）

Category	PBO (N=17)	AVA (N=32)	Total (N=49)
Age (years) [a]			
N	17	32	49
Mean (SD)	41.2 (14.70)	46.4 (14.20)	44.6 (14.44)
Median	43.0	45.0	44.0
Min, Max	18, 65	20, 69	18, 69
Age group, n (%)			
<65 Years	16 (94.1)	29 (90.6)	45 (91.8)
65 to 74 Years	1 (5.9)	3 (9.4)	4 (8.2)
≥75 Years	0	0	0
Sex, n (%)			
Male	9 (52.9)	9 (28.1)	18 (36.7)
Female	8 (47.1)	23 (71.9)	31 (63.3)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic	0	0	0
Non-Hispanic	17 (100)	32 (100)	49 (100)
Race, n (%)			
White	15 (88.2)	31 (96.9)	46 (93.9)
Black or African American	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Japanese	0	0	0
Chinese	1 (5.9)	1 (3.1)	2 (4.1)
Other Asian	0	0	0
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	0	0	0
Weight (kg)			
N	17	32	49
Mean (SD)	84.97 (20.476)	81.90 (22.707)	82.97 (21.793)
Median	80.00	80.25	80.00
Min, Max	57.0, 144.0	54.0, 161.3	54.0, 161.3
Height (cm)			
N	17	32	49
Mean (SD)	170.53 (7.459)	167.89 (8.000)	168.81 (7.841)
Median	168.00	168.00	168.00
Min, Max	161.0, 183.0	152.0, 185.0	152.0, 185.0
BMI (kg/m^2)			
N	17	32	49
Mean (SD)	29.24 (6.644)	28.99 (7.321)	29.08 (7.024)
Median	27.35	28.05	27.53
Min, Max	19.2, 46.0	18.7, 52.1	18.7, 52.1
Baseline Platelet Count (x 10^9/L)			
N	17	32	49
Mean (SD)	12.71 (7.842)	14.06 (8.637)	13.59 (8.312)
Median	9.50	12.50	9.50
Min, Max	4.0, 27.0	1.0, 31.5	1.0, 31.5

Category	PBO (N=17)	AVA (N=32)	Total (N=49)
Baseline Platelet Count Category, n (%)			
≤15 × 10^9/L	10 (58.8)	18 (56.3)	28 (57.1)
>15 × 10^9/L to <30 × 10^9/L	7 (41.2)	13 (40.6)	20 (40.8)
≥30 × 10^9/L	0	1 (3.1)	1 (2.0)
Splenectomy Status, n (%)			
Yes	5 (29.4)	11 (34.4)	16 (32.7)
No	12 (70.6)	21 (65.6)	33 (67.3)
Use of Concomitant ITP Medication at Baseline, n (%)			
Yes	7 (41.2)	15 (46.9)	22 (44.9)
No	10 (58.8)	17 (53.1)	27 (55.1)

Percentages were based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
AVA = avatrombopag, BMI = body mass index, FAS = Full Analysis Set, ITP = immune thrombocytopenia, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo, SD = standard deviation.
a. Age was calculated at date of informed consent.
Source: Study 302 CSR, Table 14.1.2.1.1.

2.7.3.2.2.2.2 治験薬への曝露及び治験薬投与の遵守状況の評価－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2.7.3-19）。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過半数（53.1%）がコア期で 26 週間以上の投与を受け、プラセボの投与を受けた被験者は1例（5.9%）のみが26週間以上の投与を受けた。コア期を完了した被験者はアバトロンボパグ群では 22 例であったのに対し、プラセボ群では 1 例のみであった（2.7.3.2.2.2.1項）。

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（302 試験 CSR Table 14.3.1.4）。ランダム割付けされた全ての被験者におけるコア期及び継続期間中の治験薬に関する詳細は302試験 CSR Listing 16.2.5.1 に示す。

表 2.7.3-19　累積的な曝露の程度－コア期：FAS（302 試験）

Extent of Exposure	PBO (N=17)	AVA (N=32)
Any Exposure [a], n (%)	17 (100)	32 (100)
≥6 weeks	10 (58.8)	30 (93.8)
≥18 weeks	3 (17.6)	26 (81.3)
≥26 weeks	1 (5.9)	17 (53.1)
≥30 weeks	0	2 (6.3)
Duration of Exposure [b] (weeks)		
N	17	32
Mean (SD)	8.93 (7.356)	22.78 (7.435)
Median	6.00	26.00
Min, Max	2.1, 29.9	3.7, 31.1
Number of Subject-weeks [c]	152	729

In Study 302, the FAS and the Safety Analysis Set were identical.
AVA = avatrombopag, FAS = Full Analysis Set, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo, SD = standard deviation.
a. Subjects were counted in each applicable exposure category.
b. Duration of Exposure = date of last dose of study drug - date of first dose of study drug + 1.
c. Number of Subject-weeks = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Study 302 CSR, Table 14.3.1.3.

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 2.7.3-20）。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（302 試験 CSR Table 14.3.1.6）。

表 2.7.3-20　累積的な曝露の程度－コア期及び継続期：FAS（302 試験）

Extent of Exposure	AVA (N=47)
Any Exposure [a], n (%)	**47 (100)**
≥6 weeks	47 (100)
≥18 weeks	43 (91.5)
≥26 weeks	41 (87.2)
≥32 weeks	34 (72.3)
≥52 weeks	14 (29.8)
Duration of Exposure [b] (weeks)	
N	47
Mean (SD)	43.90 (17.541)
Median	44.00
Min, Max	7.9, 75.7
Number of Subject-weeks [c]	2063

In Study 302, the FAS and the Safety Analysis Set were identical.
AVA = avatrombopag, FAS = Full Analysis Set, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
a. Subjects were counted in each applicable exposure category.
b. Duration of Exposure = date of last dose of study drug - date of first dose of study drug + 1.
c. Number of Subject-weeks = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Study 302 CSR, Table 14.3.1.5.

コア期の FAS における治療の平均遵守率はアバトロンボパグ群で 96.1%、プラセボ群で 99.5%であった（302 試験 CSR Table 14.1.5.1）。コア期及び継続期において治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者の一覧を 302 試験 CSR Listing 16.2.2.1 に示す。

2.7.3.2.2.2.3　有効性評価項目－302 試験

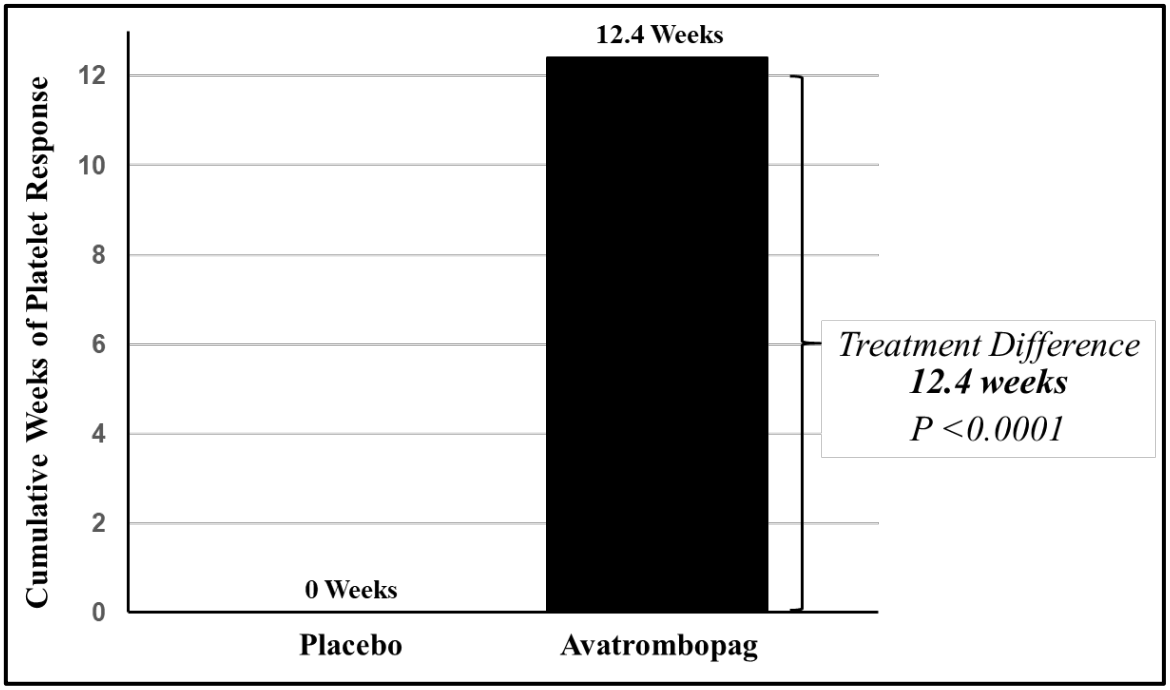
事前に規定した第 3 相 302 試験の目的及び評価項目の詳細な一覧を表 2.7.3-54 に示す。

2.7.3.2.2.2.3.1　主要評価項目の結果

慢性 ITP 患者を対象とした本第 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 50×10^9/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の中央値（最小値、最大値）について、アバトロンボパグ群はプラセボ群より優れていることが示され、救援療法を行わず血小板数が 50×10^9/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［それぞれ中央値 12.4（0、25）週に対し 0（0、2）週］（図 2.7.3-9）。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 2.7.3-21）。

図 2.7.3-9　主要評価項目－血小板反応の累積週数の中央値－FAS、コア期（302 試験）



Source: Study 302 CSR, Table 14.2.1.1.

表 2.7.3-21　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, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo, SD = standard deviation.

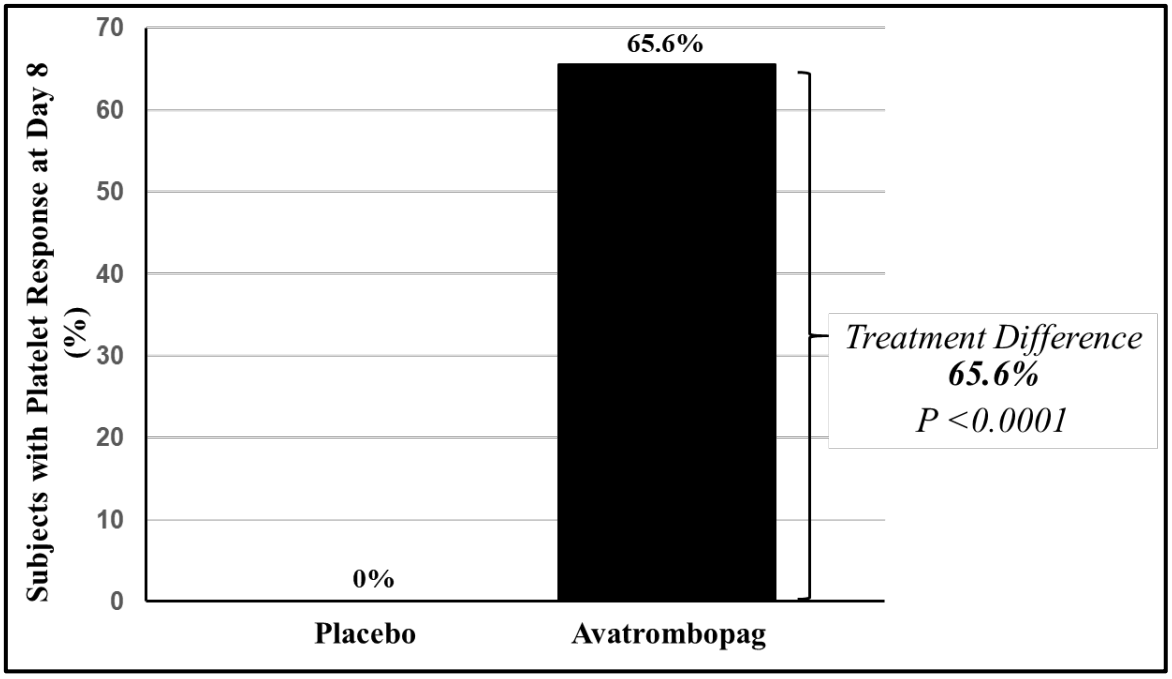
a. Cumulative Number of Weeks of Platelet Response was defined as the total numbers of weeks in which the platelet count was ≥50 × 10^9/L during 6 months of treatment of Core Study in the absence of rescue therapy.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.1.1.

2.7.3.2.2.2.3.2　重要な副次評価項目の結果

慢性 ITP 患者を対象とした 302 試験の第 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 × 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 32 例中 21 例、65.6%に対し 17 例中 0 例、0.0%）（図 2.7.3-10）、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 2.7.3-22）。

図 2.7.3-10　有効性副次評価項目－Day 8 の血小板反応率－FAS、コア期（302 試験）



Source: Study 302 CSR, Table 14.2.2.1.

表 2.7.3-22　Day 8 の血小板数の反応（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験）

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.

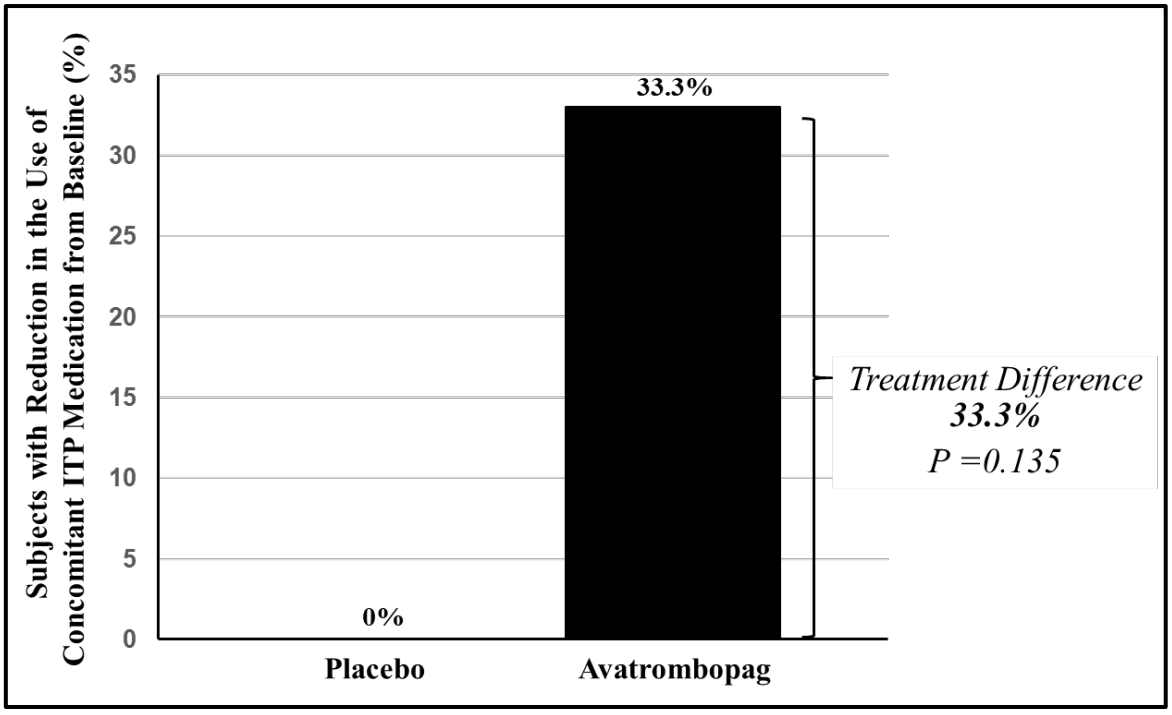
a. Subjects with Platelet Response at Day 8 were defined as those who had a platelet count ≥50 × 10^9/L at Day 8 in the absence of rescue therapy on or before Day 8.
b. 95% CI was calculated based on normal approximation.
c. Missing values were considered as nonresponse in the P-value calculation.
d.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

重要な有効性副次評価項目の 2 つ目は、併用する ITP 治療薬の使用がベースラインから減少した被験者の割合であった。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（表 2.7.3-18）。併用する ITP 治療薬の使用がベースラインから減少した被験者はアバ

トロンボパグ群では 15 例中 5 例（33.3%）であったのに対し、プラセボの投与を受けた被験者では 7 例中 0 例（0%）であった（図 2.7.3-11 及び表 2.7.3-23）。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方が優れた結果であったが、統計学的な有意差は認められなかった（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が少なかった（22 例）ためと考えられた。

図 2.7.3-11　有効性副次評価項目－併用する免疫性血小板減少症治療薬の使用のベースラインからの減少－FAS、コア期（302 試験）



ITP = immune thrombocytopenia
Source: Study 302 CSR, Table 14.2.2.2.

表 2.7.3-23 併用する免疫性血小板減少症治療薬の使用のベースラインからの減少（重要な副次評価項目）－FAS、コア期（302 試験）

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.

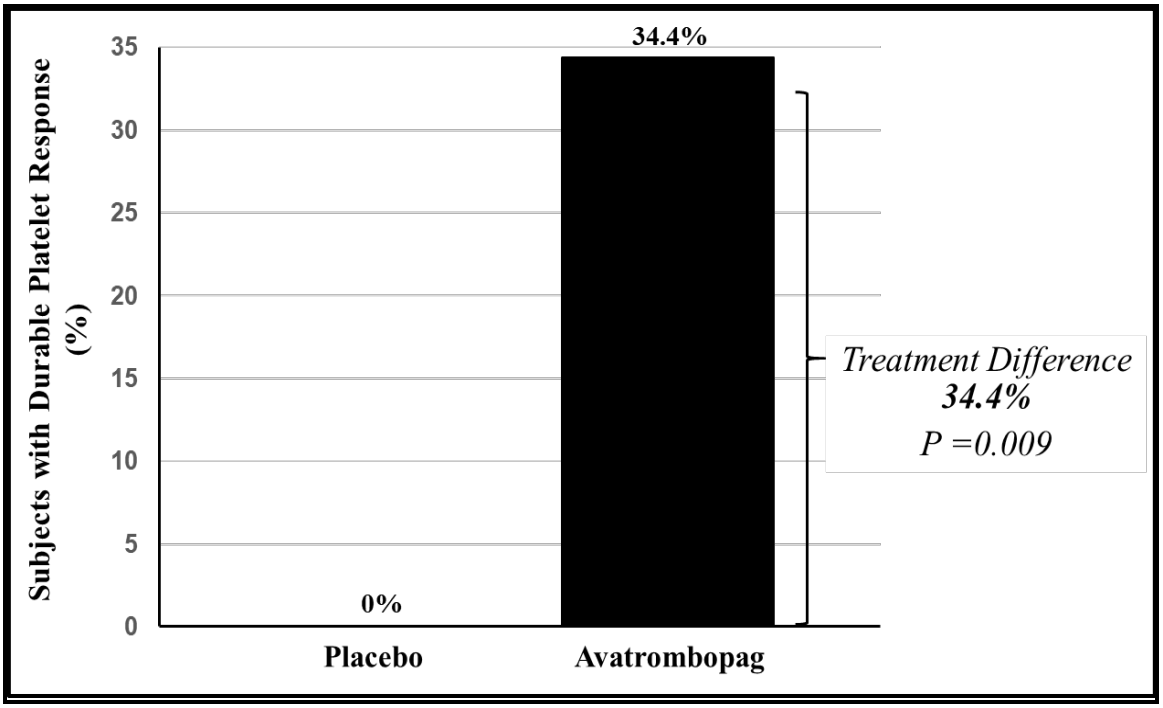
2.7.3.2.2.2.3.3 探索的評価項目の結果

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、8 回中 6 回で血小板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%）より高い割合を示し（図 2.7.3-12）、投与群間差は 34.4%（95% CI：17.92～50.83）でアバトロンボパグ群の方が統計学的に有意に割合が高かった（P = 0.009）（表 2.7.3-24）。

図 2.7.3-12 探索的評価項目－持続血小板反応率－FAS、コア期（302 試験）



Source: Study 302 CSR, Table 14.2.3.1.

表 2.7.3-24 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]		
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.

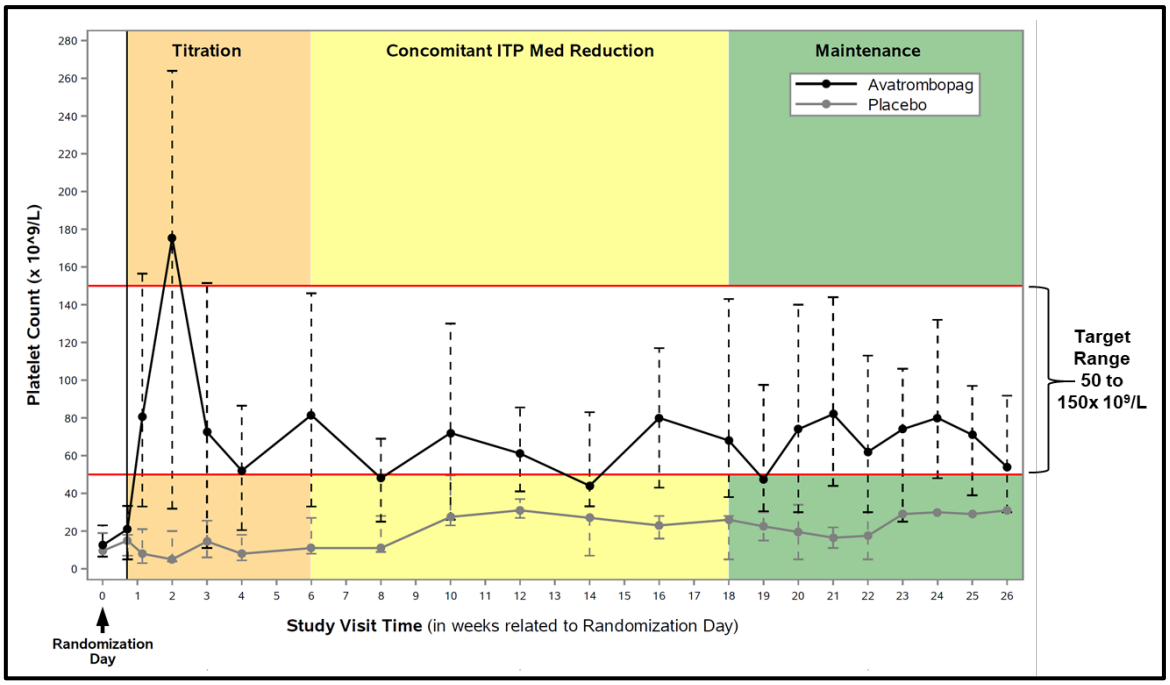
評価時点別の血小板数

2 つの投与群におけるベースラインの血小板数の平均値は同様であった（アバトロンボパグ群 14.06×10^9/L 及びプラセボ群 12.71×10^9/L）（表 2.7.3-18、302 試験 CSR Table 14.2.3.6）。血小板数の増加は、アバトロンボパグ群では投与期間の Day 5（Visit 3）から認められ、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 16×10^9/L であったのに対し、プラセボ群では 1.0×10^9/L であった。血小板数の平均値はアバトロンボパグ群では Week 2（Visit 5）に 205.4×10^9/L で最大となったが、プラセボ群ではベースラインに近い値（11.7×10^9/L）にとどまった。

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（80.5×10^9/L に対し 8×10^9/L、図 2.7.3-13）。対照的に、プラセボ群の血小板数の中央値は、コア期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大多数が目標とした 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下の範囲の血小板数を維持した。評価時点別の治験実施医療機関で測定した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 302 試験 CSR Table 14.2.3.6 に示す。

図 2.7.3-13　血小板数の中央値の推移－FAS、コア期（302 試験）



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

全体的な血小板反応

全体的な血小板反応は、Week 36 付近までの継続期全体を通して概ね維持された。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）、血小板反応は低くなり、ばらつきが大きくなったと考えられた。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 302 試験 CSR Table 14.2.4.1 に示す。

6ヵ月間の出血イベント

コア期6ヵ月間の投与期間中の全ての出血イベント（すなわちWHO出血スコアGrade 1以上）の発現割合は、表 2.7.3-25 に示したようにアバトロンボパグ群とプラセボ群との間で統計学的な有意差はなかった（それぞれ 43.8%及び 52.9%、P=0.5394）。しかし、アバトロンボパグの投与を受けた被験者における曝露期間が4.3倍長かった（曝露期間の中央値：アバトロンボパグ群及びプラセボ群でそれぞれ 26.0 及び 6.0 週間）ため調整した結果、全ての出血イベントの発現頻度はアバトロンボパグ群の方がプラセボ群より低かった（プラセボ群で 6 件/100 人週、アバトロンボパグ群で 2 件/100 人週）。出血イベントの WHO 出血スコアは、アバトロンボパグ群では被験者 3 例が Grade 2（n=2）又は Grade 3（n=1）の出血イベントを発現したが、その他はいずれも Grade 1 であった。また、WHO 出血スコアが Grade 3 であった出血イベント（鼻出血）は、注目すべき有害事象としても報告された（302 試験 CSR 12.3.1.3.6 項）。

表 2.7.3-25　6ヵ月間の投与期間中の出血イベントの要約－FAS、コア期（302 試験）

Exploratory Efficacy Endpoint Analysis	PBO (N=17)	AVA (N=32)
Incidence of Any Bleeding Event during 6-month Treatment [a]		
Yes, n (%)	9 (52.9)	14 (43.8)
No, n (%)	8 (47.1)	18 (56.3)
P-value of Chi-square test [b]	0.5394	
Incidence of Bleeding Events during 6-month Treatment by WHO Bleeding Scale [c]		
Grade 1	9 (52.9)	11 (34.4)
Grade 2	0	2 (6.3)
Grade 3	0	1 (3.1)
Grade 4	0	0

AVA = avatrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo, WHO = World Health Organization.

a. Subjects with multiple bleeding events were counted only once.

b. P-value was calculated based on Chi-square test.

c. Subjects with multiple bleeding events were counted only once in the highest grade category.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.3.9.

救援療法の使用状況

救援療法を要した被験者の割合は、アバトロンボパグ群では 21.9%であったのに対しプラセボ群では 11.8%であったが、両投与群間で救援療法の使用割合に統計学的に有意差はなかった（Fisher の正確確率検定、P = 0.4668、表 2.7.3-26）。プラセボ群の患者における救援療法の使用率の低値は、プラセボ群の治療効果不十分により早期中止率が高くなったため、プラセボの投与を受けた被験者の曝露期間が短くなったことによると考えられた。救援療法を1回以上受けた被験者の要約を 302 試験 CSR Table 14.2.3.12 に示す。

表 2.7.3-26　6 ヵ月間の投与期間中の救援療法の要約－FAS、コア期（302 試験）

Exploratory Efficacy Endpoint Analysis	PBO (N=17)	AVA (N=32)
Rescue Therapy during 6-month Treatment		
Yes, n (%)	2 (11.76)	7 (21.88)
95% CI [a]	0.00, 27.08	7.55, 36.20
No, n (%)	15 (88.24)	25 (78.13)
Difference of Rate of Rescue Therapy [b]	**10.11**	
95% CI	-10.86, 31.08	
P-value of Fisher's exact test	0.4668	

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

a. 95% CI was calculated based on normal approximation.

b. Difference of Rate of Rescue Therapy = Durable Platelet Response Rate of avatrombopag - Durable Response Rate of placebo, 95% CI was calculated based on normal approximation.

Source: Study 302 CSR, Table 14.2.3.10.

併用する免疫性血小板減少症治療薬の使用中止

ベースラインで ITP 治療薬を使用していたアバトロンボパグ群の被験者 15 例及びプラセボ群の 7 例のうち、それぞれ 3 例（20%）及び 0 例（0%）がベースライン以降 6 ヵ月間の投与期間中に併用する ITP 治療薬の使用を中止した。アバトロンボパグ群とプラセボ群の間の併用する ITP 治療薬の使用中止率の差（20%）はアバトロンボパグ群の方が高かったが、統計学的に有意ではなかった（P = 0.5227）（302 試験 CSR Table 14.2.3.11）。

その他の探索的評価項目

6 ヵ月間の投与期間中に血小板反応を連続して達成した週数と定義した血小板反応の最長持続期間の平均値は、アバトロンボパグ群では 6.5 週間（P < 0.0001）であったのに対しプラセボ群では 0.1 週間であった（302 試験 CSR Table 14.2.3.2 及び Table 14.2.3.3）。

血小板数 100×10^9/L 以上かつ出血がない状態とした IWG の定義による完全奏効について、アバトロンボパグ群では Day 8 までに被験者の 28.1%が達成したのに対し、プラセボ群で達成した被験者はいなかった（0%）（302 試験 CSR Table 14.2.3.4）。

IWG の定義による奏効を、Day 8 の血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインから 2 倍以上増加し出血がない状態と定義した。この状態をアバトロンボパグ群では被験者の 56.3%が達成したのに対し、プラセボ群で達成した被験者はいなかった（0%）（302 試験 CSR Table 14.2.3.5）。

2.7.3.2.2.2.3.4　部分集団解析

有効性主要評価項目の部分集団解析の結果は全体の有効性解析と一致し、被験者が少数の部分集団を除き、血小板反応の累積週数の投与群間差はアバトロンボパグ群の方が有意に長い結果を示した。部分集団解析の詳細は 2.7.3.3.3.2 項に示す。

2.7.3.2.2.2.4　要約及び結論－302 試験

302 試験は外国人慢性 ITP の患者を対象に実施した、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・並行群間試験であった。本試験では、主要評価項目及び 1 つ目の重要な副次評価項目は、アバトロンボパグ群が統計学的に有意に改善していた。

主要評価項目である血小板反応の累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群では 12.4 週間であったのに対しプラセボ群では 0 週間で、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）、その投与群間差は大きかった。また、1 つ目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く（アバトロンボパグ群 65.63%に対しプラセボ群 0%、P＜0.0001）、その投与群間差は大きかった。2 つ目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についても、アバトロンボパグ群の方が高い傾向がみられたが、投与群間差は 33.33%で統計学的な有意差は認められなかった（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。コア期の 26 週間の期間中、アバトロンボパグ群の大多数が目標とした 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下の範囲の血小板数を維持した。

2.7.3.2.2.3　海外 305 試験

2.7.3.2.2.3.1　被験者の内訳及び主な人口統計学的データ－305 試験

被験者の内訳

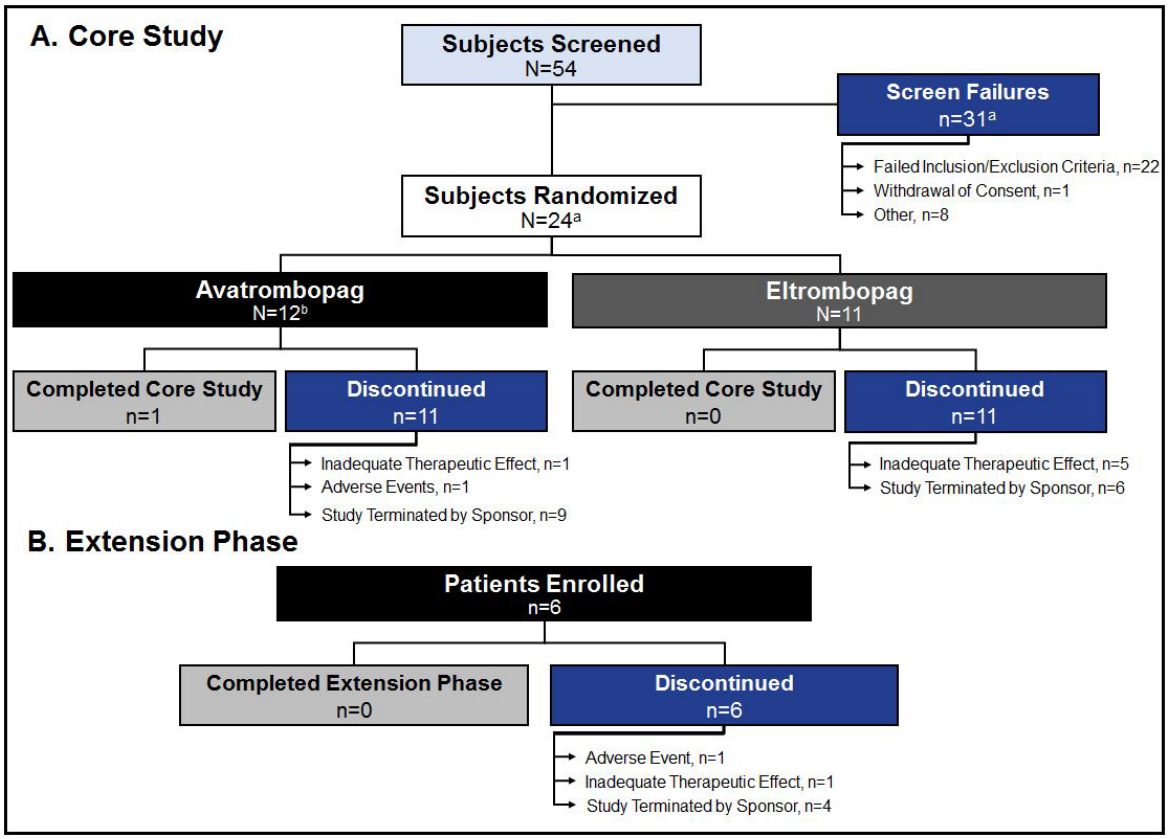
305 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-14 に要約する。被験者計 54 例が本試験への組入れのためスクリーニングを受けた。この 54 例中 31 例がスクリーニング不適格となり、24 例がコア期へ移行した。スクリーニング不適格となった被験者 1 例は誤って本試験のアバトロンボパグ群にランダム割付けされ、投与は受けなかったが、スクリーニング不適格者及び本試験の継続者の両方で集計された。

被験者 23 例全例がコア期に組み入れられ［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）］、治験薬の投与を少なくとも 1 回受けた。アバトロンボパグ群の被験者 1 例（8.3%）がコア期を完了した。その他の被験者はいずれもコア期を中止した。治験依頼者による試験終了を除き、被験者の試験中止の理由として最も多かったのは治療効果不十分で、アバトロンボパグ群［1 例（8.3%）］ではエルトロンボパグ群［5 例（45.5%）］より低い割合であった。アバトロンボパグ群の被験者 1 例（8.3%）は悪心、嘔吐、頭部不快感、頭痛及び不眠症の有害事象のため試験を中止した（305 試験 CSR Table 14.3.3.2）。その他全ての被験者は試験終了のためコア期を中止し、エルトロンボパグ群及びアバトロンボパグ群でそれぞれ 6 例及び 9 例であった。

被験者 6 例が継続期に移行し、アバトロンボパグの投与を 1 回以上受けた（305 試験 CSR Table 14.1.1.3）。6 例はいずれも治験薬の効果不十分のためコア期を早期中止後の移行であっ

た。6 例中 5 例がコア期でエルトロンボパグの投与を受け、1 例がアバトロンボパグの投与を受けた（305 試験 CSR Listing 16.1.7.1）。6 例はいずれも継続期を中止した。継続期の中止の理由として最も多かったのは試験終了であった［4 例（66.7%）］。その他の中止理由は治療効果不十分［1 例（16.7%）］及び有害事象［1 例（16.7%）］であった。1 例は不快感（医師記載名：全身の不快感）の有害事象のため中止した。この不快感の有害事象は被験者がコア期間中にエルトロンボパグの投与を受けていた期間に発現し（305 試験 CSR Listing 16.2.7.3）、本被験者は治療効果不十分のためコア期を中止した。

図 2.7.3-14　被験者の内訳（305 試験）



N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
a. One screen-failed patient was randomized into the Avatrombopag Treatment Group, in error, but not dosed; subject was counted as both a screen failure and continuing into the study.
b. Excludes the 1 patient randomized in error who was not treated.
Source: Study 305 CSR, Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2 and Table 14.1.1.3.

人口統計学的及び他の基準値の特性

コア期における人口統計学的及び他の基準値の特性には、全体的にエルトロンボパグ群とアバトロンボパグ群との間で偏りはなかったが、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低かった（それぞれ 8.5×10^9/L に対し 15×10^9/L）。これにより、アバトロンボパグの投与を受けた被験者が血小板数の目標値を達

成し、エルトロンボパグの投与を受け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。

被験者の多くが女性［14 例（60.9%）］かつ白人［19 例（82.6%）］であった（表 2.7.3-27）。全ての被験者の年齢の中央値は 52.0 歳（範囲：19～88 歳）であった［エルトロンボパグ群 50.0 歳（範囲：20～71 歳）、アバトロンボパグ群 55.0 歳（範囲：19～88 歳）］。エルトロンボパグ群及びアバトロンボパグ群でいずれも被験者の約 3 分の 1（それぞれ 36.4%及び 33.3%）が脾臓摘出術を受けており、ベースライン時に ITP 治療薬を使用していた被験者はエルトロンボパグ群及びアバトロンボパグ群のいずれでも少なかった（それぞれ 9.1%及び 16.7%）。

表 2.7.3-27　人口統計学的及び他の基準値の特性－安全性解析対象集団、コア期（305 試験）

	ELT (N=11)	AVA (N=12[b])	Total (N=23[b])
Age (year) [a]			
N	11	12	23
Mean (SD)	45.4 (20.09)	50.8 (23.04)	48.2 (21.36)
Median	50.0	55.0	52.0
Min, Max	20, 71	19, 88	19, 88
Age Group, n (%)			
<65 Years	8 (72.7)	9 (75.0)	17 (73.9)
65 to 74 Years	3 (27.3)	1 (8.3)	4 (17.4)
75 to 84 Years	0	1 (8.3)	1 (4.3)
≥85 Years	0	1 (8.3)	1 (4.3)
Sex, n (%)			
Male	4 (36.4)	5 (41.7)	9 (39.1)
Female	7 (63.6)	7 (58.3)	14 (60.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic	0	2 (16.7)	2 (8.7)
Non-Hispanic	11 (100)	10 (83.3)	21 (91.3)
Race, n (%)			
White	8 (72.7)	11 (91.7)	19 (82.6)
Black or African American	2 (18.2)	0	2 (8.7)
Japanese	0	0	0
Chinese	0	0	0
Other Asian	0	1 (8.3)	1 (4.3)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	1 (9.1)	0	1 (4.3)
Weight (kg)			
N	10	11	21
Mean (SD)	81.82 (17.268)	77.34 (17.980)	79.47 (17.352)
Height (cm)			
N	10	11	21
Mean (SD)	171.47 (8.670)	170.10 (10.357)	170.75 (9.378)

	ELT (N=11)	AVA (N=12[b])	Total (N=23[b])
BMI (kg/m^2)			
N	10	10	20
Mean (SD)	27.88 (5.991)	25.67 (4.023)	26.77 (5.095)
Baseline Platelet Count (x 10^9/L)			
N	11	12	23
Mean (SD)	18.23 (7.789)	13.04 (9.375)	15.52 (8.862)
Median	15.00	8.50	13.00
Min, Max	9.0, 29.5	3.0, 27.5	3.0, 29.5
Baseline Platelet Count Category, n (%)			
≤15 × 10^9/L	6 (54.5)	7 (58.3)	13 (56.5)
>15 × 10^9/L to <30 × 10^9/L	5 (45.5)	5 (41.7)	10 (43.5)
Splenectomy Status, n (%)			
Yes	4 (36.4)	4 (33.3)	8 (34.8)
No	7 (63.6)	8 (66.7)	15 (65.2)
Use of Concomitant ITP Medication at Baseline, n (%)			
Yes	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (13.0)
No	10 (90.9)	10 (83.3)	20 (87.0)

Percentages were based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
AVA = avatrombopag, BMI = body mass index, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia,
Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
a. Age was calculated at date of informed consent.
b. Excludes 1 screen-failed subject who was randomized to avatrombopag in error, but never treated.
Source: Study 305 CSR, Table 14.1.2.1.

2.7.3.2.2.3.2 治験薬への曝露及び遵守状況の評価－305 試験

治験薬への曝露及び平均 1 日量を、コア期についてはそれぞれ表 2.7.3-28 及び 305 試験 CSR Table 14.3.1.2、継続期についてはそれぞれ 305 試験 CSR Table 14.3.1.3 及び Table 14.3.1.4 に要約する。

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 例及び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全曝露期間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）週間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）週間であった。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。

コア期間中に 26 週間以上の投与を受けた被験者数はアバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群より多かった（それぞれ 25.0%及び 9.1%）。コア期に参加していた被験者 2 例が、試験終了を決定した後も非盲検下で投与を継続（最長 35 週間）した。これらの被験者には、治験依頼者による試験終了の通知後、治験担当医師は安全性上の理由による被験者の盲検解除が許可され、両被験者は音声ウェブ自動応答システムにより盲検解除され、終了手順が実行

された。コア期に参加していた被験者 1 例は、試験の早期終了時に盲検解除されたにもかかわらず、盲検下で治験薬の投与を継続した。本被験者はエルトロンボパグ群にランダム割付けされており、盲検下で治験薬の投与を約 8 ヵ月間受けた。

コア期でアバトロンボパグの投与を受けた被験者における平均 1 日量（標準偏差）は 20.13（8.89）mg で、平均 1 日量は、33.3%が 10 mg 超 20 mg 以下、8.3%が 5 mg 超 10 mg 以下、16.7%が 20 mg 超 30 mg 以下及び 8.3%が 30 mg 超であった（305 試験 CSR Table 14.3.1.2）。コア期でエルトロンボパグの投与を受けた被験者における平均 1 日量（標準偏差）は 60.02（20.30）mg で、平均 1 日量は 45.5%が 25 mg 超 50 mg 以下、54.5%が 50 mg 超であった。

表 2.7.3-28 累積的な曝露の程度－コア期：安全性解析対象集団（305 試験）

Extent of Exposure	ELT (N=11)	AVA (N=12)
Any Exposure [a], n (%)	**11 (100)**	**12 (100)**
≥6 weeks	7 (63.6)	10 (83.3)
≥18 weeks	3 (27.3)	3 (25.0)
≥26 weeks	1 (9.1)	3 (25.0)
≥30 weeks	1 (9.1)	2 (16.7)
Duration of Exposure [b] (weeks)		
N	11	12
Mean (SD)	10.51 (10.066)	15.63 (11.432)
Median	6.86	13.07
Min, Max	1.6, 34.0	2.9, 35.4
Number of Subject-weeks [c]	116	188

AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.

a. Subjects were counted in each applicable exposure category.

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

c. Number of Subject-weeks = summation over all subjects' exposure durations.

Source: Study 305 CSR, Table 14.3.1.1.

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（表 2.7.3-29）（コア期では 12 例がアバトロンボパグの投与を受け、うち 1 例が継続期に移行し、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中央値は 13.14 週間であった。コア期に組み入れられた被験者 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であった。

表 2.7.3-29 累積的な曝露の程度－コア期及び継続期：安全性解析対象集団（305 試験）

Extent of Exposure	AVA (N=17)
Any Exposure [a], n (%)	**17 (100)**
≥6 weeks	14 (82.4)
≥18 weeks	6 (35.3)
≥26 weeks	4 (23.5)
≥32 weeks	2 (11.8)
Duration of Exposure [b] (weeks)	
N	17
Mean (SD)	16.35 (11.037)
Median	13.14
Min, Max	1.0, 35.4
Number of Subject-weeks [c]	278

AVA = avatrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
a. Subjects were counted in each applicable exposure category.
b. Duration of exposure = date of last dose of study drug - date of first dose of study drug + 1.
c. Number of subject-weeks = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Study 305 CSR, Table 14.3.1.3

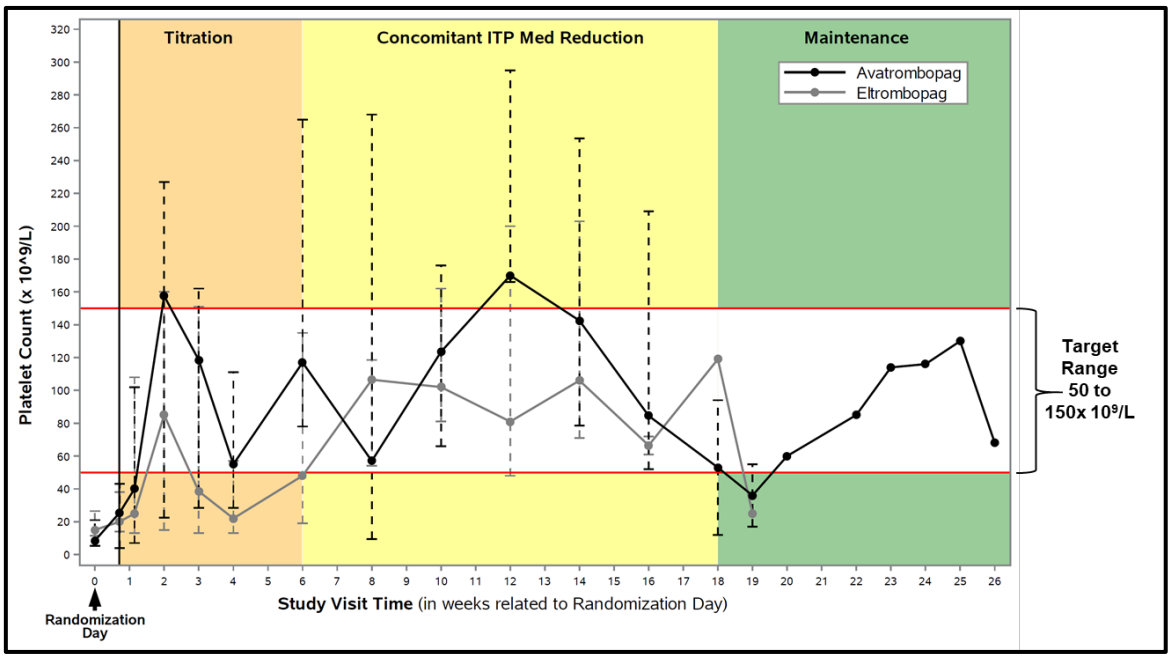
2.7.3.2.2.3.3 有効性の結果－305 試験

305 試験では、各評価時点の血小板数の推移及び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、定量的に有効性を評価した。コア期について、治験実施医療機関で測定した血小板数の中央値を評価時点別及び投与群別に図 2.7.3-15 及び 305 試験 CSR Table 14.2.1.1 に示す。

重要な点として、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（13.0×10^9/L）の方がエルトロンボパグ群（18.2×10^9/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 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の投与を受けた被験者では 12.9×10^9/L、エルトロンボパグの投与を受けた被験者では 8.6×10^9/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 184.8×10^9/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。

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。コア期の期間中、両投与群の血小板数の大多数が目標範囲である 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下を維持した。また、治験薬に対する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（n = 5）の方がアバトロンボパグ群（n = 1）より多かった。

図 2.7.3-15　治験実施医療機関で測定した血小板数の中央値の推移、コア期の 6 ヵ月間の投与期間：FAS（305 試験）



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

継続期（n = 6）について、治験実施医療機関で測定した血小板数の中央値を評価時点別（継続期の初日からの週数で記載）で 305 試験 CSR Figure 14.2.2.4 に示す。継続期に認められた血小板数の中央値は低かった。特に、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いた（エルトロンボパグ群 5 例及びアバトロンボパグ群 1 例）。

併用する ITP 治療薬の使用状況を記録したが、ベースラインで ITP 治療薬の使用を報告した被験者はほとんどおらず、エルトロンボパグ群の 1 例（9.1%）及びアバトロンボパグ群の 2 例（16.7%）のみであった（305 試験 CSR Table 14.1.2.1）。コア期及び継続期における ITP の前治療及び併用する ITP 治療薬の被験者の一覧を 305 試験 CSR Listing 16.2.6.2 に示す。併用する ITP 治療薬の使用状況の変化に関する評価は実施できなかった。

WHO 出血スコアを用いて、出血イベントの発現割合及び重症度を評価した。表 2.7.3-30（コア期）及び表 2.7.3-31（継続期）に、本試験で認められた出血イベントを発現した被験者数及び割合を、最も高い出血 Grade 別に要約する。コア期で出血イベントを報告した被験者は、アバトロンボパグ群（6 例、46.2%）の方がエルトロンボパグ群（9 例、81.8%）と比較して少なかった。出血イベントはいずれも Grade 1 又は 2 であった。継続期ではアバトロンボパグの投与を受けた被験者計 5 例が出血イベントを報告した。出血イベントはいずれも Grade 1 又は 2 と報告され、したがって臨床的に重要な出血イベント（すなわち Grade 3 又は 4）は報告されなかった。

表 2.7.3-30　出血イベントの要約－コア期の FAS（305 試験）

WHO Bleeding Scale Grade	ELT (N=11)	AVA (N=13)
Incidence of Bleeding Events by WHO Bleeding Scale [a], n (%)		
Any Grade	9 (81.8)	6 (46.2)
Grade 1	5 (45.5)	2 (15.4)
Grade 2	4 (36.4)	4 (30.8)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0

Percentages were based on the total number of subjects in relevant treatment group.
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, WHO = World Health Organization.
a. Subjects with multiple bleeding events are only counted once in the highest grade category.
Source: Study 305 CSR, Table 14.2.3.

表 2.7.3-31　出血イベントの要約－継続期の mFAS（305 試験）

WHO Bleeding Scale Grade	AVA (N=6)
Incidence of Bleeding events by WHO Bleeding Scale [a], n (%)	
Grade 1	1 (16.7)
Grade 2	4 (66.7)
Grade 3	0
Grade 4	0

Percentages were based on the total number of subjects in relevant treatment group.
AVA = avatrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, WHO = World Health Organization.
a. Subjects with multiple bleeding events are only counted once in the highest grade category.
Source: Study 305 CSR, Table 14.2.4.

2.7.3.2.2.3.4　要約及び結論－305 試験

本第 3 相試験は、慢性 ITP の被験者を対象としてアバトロンボパグ及びエルトロンボパグの経口投与の有効性及び安全性を比較して評価した。被験者募集において困難が生じたため早期終了となったが、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様又はそれ以上の結果であった。コア期の期間中、両投与群の血小板数の大多数が目標範囲である 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下を維持した。これらのデータは、慢性 ITP の患者集団におけるアバトロンボパグの有効性を支持している。

2.7.3.2.2.4　海外 CL-003 試験

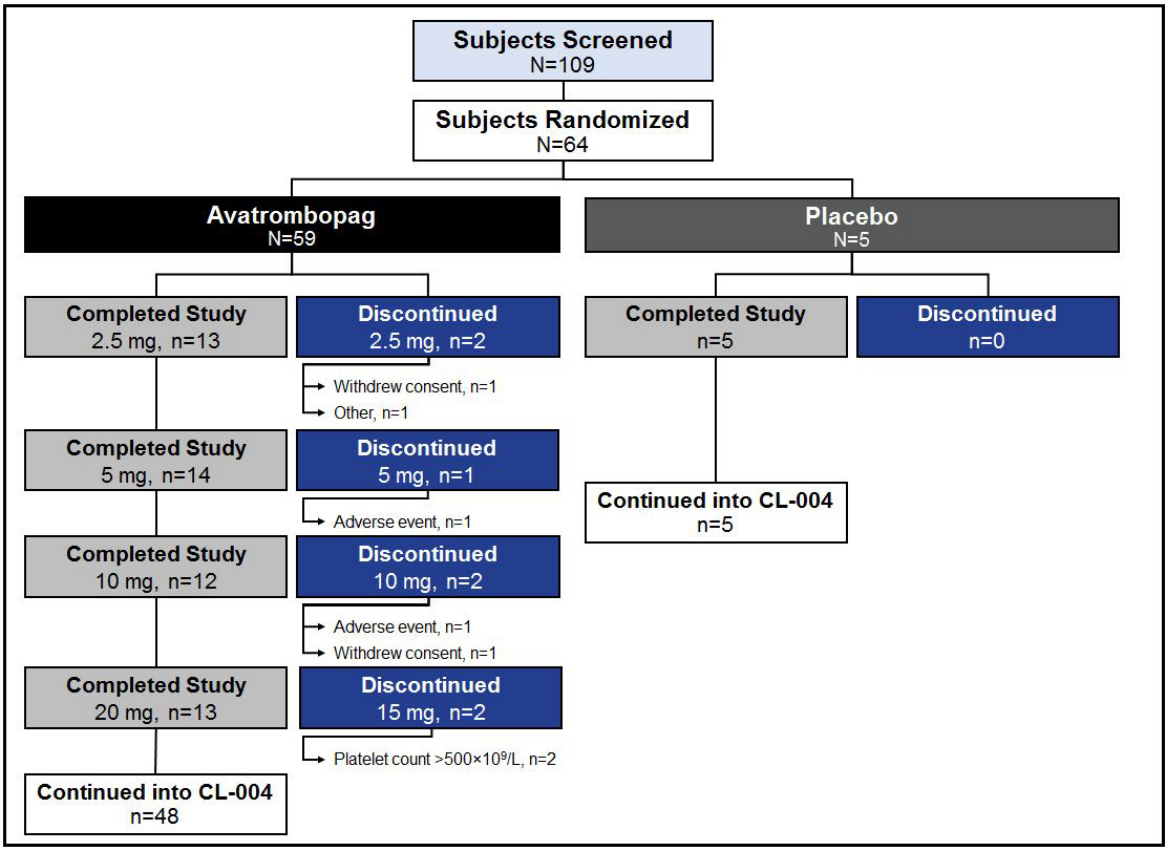
2.7.3.2.2.4.1　被験者の内訳及び主な人口統計学的データ－CL-003 試験

被験者の内訳

CL-003 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-16 に要約する。被験者計 64 例を CL-003 試験に組み入れた。治験実施計画書に従って治療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（CL-003 試験 CSR Table 14.1.1.2.1）。

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%）。二重盲検下での投与を中止した被験者 7 例がアバトロンボパグの投与を中止した理由は、有害事象、血小板数の 500×10^9/L 以上への増加及び同意撤回が各 2 例（3.4%）で、1 例は同意撤回の理由を「他の理由」とし、Grade 3 及び 4 の血小板減少症が持続するためとした。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 500×10^9/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。

図 2.7.3-16　被験者の内訳（CL-003 試験）



N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.1.1.1, Table 14.1.1.2.1, and Listing 16.2.1.2.

人口統計学的及び他の基準値の特性

男性 24 例及び女性 40 例、計 64 例の被験者を CL-003 試験に組み入れ、アバトロンボパグ又はプラセボの投与にランダム割付けした（表 2.7.3-32）。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、関連する投与群間差は特定されなかった。被験者の大多数が白人（n=48；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（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（範囲：23～73）歳であった。被験者のうち 12 例（18.8%）が 65～74 歳、7 例（10.9%）が 75～84 歳で、85 歳以上の被験者はいなかった。全ての投与群の被験者の多く（71.9%）はベースラインの血小板数が 15×10^9/L 超であった。18 例（28.1%）はベースラインの血小板数が 15×10^9/L 以下で、そのうちプラセボ群 2 例、アバトロンボパグ 2.5 mg 群 5 例、5 mg 群 2 例、10 mg 群 5 例及び 20 mg 群 4 例であった（CL-003 試験 CSR Table 14.1.2.1 及び Listing 16.2.4.1）。

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［プラセボ群 5 例中 2 例（40%）及びアバトロンボパグ群 59 例中 18 例（30.5%）］、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［プラセボ群 5 例中 3 例（60%）及びアバトロンボパグ群 59 例中 28 例（47.5%）］。これらの治療のいずれかを受けていた被験者数及び割合は投与

群間でやや異なっていたが、明らかな投与群間差はなかった。注目すべき点として、上記の背景因子について、アバトロンボパグ 20 mg 群とプラセボ群との間で割合に差はなかった。

本試験に組み入れた被験者 64 例はいずれも ITP の前治療薬を使用していた。比較的多く使用されていた前治療薬は副腎皮質ステロイド［プラセボ群 5 例中 5 例（100%）及びアバトロンボパグ群 59 例中 53 例（89.8%）］、免疫グロブリン［プラセボ群 5 例中 4 例（80%）及びアバトロンボパグ群59例中36例（61%）］、モノクローナル抗体［プラセボ群5例中2例（40%）及びアバトロンボパグ群 59 例中 24 例（40.7%）］及び特異的免疫グロブリン［プラセボ群 5 例中 2 例（40%）及びアバトロンボパグ群 59 例中 24 例（40.7%）］であった。組入れ前に投与を受けた全ての治療薬の一覧を CL-003 試験 CSR Table 14.3.9.1 に示す。

表 2.7.3-32 人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS（CL-003 試験）

Category	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)
Age, years					
Mean (SD)	39.6 (20.63)	52.9 (17.84)	55.6 (18.03)	57.5 (17.88)	47.9 (16.54)
Median	29.0	56.0	58.0	60.0	44.0
Min, Max	23, 73	20, 81	18, 79	22, 82	22, 77
Sex, n (%)					
Male	2 (40.0)	6 (40.0)	6 (40.0)	6 (42.9)	4 (26.7)
Female	3 (60.0)	9 (60.0)	9 (60.0)	8 (57.1)	11 (73.3)
Race, n (%)					
Black, African Heritage	0	2 (13.3)	0	1 (7.1)	2 (13.3)
Asian	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	1 (6.7)
Hispanic	1 (20.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	1 (7.1)	1 (6.7)
White	4 (80.0)	11 (73.3)	11 (73.3)	12 (85.7)	10 (66.7)
Other	0	0	1 (6.7)	0	1 (6.7)
History of Splenectomy, yes	2 (40.0)	5 (33.3)	4 (26.7)	3 (21.4)	6 (40.0)
Baseline Steroid Usage, yes	3 (60.0)	4 (26.7)	8 (53.3)	6 (42.9)	10 (66.7)
Baseline Platelet Count ≤15 × 10^9/L	2 (40.0)	5 (33.3)	2 (13.3)	5 (35.7)	4 (26.7)

In Study CL-003, the Randomized, Full Analysis, and Safety populations were identical.
AVA = avatrombopag, 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 CL-003 CSR, Table 14.1.2.1.

2.7.3.2.2.4.2 治験薬への曝露及び遵守状況の評価－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）（表 2.7.3-33）、CL-003 試験では用量調節は認められていなかった。アバトロンボパグの服用を忘れた被験者数に、投与用量による一貫した増加はなく、服用忘れのあった被験者は20 mg群では4例であっ

たのに対し、2.5 mg 群では 2 例、5 mg 群では 5 例及び 10 mg 群では 1 例であった（CL-003 試験 CSR Table 14.4 及び Listing 16.2.5.4）。

表 2.7.3-33　曝露の程度－FAS（CL-003 試験）

Category	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)
Exposure Duration, days					
Mean (SD)	29.0 (1.22)	25.8 (8.10)	28.7 (4.59)	26.9 (4.67)	26.1 (5.97)
Median	29	29	29	29	29
Min, Max	28, 31	2, 30	19, 42	13, 30	14, 30
Number of Skipped Doses					
Mean (SD)	0.0 (0.00)	0.1 (0.26)	0.2 (0.41)	0.1 (0.53)	0.5 (1.81)

In Study CL-003, the Randomized, Full Analysis, and Safety populations were identical.
AVA = avatrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group,
PBO = placebo, SD = standard deviation.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.4.

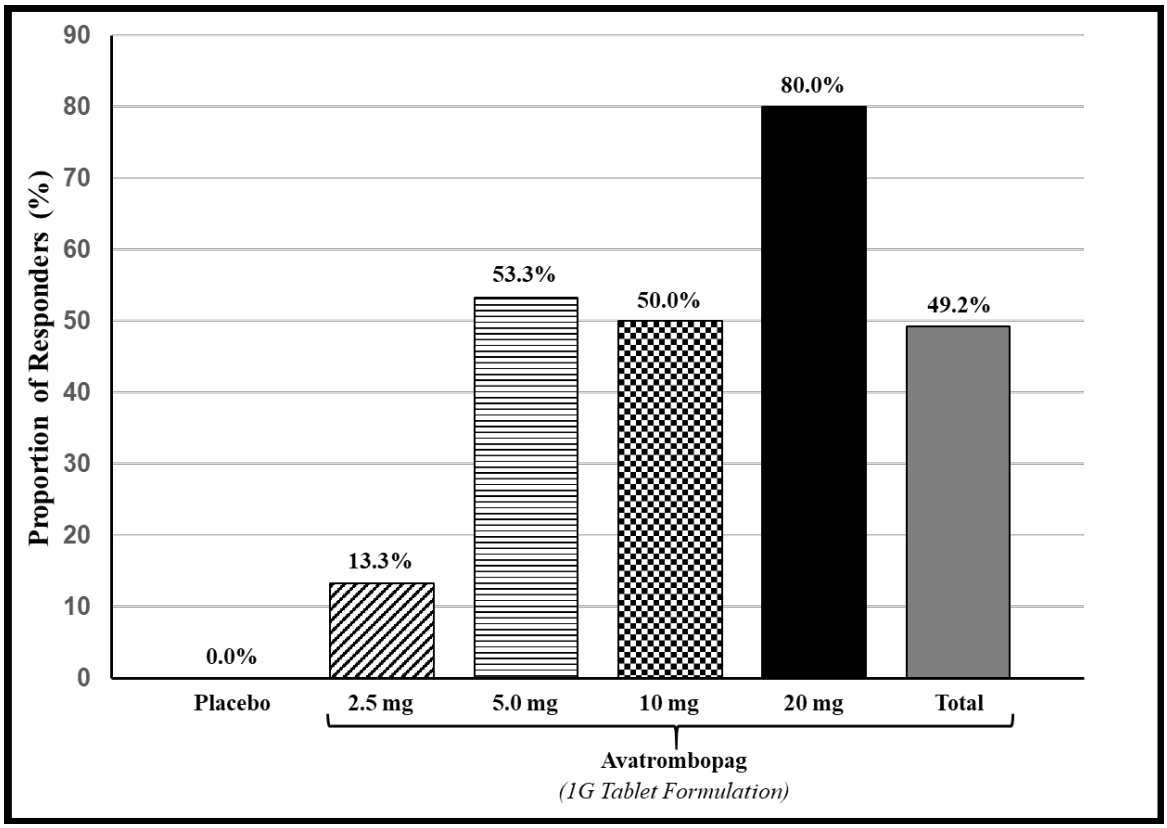
2.7.3.2.2.4.3　有効性評価項目

2.7.3.2.2.4.3.1　有効性主要評価項目の結果－CL-003 試験

CL-003 試験の有効性主要評価項目は、慢性 ITP の被験者を対象とした Day 28 のアバトロンボパグ群対プラセボ群のレスポンダーの割合であった。レスポンダーの割合は、スクリーニング Visit B（Day 1）の血小板数が 30×10^9/L 未満かつ Day 28 に血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合と、副腎皮質ステロイドの投与を受けており Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満かつ血小板数が Day 1 の値より 20×10^9/L 以上増加した被験者の割合を併せた値と定義した。

FAS における Day 28 の全体的なレスポンダーの割合（LOCF 法）はアバトロンボパグ群の合計（49.2%）の方がプラセボ群（0%）と比較して高かった。アバトロンボパグ群間では用量反応関係が認められ、特に最低用量と最大用量において顕著であった（範囲：2.5 mg 群の 13.3%から 20 mg 群の 80.0%）（図 2.7.3-17）。Day 28 のレスポンダーの割合について、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（それぞれ 80.0%及び 0%、P = 0.0036）（表 2.7.3-34）。同様に、20 mg 群と 2.5 mg 群の群間差も統計学的に有意であり（P = 0.0007）、第 3 相試験における用量を 20 mg とした決定を支持する結果であった。また、5 及び 10 mg 群でも 2.5 mg 群に対する群間差に増加傾向がみられ、Day 28 のレスポンダーの割合における用量反応性が示唆された。

図 2.7.3-17　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 2.7.3-34　Day 28 のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

Category	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	Total AVA (N=59)
Responder Rate on Day 28, n (%)	0	2 (13.3)	8 (53.3)	7 (50.0)	12 (80.0)	29 (49.2)
P-values						
vs PBO	-	1.0000	0.0547	0.1060	0.0036	-
vs AVA 2.5 mg	-	-	0.0502	0.0502	0.0007	-
vs AVA 5 mg	-	-	-	1.0000	0.2451	-
vs AVA 10 mg	-	-	-	-	0.1281	-

AVA = avatrombopag, LOCF=last observation carried forward, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
P-values determined using Fisher's Exact test.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.1.1.1.

同様に、FAS を対象として OC 法を用いたレスポンダーの割合の解析において、20 mg 群はプラセボ群（P = 0.0065）及び 2.5 mg 群（P = 0.0048）と比較して、いずれも有意に高い割合を示した（CL-003 試験 CSR Table 14.2.1.2.1）。本法を用いた解析では、アバトロンボパグ

10 mg 群もプラセボ群（P = 0.044）及びアバトロンボパグ 2.5 mg 群（P = 0.041）と比較してレスポンダーの割合が有意に高かった。アバトロンボパグ 2.5 又は 5 mg 群とプラセボ群との間の差は有意ではなかった。これらの有効性の結果は PPS を対象とした解析でも確認され、その結果は CL-003 試験 CSR Table 14.2.1.1.2 に示す。

上記の定義に従ったレスポンダーの割合について、評価時点別の評価も行った。アバトロンボパグの 5 mg 以上の投与を受け、Day 7 に血小板数の反応を達成した被験者のうち、約 30%～80%がさらに 21 日間にわたり血小板数の反応を維持した。プラセボ又はアバトロンボパグ 2.5 mg の投与を 28 日間受けた被験者は、いずれも持続的な血小板数の反応を達成しなかった（CL-003 試験 CSR Ad hoc Table 2.1）。

2.7.3.2.2.4.3.2　有効性副次評価項目の結果－CL-003 試験

ベースラインから Day 28 までの血小板数の変化

血小板数の推移

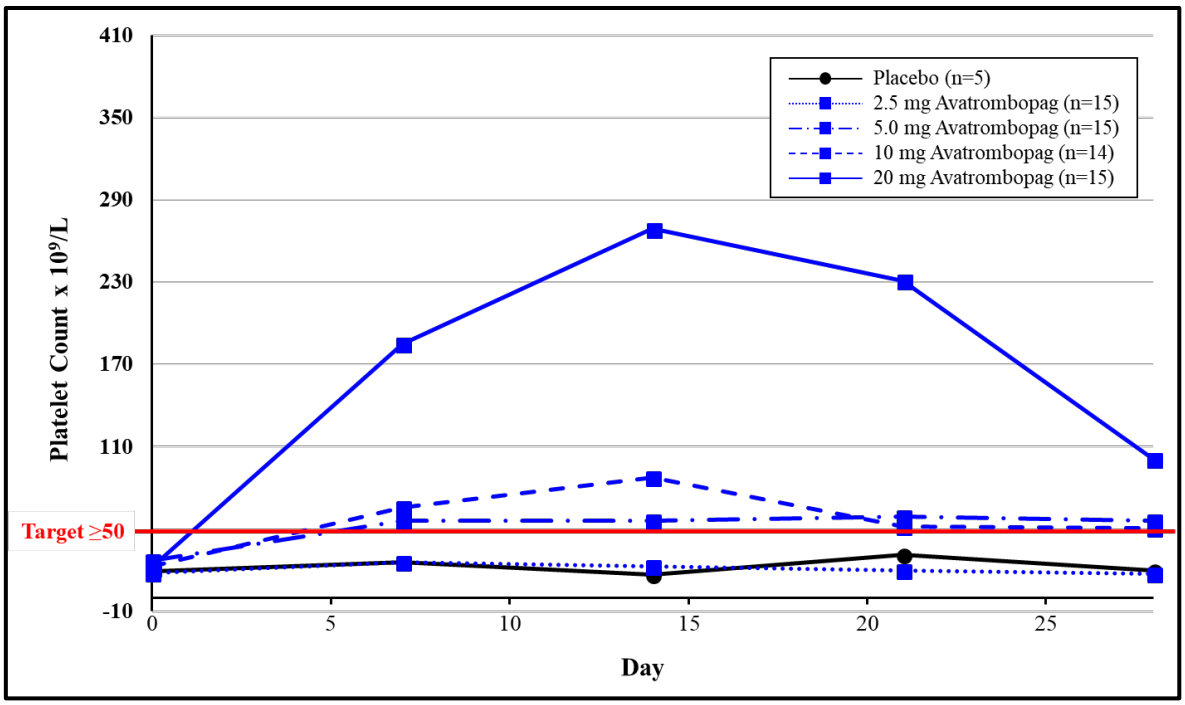
血小板数の推移を評価時点別及び投与群別に図 2.7.3-18（中央値）及び CL-003 試験 CSR Table 14.2.2.1.1（中央値及び平均値）に示す。アバトロンボパグ 5 、10 及び 20 mg 群ではアバトロンボパグの投与により Day 7 から用量に依存した血小板数の増加が認められ、血小板数の中央値が 10 mg 群（3.9 倍）及び 20 mg 群（12.2 倍）で Day 14 にピークに達した。血小板数はその後減少したが、アバトロンボパグ 10 及び 20 mg 群では Day 28 までベースラインと比較して高い値を維持した（それぞれ 2.2 倍及び 4.6 倍）。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ばらつきの経時的な増加は多因子的であると考えられ、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に起因する可能性がある。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、長期治療期間中に用量調節を推奨する根拠となっている。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用性が確認された（図 2.7.3-24）。

アバトロンボパグ 20 mg 群において、血小板数の中央値はベースライン時に 22×10^9/L であったが Day 7 には 185×10^9/L に増加し、2 週間の投与後（Day 14）に 269×10^9/L でピークに達した後、Day 21 には 231×10^9/L、Day 28 には 101×10^9/L と、本試験期間中を通じて目標値である 50×10^9/L を超える値を維持した。これらの有効性の結果は、FAS 及び PPS を対象として OC 法を用いた血小板数データ及び血小板数のベースラインからの変化の解析により確認され、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.2.2.1 及び Table 14.2.2.2.2、並びに CL-003 試験 CSR Figure 14.2.1.2、Figure 14.2.2.2 及び Figure 14.2.2.1 に示す。

血小板数のベースラインからの変化について、治験実施医療機関別、ベースラインの血小板数別、脾臓摘出術の状況別及び前治療のライン数別に複数の部分集団解析を実施した。その結果を CL-003 試験 CSR 11.4.1.2 項に要約する。これらの各部分集団解析により、アバトロ

ンボパグ 20 mg 群ではプラセボ群と比較して血小板数の中央値が一貫して高いことが確認された。

図 2.7.3-18　評価時点別及び投与群別の血小板数の中央値（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

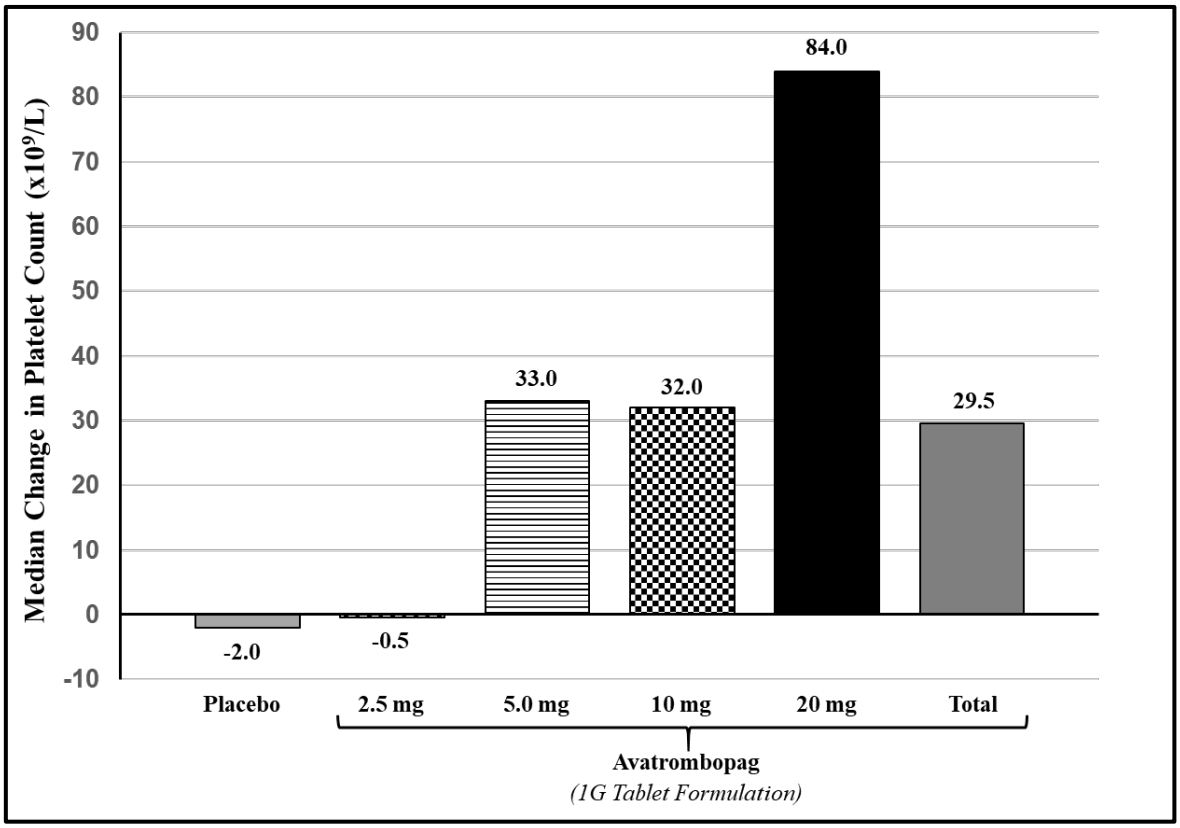


LOCF = last observation carried forward.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.2.1.1.

ベースラインから Day 28 までの血小板数の変化

FAS を対象として LOCF 法を用いて解析したベースラインから Day 28 までの血小板数の変化量を表 2.7.3-35 及び CL-003 試験 CSR Table 14.2.2.1.1 に示す。Day 28 に血小板数の中央値の変化がピークに達したのはアバトロンボパグ 20 mg 群で、84.0 × 10^9/L であった（図 2.7.3-19）。また、Day 28 にアバトロンボパグ 5 及び 10 mg 群ではそれぞれ 33 × 10^9/L 及び 32 × 10^9/L の血小板数増加が認められ、プラセボ群及びアバトロンボパグ 2.5 mg 群では Day 28 の血小板数の増加はみられなかった。

図 2.7.3-19　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.

表 2.7.3-35　ベースラインから Day 28 までの血小板数（× 10^9/L）の変化（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

Category	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	Total AVA (N=59)
Baseline (Screening Visit B) (× 10^9/L)						
N	5	15	15	14	15	59
Mean (SD)	22.8 (14.41)	18.3 (11.27)	25.9 (9.33)	22.7 (13.26)	26.1 (14.71)	23.3 (12.40)
Median	19.0	18.0	27.0	22.5	22.0	22.0
Min, Max	9, 46	2, 46	10, 46	1, 48	8, 50	1, 50
Change from Baseline to Day 28 (× 10^9/L)						
N	5	14	15	14	15	58
Mean (SD)	-1.8 (7.73)	7.3 (23.74)	43.7 (50.35)	81.0 (124.55)	200.2 (292.36)	84.4 (175.24)
Median	-2.0	-0.5	33.0	32.0	84.0	29.5
Min, Max	-12, 9	-8, 82	-15, 122	-4, 427	-10, 1012	-15, 1012

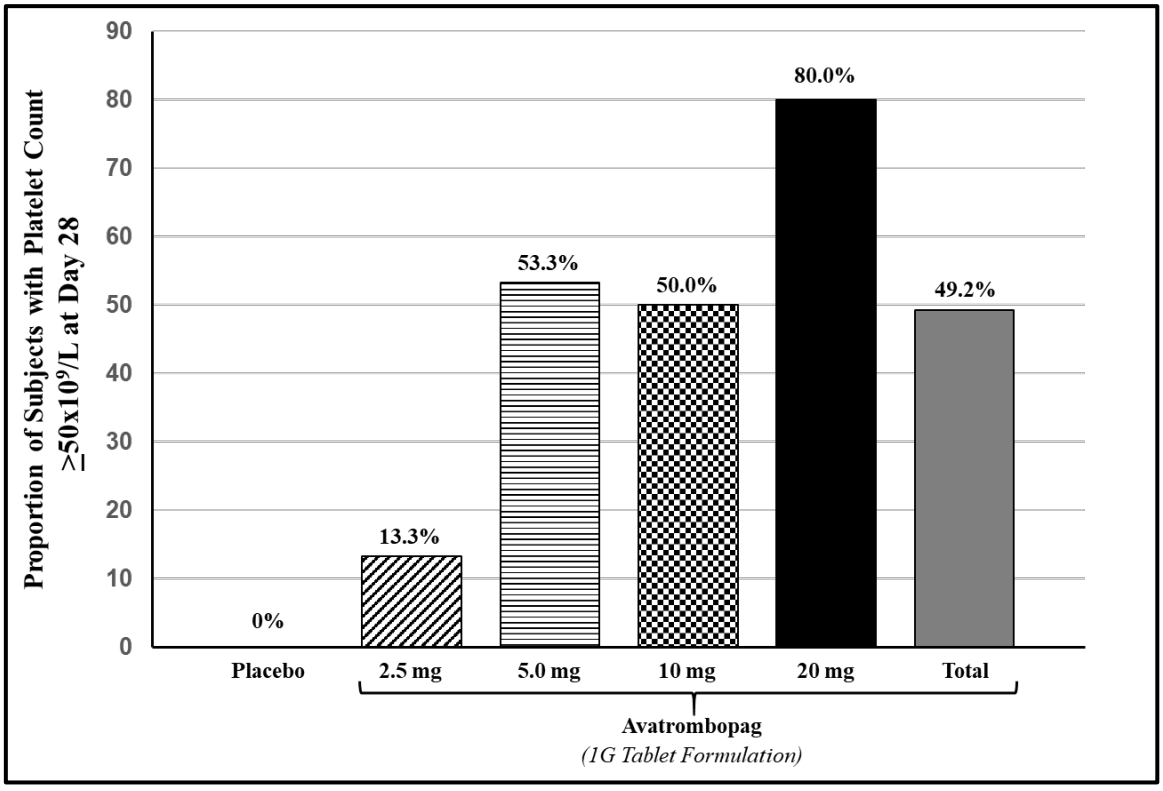
AVA = avatrombopag, LOCF = last observation carried forward, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo, SD = standard deviation.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.2.1.1.

Day 28 に血小板数 50 × 10^9/L 以上を達成した被験者の割合

Day 28 に血小板数 50 × 10^9/L 以上を達成した被験者の割合も、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%）と比較して有意に高いことが示された（P = 0.0036、図 2.7.3-20、CL-003 試験 CSR Table 14.2.4.1.1.1）。血小板数が 50 × 10^9/L 以上であった被験者の割合はアバトロンボパグ 2.5、5 及び 10 mg 群でもプラセボ群より高かったが、これらの投与群間差は統計学的に有意ではなかった。FAS を対象として OC 法を用いた解析でも同様の結果が得られた（CL-003 試験 CSR Table 14.2.4.1.2.1）。

PPS を対象とした Day 28 に血小板数 50 × 10^9/L 以上を達成した被験者の割合の LOCF 法及び OC 法を用いた解析も同様の結果となり、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.4.1.1.2 及び Table 14.2.4.1.2.2 に示す。

図 2.7.3-20　Day 28 の血小板数が 50 × 10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）



1G = first generation, LOCF = last observation carried forward.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.4.1.1.1.

評価時点別の血小板数が 50 × 10^9/L 以上であった被験者の割合

FAS を対象として LOCF 法を用いた解析により、Day 7 までに血小板数が 50 × 10^9/L 以上であ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%）と比較して高いことが示された（表 2.7.3-36）。この割合は 20 mg 群で最も高く、Day 7 に血小板数が

50×10^9/L 以上であった被験者の割合はアバトロンボパグ 20 mg 群で 93.3%であったのに対し、2.5、5 及び 10 mg 群ではそれぞれ 6.7%、66.7%及び 64.3%であった。

アバトロンボパグ 20 mg 群において血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合は、全ての評価時点で 3 つの低用量群全て（すなわち 2.5、5 及び 10 mg 群）と比較して高かった。さらに、血小板数が 50×10^9/L 以上であった 20 mg 群の被験者の割合は投与中の早期（すなわち Day 7）にピークに達したのに対し、2.5 mg 群（20.0%）及び 10 mg 群（78.6%）では Day 14 にピークに達した。アバトロンボパグ 5 mg 群の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合は、Day 28 にわずかに減少するまで、ほぼ一定で推移した（Day 7、14、21 及び 28 に各 66.7%、60.0%、60.0%及び 53.3%）。

表 2.7.3-36 評価時点別の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－ FAS（CL-003 試験）

Visit	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	Total AVA (N=59)
Day 7, n (%) [a]	0	1 (6.7)	10 (66.7)	9 (64.3)	14 (93.3)	34 (57.6)
Day 14, n (%) [a]	0	3 (20.0)	9 (60.0)	11 (78.6)	14 (93.3)	37 (62.7)
Day 21, n (%) [a]	1 (20.0)	2 (13.3)	9 (60.0)	7 (50.0)	13 (86.7)	31 (52.5)
Day 28, n (%) [a]	0	2 (13.3)	8 (53.3)	7 (50.0)	12 (80.0)	29 (49.2)

AVA = avatrombopag, LOCF = last observation carried forward, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
a. Percentages were based on the total number of subjects with non-missing data in relevant treatment group.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.4.2.1.1.

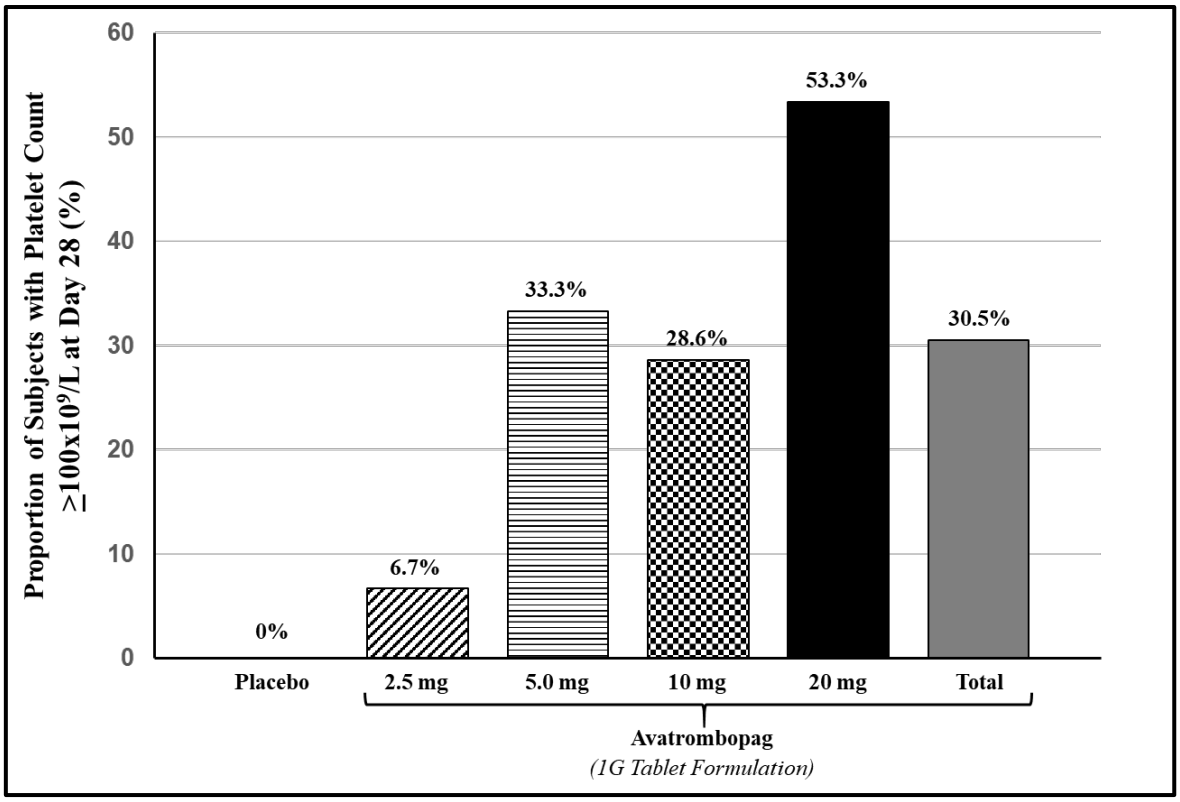
これらの結果は、FAS を対象として OC 法を用いた解析及び PPS を対象として LOCF 法及び OC 法の両方を用いた解析でも確認された。FAS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析をそれぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.4.2.1.1 及び Table 14.2.4.2.2.1 に、PPS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析をそれぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.4.2.1.2 及び Table 14.2.4.2.2.2 に示す。

Day 28 に血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合

FAS を対象として LOCF 法を用いた解析により、Day 28 に血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合も、アバトロンボパグ 20 mg 群（53.3%）の方がプラセボ群（0%）より高いことが示されたが、この差は統計学的に有意ではなかった（P = 0.0547）（図 2.7.3-21、CL-003 試験 CSR Table 14.2.5.1.1.1）。また、血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者の割合は、アバトロンボパグ 2.5、5 及び 10 mg 群の方がプラセボ群より高かったが、これらの差も同様に統計学的に有意ではなかった。FAS を対象として OC 法を用いた解析により、Day 28 に血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合は、アバトロンボパグ 20 mg 群の方がプラセボ群より高いことが示されたが、この投与群間差は統計学的に有意ではなかった（CL-003 試験 CSR Table 14.2.5.1.2.1）。

PPS を対象とした LOCF 法及び OC 法を用いた解析のいずれでも、Day 28 に血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合はアバトロンボパグ群の方が高いことが示されたが、これらの投与群間差は統計学的に有意ではなかった（それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.5.1.1.2 及び Table 14.2.5.1.2.2）。

図 2.7.3-21　Day 28 に血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－ FAS（CL-003 試験）



1G = first generation, LOCF = last observation carried forward.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.5.1.1.1.

評価時点別の血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者の割合

FAS を対象として LOCF 法を用いた解析で、アバトロンボパグの投与を受けた被験者の 33.9%が Day 7 までに血小板数 100×10^9/L 以上を達成したのに対し、プラセボ群で達成した被験者はいなかったことが示された（表 2.7.3-37）。この割合は 20 mg 群で最も高く、被験者の 80.0%が Day 7 に血小板数 100×10^9/L 以上を達成したのに対し、2.5、5 及び 10 mg 群ではそれぞれ 6.7%、20.0%及び 28.6%であった。20 mg 群において血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者の割合は、全ての評価時点でアバトロンボパグの 3 つの低用量群全て（すなわち 2.5、5 及び 10 mg 群）と比較して高かった。

血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者の割合は Day 14 に 5 mg 群（26.7%）、10 mg 群（42.9%）及び 20 mg 群（86.7%）でピークに達した。2.5 mg 群では、1 例のみが Day 7 に血小

板数 100 × 10^9/L 以上であった。同様の結果は OC 法を用いた解析でも認められた。FAS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果を、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.5.2.1.1 及び Table 14.2.5.2.2.1 に示す。

表 2.7.3-37 評価時点別の血小板数が 100 × 10^9/L 以上であった被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

Visit	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	Total AVA (N=59)
Day 7, n (%) [a]	0	1 (6.7)	3 (20.0)	4 (28.6)	12 (80.0)	20 (33.9)
Day 14, n (%) [a]	0	0	4 (26.7)	6 (42.9)	13 (86.7)	23 (39.0)
Day 21, n (%) [a]	0	0	3 (20.0)	3 (21.4)	11 (73.3)	17 (28.8)
Day 28, n (%) [a]	0	1 (6.7)	5 (33.3)	4 (28.6)	8 (53.3)	18 (30.5)

AVA = avatrombopag, LOCF = last observation carried forward, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
a. Percentages were based on the total number of subjects with non-missing data in relevant treatment group.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.5.2.1.1.

PPS における結果も同様であった。PPS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果を、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.5.2.1.2 及び Table 14.2.5.2.2.2 に示す。

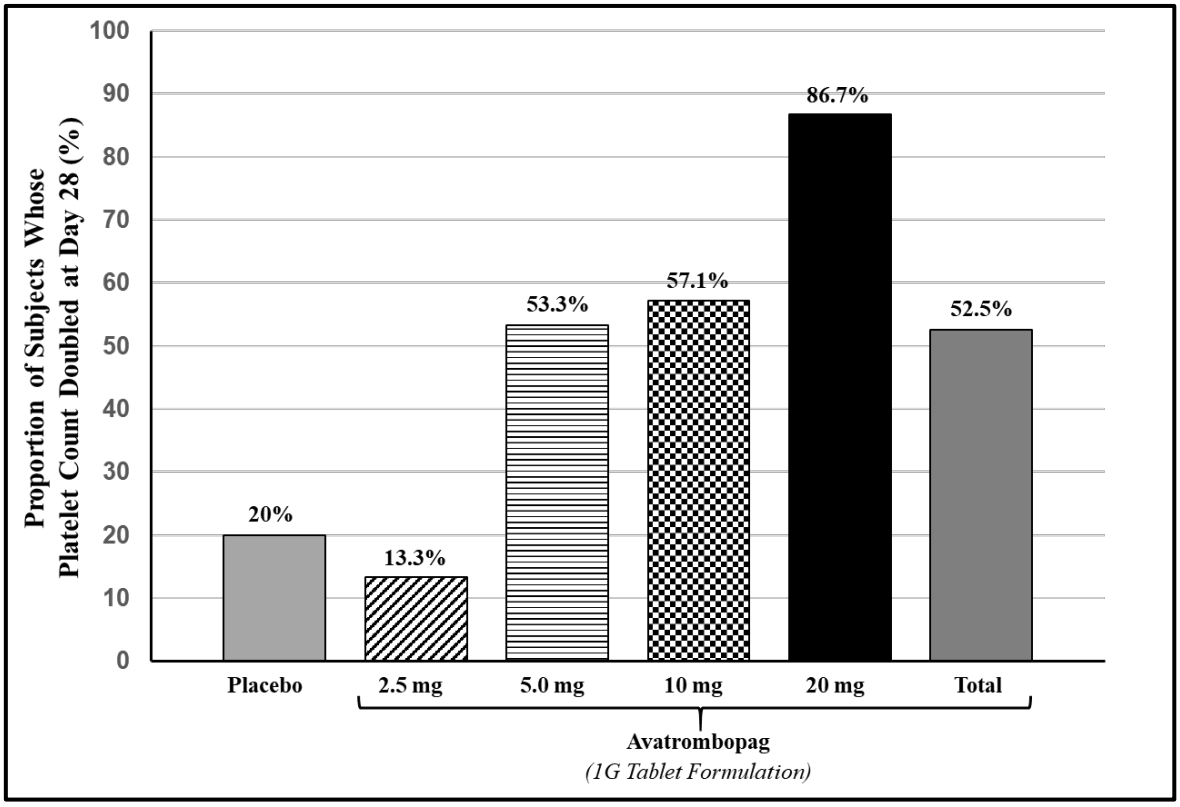
ベースラインから Day 28 に血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合

FAS を対象として LOCF 法を用いた解析の結果から、アバトロンボパグの投与を受けた被験者の過半数（52.5%）が Day 28 に血小板数の 2 倍の増加を達成したのに対し、プラセボ群の被験者では 20.0%であった（図 2.7.3-22）。この割合は 20 mg 群（86.7%）の方が 2.5 mg 群（13.3%）、5 mg 群（53.3%）及び 10 mg 群（57.1%）より高かった。10 及び 20 mg 群ではいずれも 2.5 mg 群と比較して有意に高かった（10 及び 20 mg 群と 2.5 mg 群との比較、それぞれ P = 0.0209 及び P = 0.0001）。5 mg 群では 2.5 mg 群より高かったが、統計学的に有意ではなかった（P = 0.0502）。20 mg 群のみがプラセボ群と比較して有意に高かった（P = 0.0139）（CL-003 試験 CSR Table 14.2.6.1.1.1）。

OC 法を用いた解析でも、5 mg 群では 2.5 mg 群と比較して有意に高い差ではなかった（P = 0.2016）が、その他の比較では同様の結果が認められた。FAS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果を、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.6.1.1.1 及び Table 14.2.6.1.2.1 に示す。

PPS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果は、いずれも FAS を対象として OC 法を用いた解析の結果と同様であった。PPS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果をそれぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.6.1.1.2 及び Table 14.2.6.1.2.2 に示す。

図 2.7.3-22　ベースラインから Day 28 に血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）



1G = first generation, LOCF = last observation carried forward.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.6.1.1.1.

評価時点別の血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合

FAS を対象として LOCF 法を用いた解析の結果から、アバトロンボパグの投与を受けた被験者の多く（66.1%）が Day 7 までに血小板数の 2 倍の増加を達成したのに対し、プラセボ群の被験者では 20.0%が達成した（表 2.7.3-38）。血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合はアバトロンボパグ 20 mg 群で最も高く、被験者の 93.3%が Day 7 に血小板数が 2 倍に増加していたのに対し、2.5、5 及び 10 mg 群ではそれぞれ 33.3%、60.0%及び 78.6%であった。20 mg 群において血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合は、全ての評価時点でアバトロンボパグの 3 つの低用量群全て（すなわち 2.5、5 及び 10 mg 群）と比較して高かった。血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合は全ての投与群で Day 7 にピークに達した。

OC 法を用いた解析でも同様の結果が認められた。FAS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果を、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.6.2.1.1 及び Table 14.2.6.2.2.1 に示す。

表 2.7.3-38　評価時点別の血小板数が 2 倍に増加した被験者の割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

Visit	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	Total AVA (N=59)
Day 7, n (%) [a]	1 (20.0)	5 (33.3)	9 (60.0)	11 (78.6)	14 (93.3)	39 (66.1)
Day 14, n (%) [a]	0	4 (26.7)	9 (60.0)	10 (71.4)	14 (93.3)	37 (62.7)
Day 21, n (%) [a]	1 (20.0)	1 (6.7)	9 (60.0)	9 (64.3)	13 (86.7)	32 (54.2)
Day 28, n (%) [a]	1 (20.0)	2 (13.3)	8 (53.3)	8 (57.1)	13 (86.7)	31 (52.5)

AVA = avatrombopag, LOCF = last observation carried forward, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
a. Percentages were based on the total number of subjects with non-missing data in relevant treatment group.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.6.2.1.1.

PPS を対象とした解析の結果は、FAS を対象とした解析の結果と同様であった。PPS を対象として LOCF 法及び OC 法を用いた解析の結果を、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.6.2.1.2 及び Table 14.2.6.2.2.2 に示す。

評価時点別のレスポンダーの割合

FAS を対象として LOCF 法を用いた解析で、アバトロンボパグの投与を受けた被験者の過半数（57.6%）が Day 7 までに血小板数の反応を達成したのに対し、プラセボ群で達成した被験者では 0%であった（表 2.7.3-39）。アバトロンボパグ群間で用量反応関係がみられ、Day 7 のレスポンダーの割合はアバトロンボパグ 20 mg 群で最も高く（93.3%）、その後全ての評価時点でアバトロンボパグの 3 つの低用量群全て（すなわち 2.5、5 及び 10 mg 群）及びプラセボ群と比較して一貫して高い割合を維持した。

PPS を対象として LOCF 法を用いた解析でも、Day 7 までにアバトロンボパグに対する反応がみられた（CL-003 試験 CSR Table 14.2.3.1.2）。これらの反応の多くは 2.5 mg より高用量のアバトロンボパグの投与を受けた被験者で認められた。対照的に、プラセボ群で血小板数の反応がみられた被験者はいなかった。

OC 法を用いた解析でも同様の結果が認められた。FAS 及び PPS を対象として OC 法を用いた解析の結果を、それぞれ CL-003 試験 CSR Table 14.2.3.2.1 及び Table 14.2.3.2.2 に示す。

表 2.7.3-39 評価時点別のレスポンダーの割合（LOCF 法）－FAS（CL-003 試験）

Visit	PBO (N=5)	AVA 2.5 mg (N=15)	AVA 5 mg (N=15)	AVA 10 mg (N=14)	AVA 20 mg (N=15)	Total AVA (N=59)
Day 7, n (%) [a]	0	1 (6.7)	10 (66.7)	9 (64.3)	14 (93.3)	34 (57.6)
Day 14, n (%) [a]	0	3 (20.0)	9 (60.0)	11 (78.6)	14 (93.3)	37 (62.7)
Day 21, n (%) [a]	0	2 (13.3)	9 (60.0)	7 (50.0)	13 (86.7)	31 (52.5)
Day 28, n (%) [a]	0	2 (13.3)	8 (53.3)	7 (50.0)	12 (80.0)	29 (49.2)

Responder Rate was defined as the proportion of subjects with Screening Visit B platelet count $<30 \times 10^9$/L who achieved a platelet count $\geq 50 \times 10^9$/L, together with the proportion of subjects who were receiving steroids with a Screening Visit B platelet count $\geq 30 \times 10^9$/L but $<50 \times 10^9$/L who achieved a platelet count $\geq 20 \times 10^9$/L above their Screening Visit B platelet count.
AVA = avatrombopag, LOCF = last observation carried forward, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
a. Percentages were based on the total number of subjects with non-missing data in relevant treatment group.
Source: Study CL-003 CSR, Table 14.2.3.1.1.

2.7.3.2.2.4.4 母集団薬物動態／薬力学解析の結果－CL-003 試験

CL-003 試験で得られた母集団 PK 及び母集団 PK/PD データを用いて、以後の開発で使用する用量を決定した。健康被験者を対象とした母集団 PK/PD 解析における非線形混合効果モデル（NONMEM）の結果を CL-003 試験 CSR Listing 16.2.10.3 に示す。その後、海外第 3 相試験データが得られた時点で、ITP の被験者における母集団 PK 及び PK/PD モデルを更新した（AVA-PKPD-ITP-001）。

2.7.3.2.2.4.5 要約及び結論－CL-003 試験

CL-003 試験は、予定している対象集団である慢性 ITP の患者において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を示し、特に ITP における第 3 相試験の開始用量 20 mg を決定する際の指針として役立った。Day 28 のレスポンダーの割合はアバトロンボパグ 20 mg 群（80%）においてプラセボ群（0%）及びアバトロンボパグ 2.5 mg 群（13.3%）と比較して有意に高いことが示され、10 及び 20 mg 群ではレスポンダーの割合が Day 14 まで引き続き増加した。

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 50×10^9/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 以上の投与に対し Day 7 と早期での反応がみられた。Day 7 に血小板数が 50×10^9/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。

血小板数の反応の基準を満たす血小板数の増加の持続は、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持続的な血小板数の反応は用量依存的に発現したことが示され、早期の血小板数増加及びレスポンダーの割合を最大化するため第 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 日間の経口投与により、慢性 ITP 患者に対する血小板減少症治療においてプラセボと比較した優越性が示された。また、本試験の副次評価項目の結果からも、一貫した治療効果が示された。

2.7.3.2.2.5　海外 CL-004 試験

2.7.3.2.2.5.1　被験者の内訳及び主な人口統計学的データ－CL-004 試験

被験者の内訳

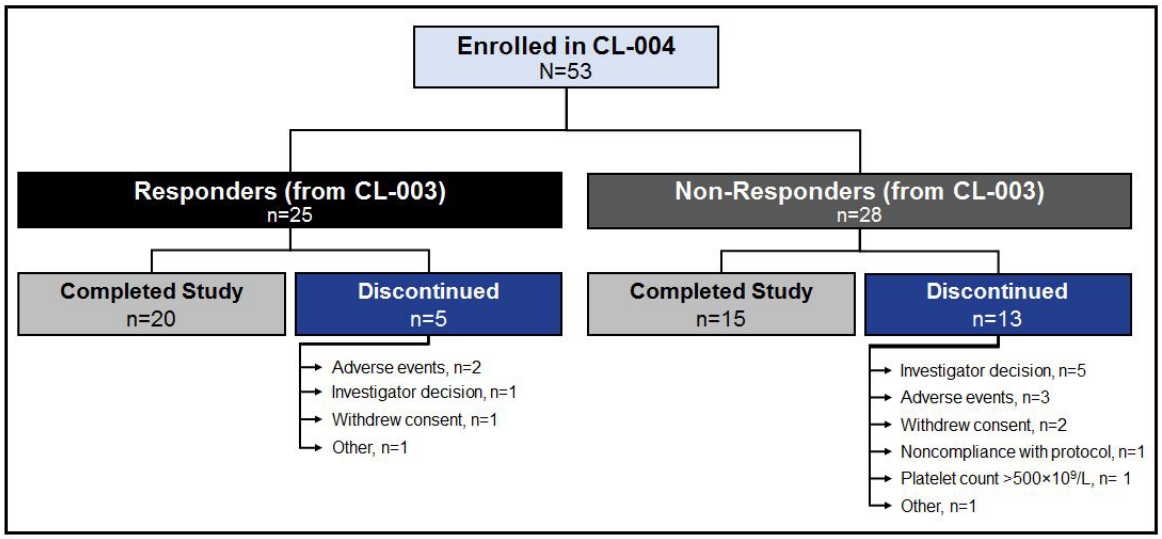
CL-004 試験の被験者の内訳を図 2.7.3-23 に要約する。被験者 64 例を CL-003 試験に組み入れ、そのうち 53 例が計 17 施設で延長試験である CL-004 試験に移行した。CL-004 試験に移行しなかった被験者 11 例のうち、7 例は CL-003 試験を早期に中止後、CL-004 試験への組入れに不適格とされた。残る 4 例は CL-003 試験を完了したが、CL-004 試験には参加しないことを選択した（CL-004 試験 CSR Table 14.1.1.2）。

CL-003 試験で治験薬の投与により反応が得られた被験者 25 例は、CL-003 試験で受けていたものと同じ治療を CL-004 試験の開始時に二重盲検下で開始し、これらの被験者を解析ではレスポンダーとみなした。さらに、プラセボの投与を受けていた被験者 5 例を含む、CL-003 試験の治験薬の投与で反応がみられなかった 28 例は、CL-004 試験において非盲検下でアバトロンボパグの開始用量 10 mg での 1 日 1 回投与を受け、解析ではノンレスポンダーとみなした。

FAS には CL-004 試験に組み入れた被験者 53 例を含めた。この 53 例のうち、約 3 分の 2（66%）の被験者が 6 ヵ月間の投与期間を完了した。治験実施計画書に従った治療を完了した被験者の割合は、レスポンダー群（25 例中 20 例、80%）の方がノンレスポンダー群（28 例中 15 例、53.6%）より高かった。

被験者 18 例が実薬の投与を早期に中止した［レスポンダー25 例中 5 例（20%）及びノンレスポンダー28 例中 13 例（46.4%）］。この 18 例におけるアバトロンボパグの投与中止の理由として最も多かったのは治験担当医師の判断（53 例中 6 例、11.3%）で、次に多かったのは有害事象（53 例中 5 例、9.4%）であった。治験担当医師の判断のため投与を中止した被験者の割合は、ノンレスポンダー（28 例中 5 例、17.9%）の方がレスポンダー（25 例中 1 例、4%）より多かった。しかし、有害事象のため投与を中止した被験者の割合は同様であった（レスポンダー25 例中 2 例、8% ; ノンレスポンダー28 例中 3 例、10.7%）。詳細は CL-004 CSR 試験 Table 14.1.1.3 に示す。

図 2.7.3-23　被験者の内訳（CL-004 試験）



N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
Responders received avatrombopag at the same double-blind dose as in Study CL-003.
Non-Responders received a starting dose of avatrombopag 10 mg once daily on an open-label basis in Study CL-004.
Source: Study CL-004 CSR, Table 14.1.1.3 and Listing 16.2.1.3.

人口統計学的及び他の基準値の特性

CL-004 試験の FAS の被験者 53 例のうち、15 例が男性、38 例が女性であった（表 2.7.3-40）。組み入れた被験者の大多数が白人（n = 40、75.5%）で、平均年齢 50.1（範囲：18～81）歳であった。レスポンダー（25 例中 19 例、76.0%）及びノンレスポンダー（28 例中 19 例、67.9%）の多くはベースライン時の血小板数が 15×10^9/L を超えていた。レスポンダー6 例（24.0%）及びノンレスポンダー9 例（32.1%）の計 15 例（28.3%）はベースライン時の血小板数が 15×10^9/L 以下であった。17 例（32.1%）が脾臓摘出術を受けており、25 例（47.2%）が ITP のため副腎皮質ステロイドの使用歴を有していた。FAS の被験者 35 例（66%）が ITP に対する 3 種類以上の前治療を受けていた。ITP に対する 3 種類以上の前治療を受けていた被験者の割合は、ノンレスポンダーの方がレスポンダーより高かった［ノンレスポンダー78.6%（28 例中 22 例）、レスポンダー52%（25 例中 13 例）］。

本試験に組み入れた全ての被験者が、CL-003 試験への組入れ前に ITP の前治療歴を有していた。詳細は 2.7.3.2.2.4.1 項に示す。

表 2.7.3-40 CL-003 試験の反応の状況別の人口統計学的及び他の基準値の特性－FAS（CL-004 試験）

Category	Responders (N=25)	Non-Responders (N=28)	AVA Total (N=53)
Age, years			
N	25	28	53
Mean (SD)	48.4 (17.61)	51.6 (18.99)	50.1 (18.25)
Median	48.0	53.0	51.0
Min, Max	18, 77	20, 81	18, 81
<65 Years	-	-	34 (64.2)
65 to 74 Years	-	-	12 (22.6)
75 to 84 Years	-	-	7 (13.2)
≥85 Years	-	-	0
Sex, n (%)	**25**	**28**	**53**
Male	8 (32.0)	7 (25.0)	15 (28.3)
Female	17 (68.0)	21 (75.0)	38 (71.7)
Race, n (%)	**25**	**28**	**53**
Black, African Heritage	3 (12.0)	2 (7.1)	5 (9.4)
Asian	1 (4.0)	0	1 (1.9)
Hispanic	2 (8.0)	3 (10.7)	5 (9.4)
White	17 (68.0)	23 (82.1)	40 (75.5)
Other	2 (8.0)	0	2 (3.8)
Weight (kg)			
N	24	27	51
Mean (SD)	83.3 (17.32)	73.1 (13.59)	77.9 (16.13)
Median	78.5	69.0	74.0
Min, Max	57, 124	53, 104	53, 124
History of Splenectomy, yes	7 (28.0)	10 (35.7)	17 (32.1)
Baseline Steroid Usage, yes	14 (56.0)	11 (39.3)	25 (47.2)
Baseline Platelet Count Category			
≤15 × 10^9/L	6 (24.0)	9 (32.1)	15 (28.3)
>15 × 10^9/L	19 (76.0)	19 (67.9)	38 (71.7)
Number of Lines of Prior Therapies			
<3	12 (48.0)	6 (21.4)	18 (34.0)
≥3	13 (52.0)	22 (78.6)	35 (66.0)

Baseline was the time point before the start of Study CL-003.
Full Analysis Set included all subjects who provided adequate data to derive at least one efficacy assessment in Study CL-004.
AVA = avatrombopag, FAS = Full Analysis Set, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, SD = standard deviation.
Source: Study CL-004 CSR, Table 14.1.3.2 and Listing 16.2.4.1.

2.7.3.2.2.5.2 治験薬への曝露及び遵守状況の評価－CL-004 試験

全体として、FAS における CL-003 試験及び CL-004 試験の投与期間を統合した期間中のアバトロンボパグへの曝露期間の平均値は 177.5（範囲：37～245）日間であった（表 2.7.3-41）。

平均曝露期間は、レスポンダーでは 2.5、5、10 及び 20 mg 群でそれぞれ 194.5、221.2、187.1 及び 169.4 日間で、ノンレスポンダーではプラセボ群、2.5、5、10 及び 20 mg 群でそれぞれ 152.2、175.7、183.8、154.2 及び 160.3 日間であった（CL-004 試験 CSR Table 14.1.2.2）。詳細を CL-004 試験 CSR Table 14.1.2.2 に示す。

表 2.7.3-41 曝露の程度－FAS（CL-003 試験及び CL-004 試験を統合した期間）

Category	Responder Total (N=25)	Non-Responder Total (N=28)	Total (N=53)
Exposure Duration, days			
Mean (SD)	188.8 (58.37)	167.5 (49.43)	177.5 (54.37)
Median	209.0	188.5	201.0
Min, Max	37, 245	65, 238	37, 245
Accumulated Dose (mg)			
Mean (SD)	2182.9 (1299.7)	2068.8 (1043.0)	2122.6 (1160.9)
Median	1850.0	1895.0	1885.0
Min, Max	370, 4730	250, 4720	250, 4730

Treatment grouping Method B was based on dose received in Study CL-003 and platelet response to study drug on Day 28 in Study CL-003.
Full Analysis Population includes all subjects who provided adequate data to derive at least one efficacy assessment in Study CL-004.
Exposure Duration = Last dose day of active study drug during combined active treatment period – first dose day of active study drug+1.
Accumulated Dose = the sum of daily dose during the combined active treatment period of Study CL-003 and Study CL-004.
Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, SD = standard deviation.
Source: Study CL-004 CSR, Table 14.1.2.2.

CL-003 試験では用量調節が許容されなかったが、CL-004 試験では許容された。CL-004 試験中に被験者 17 例［1 日当たりの平均投与量により 3 分割したときの低用量群 2 例（9.1%）、中用量群 7 例（31.8%）及び高用量群 8 例（40%）］は、アバトロンボパグの投与期間中に非盲検下で増量した（CL-004 試験 CSR Listing 16.2.5.4.1 及び Listing 16.2.5.4.2）。17 例中 5 例は治験実施計画書では必要とされていなかったにもかかわらず増量を行った。

2.7.3.2.2.5.3 有効性評価項目

2.7.3.2.2.5.3.1 有効性主要評価項目の結果－CL-004 試験

本試験の主要目的は安全性であったため、主要評価項目は安全性評価項目であり、本試験の有効性評価項目は副次評価項目であった。

2.7.3.2.2.5.3.2 有効性副次評価項目の結果－CL-004 試験

血小板数の反応のデータ

アバトロンボパグの 6 ヵ月間の投与の有効性データは、CL-004 試験に移行した CL-003 試験のレスポンダー及びノンレスポンダーの両方の被験者から得られた。これらの評価のベース

ラインは、特に記載のない限り、CL-003 試験のアバトロンボパグの初回投与前に最後に測定した血小板数と定義した。

CL-004 試験のアバトロンボパグの投与期間中、アバトロンボパグ投与全体（FAS）で、ベースラインから Week 24 までの血小板数の中央値が 22×10^9/L から 112.5×10^9/L へ増加した（表 2.7.3-42）。同様の増加はレスポンダー群全体（24×10^9/L から 154×10^9/L）及びノンレスポンダー群全体（18×10^9/L から 66×10^9/L）の両方で認められた。重要な点として、アバトロンボパグの 6 ヵ月間の投与期間中、血小板数の中央値はいずれも 50～150×10^9/L の範囲を維持した。

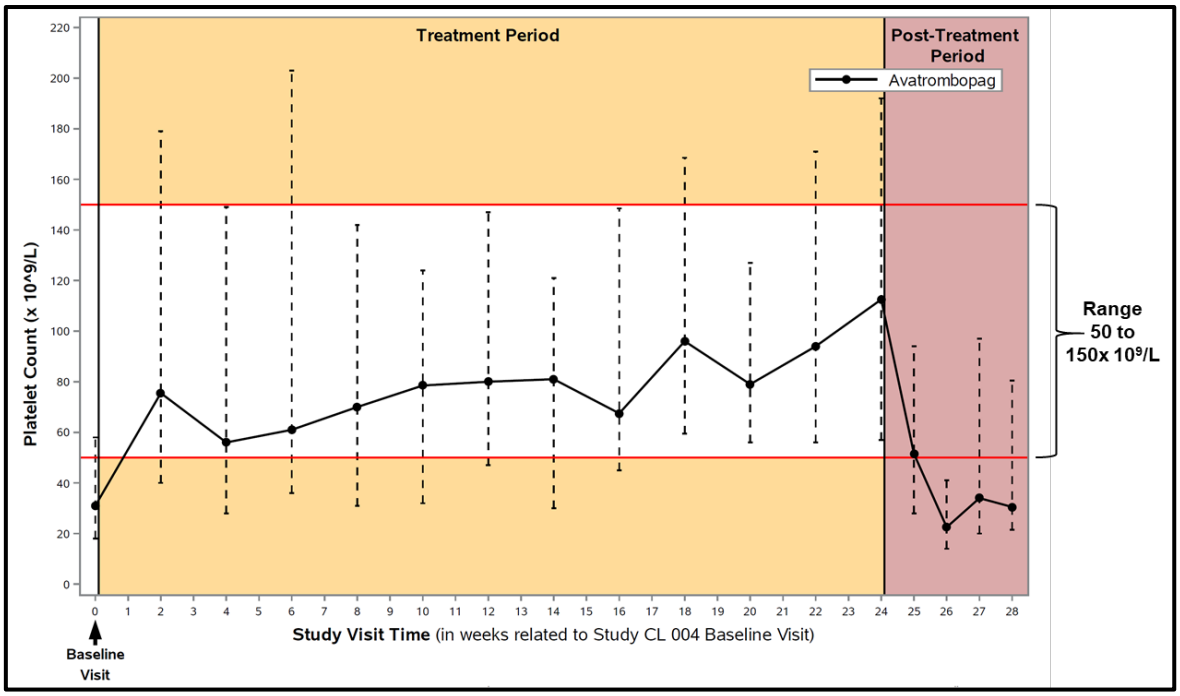
表 2.7.3-42　CL-003 試験の反応状況別に Observed Case 法で解析した規定の解析時点の血小板数の中央値－FAS（CL-004 試験）

Time Point	Responder Group Total (N=25)	Non-Responder Group [a] Total (N=28)	AVA Total (N=53)
Baseline [b]	N=25 24.0	N=28 18.0	N=53 22.0
Treatment Period			
Week 2	N=22 126.0	N=28 54.5	N=50 75.5
Week 4	N=24 113.0	N=27 38.0	N=51 56.0
Week 8	N=21 137.0	N=26 45.5	N=47 70.0
Week 12	N=14 88.0	N=20 72.0	N=34 80.0
Week 16	N=11 143.0	N=17 46.0	N=28 67.5
Week 20	N=10 92.0	N=12 68.0	N=22 79.0
Week 24	N=21 154.0	N=17 66.0	N=38 112.5
Post-Treatment Period			
Follow-up Week 1	N=11 59.0	N=11 40.0	N=22 51.5
Follow-up Week 2	N=10 25.0	N=12 22.0	N=22 22.5
Follow-up Week 3	N=12 27.0	N=9 36.0	N=21 34.0
Follow-up Week 4	N=13 35.0	N=15 28.0	N=28 30.5

Median platelet counts expressed as K/μL.
Grouping Method B was based on dose of study drug received in Study CL-003 and platelet response to study drug on Day 28 in Study CL-003.
AVA = avatrombopag, N = number assessed at that time point.
a. All Non-Responders from Study CL-003 received open-label avatrombopag at a starting dose of 10 mg in Study CL-004.
b. Baseline was the last observation before first dose of study drug in the Study CL-003.
Source: Study CL-004 CSR, Table 14.2.3.1.

FAS の全体における CL-004 試験のアバトロンボパグ投与期間のベースラインからの血小板数の増加を図 2.7.3-24 に示す。6 ヵ月間の投与期間中、血小板数は一貫して 50～150 × 10^9/L の範囲を維持した。追跡調査期 Week 3 を除く全ての評価時点で、血小板数の中央値はレスポンダー群全体の方がノンレスポンダー群全体より高かった（表 2.7.3-42）。

図 2.7.3-24　血小板数の中央値の推移（Observed Case 法）、全ての被験者を統合した結果－FAS（CL-004 試験）



Source: Study CL-004 CSR, Figure 14.2.1.1.

多くの評価時点で、血小板数の中央値は 10 及び 20 mg レスポンダー群の方が 5 mg レスポンダー群より高かった。非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg の投与を受けたノンレスポンダー群の血小板数の中央値は、以前にプラセボ又は低用量のアバトロンボパグ（2.5 又は 5 mg）の投与を受けた被験者において最も著しく増加し、一部の被験者は血小板数の反応を達成するため高用量のアバトロンボパグの投与を要することが示唆された。詳細を CL-004 試験 CSR Table 14.2.3.1 に示す。

投与終了後の 4 週間の追跡調査期中の血小板数は、レスポンダー群全体及びノンレスポンダー群全体の両方で Week 24 から減少した（表 2.7.3-42）。

CL-004 試験の FAS を対象とした、血小板数データ及びベースライン（CL-003 試験の治験薬の初回投与前の最後の測定値）から各評価時点までの血小板数の変化量を、CL-004 試験 CSR Table 14.2.3.1 に示す。CL-004 試験の FAS を対象とした血小板数データ及び Day 1 から各評価時点までの血小板数の変化量を、CL-004 試験 CSR Table 14.2.3.2 に示す。

血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成した被験者の割合

CL-004 試験中、FAS の全体で約 32%～55%の被験者がいずれかの評価時点で血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成した（表 2.7.3-43）。投与中の全ての評価時点で血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成した被験者の割合は、レスポンダー群全体の方がノンレスポンダー群全体より高かった。Week 24 にはレスポンダーの 71.4%（21 例中 15 例）及び CL-003 試験のノンレスポンダーの 35.3%（17 例中 6 例）が 100 × 10^9/L 以上を達成した。4 週間の追跡調査期中、FAS の被験者の最大約 23%が 100 × 10^9/L 以上を達成した。

レスポンダー群のうち、血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成した被験者の多くはアバトロンボパグ 10 又は 20 mg の投与を受けていた。CL-003 試験のノンレスポンダーのうち、血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成した被験者の多くが、CL-003 試験ではプラセボ、アバトロンボパグ 2.5 又は 5 mg の 1 日 1 回投与を受けて（かつ CL-004 試験では非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg の 1 日 1 回投与を受けて）いた。詳細を CL-004 試験 CSR Table 14.2.3.4 に示す。

血小板数 100 × 10^9/L 以上を維持した被験者の割合

FAS において、CL-003 試験のレスポンダー8 例（32%）が CL-004 試験で血小板数 100 × 10^9/L 以上を維持した（表 2.7.3-43）。定義により、CL-003 試験のノンレスポンダーは本解析に含めなかった。アバトロンボパグの 5 mg 以上の用量では用量に依存した割合の増加は認められなかった。詳細を CL-004 試験 CSR Table 14.2.2 に示す。

表 2.7.3-43 CL-003 試験の反応状況別及び規定の治験来院別の血小板数 100 × 10^9/L 以上を達成又は維持した被験者の割合（Observed Case 法）－FAS（CL-004 試験）

Platelet Count Assessment Time point in Study CL-004	Number (%) of Subjects		
	Responder Group [a] Total (N=25)	Non-Responder Group [b] Total (N=28)	AVA Total (N=53)
Proportion of Subjects (n [%]) with Platelet Count ≥100 × 10^9/L at:			
Treatment Period			
Week 2	13 (59.1)	7 (25.0)	20 (40.0)
Week 4	14 (58.3)	5 (18.5)	19 (37.3)
Week 8	11(52.4)	4 (15.4)	15 (31.9)
Week 12	6 (42.9)	7 (35.0)	13 (38.2)
Week 16	7 (63.6)	3 (17.6)	10 (35.7)
Week 20	4 (40.0)	3 (25.0)	7 (31.8)
Week 24	15 (71.4)	6 (35.3)	21 (55.3)
Post-Treatment Period			
Follow-up Week 1	2 (18.2)	3 (27.3)	5 (22.7)
Follow-up Week 2	0	4 (33.3)	4 (18.2)
Follow-up Week 3	3(25.0)	1 (11.1)	4 (19.0)
Follow-up Week 4	3 (23.1)	2 (13.3)	5 (17.9)
Proportion of Subjects Who Maintained Platelet Count ≥100 × 10^9/L [c]			
Total n (%) subjects	8 (32.0)	NA	8 (32.0)

Grouping Method B was based on dose of study drug received in Study CL-003 and platelet response to study drug on Day 28 in Study CL-003.
The dose of study drug could be titrated up if a subject's platelet count did not meet platelet response criteria.
Percentages were based on the total number of subjects with non-missing platelet count values for the relevant visit and treatment group.
AVA = avatrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, NA = not applicable.

a. Responders received their initial dose of study drug in Study CL-004 at the same double-blind dose as in the CL-003 study.
b. Non-Responders from Study CL-003 received open-label avatrombopag at a dose of 10 mg in Study CL-004.
c. Subjects were considered to have maintained their platelet count at 100 × 10^9/L or above if they were Responders in Study CL-003, had no upward dose titration, and a platelet count ≥100 × 10^9/L in at least 75% of the observed cases of the 7 analysis windows at Week 12 through Week 24 during the Treatment Period, and had a response-level platelet count in at least 3 of the 7 analysis windows. Subjects who took rescue medication for controlling platelet count were considered to be failures for maintaining a platelet count ≥100 × 10^9/L.

Source: Study CL-004 CSR, Table 14.2.3.4 and Table 14.2.2.

血小板数がレスポンダーの基準を達成し、維持した被験者の割合

CL-003 試験のレスポンダーの多くは、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（表 2.7.3-43）。血小板数がレスポンダーの基準を維持した被験者を、CL-003 試験のレスポンダーで、CL-004 試験で治験薬を増量せず、かつ 2.7.3.2.1.5.3 項の定義に従った持続的反応を達成した被験者と定義した。レスポンダー25 例中 14 例（56.0%）がこの定義に従って CL-004 試験で血小板数の反応を維持した。この 14 例中半数以上（n = 8、57.1%）が血小板数の反応（100 × 10^9/L 以上）を維持した。

Week 24 にはレスポンダーの 71.4%（21 例中 15 例）及び CL-003 試験のノンレスポンダーの 35.3%（17 例中 6 例）が血小板数 100×10^9/L 以上であった。詳細を CL-004 試験 CSR Table 14.2.3.4 及び Table 14.2.2 に示す。

持続的反応を達成した被験者の割合

FAS において、6 ヵ月間の投与期間中に認められた持続的反応を達成した被験者の割合は全ての被験者では 52.8%、レスポンダーでは 72.0%及びノンレスポンダーでは 35.7%であった（CL-004 試験 CSR Table 14.2.1）。CL-004 試験 CSR 9.9.1 項に示した被験者 55 例を対象とした感度解析において、血小板数の持続的反応を達成した被験者の割合の推定値は、全ての被験者では 50.9%（55 例中 28 例）、レスポンダーでは 72%（25 例中 18 例）及びノンレスポンダーでは 33.3%（30 例中 10 例）であった。

血小板数の総合反応が認められた被験者の割合

FAS において、血小板数の総合反応が認められた被験者の割合は、全ての被験者では 75.5%、レスポンダーでは 88.0%及びノンレスポンダーでは 64.3%であった（CL-004 試験 CSR Table 14.2.1）。ただし、CL-003 試験でプラセボ、アバトロンボパグ 2.5 mg 又はアバトロンボパグ 5 mg の投与を受け、CL-004 試験では非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg の投与を受けたノンレスポンダー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は、それぞれ 80%、70%及び 80%であった（CL-004 試験 CSR Table 14.2.1）。これらの割合は二重盲検下でアバトロンボパグ 10 mg の投与を受けていたレスポンダー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である 71.4%と同程度であった。

アバトロンボパグの増量及び血小板反応の解析

CL-004 試験でアバトロンボパグの増量を要して実際に増量した被験者の割合も、FAS を対象として評価した。連続 2 回の血小板数の測定値がレスポンダーの基準を下回った場合、アバトロンボパグの増量が必要とした。血小板数のレスポンダーの基準は、ベースラインの血小板数が 30×10^9/L 未満の被験者では 50×10^9/L 以上、副腎皮質ステロイドの投与を受けている被験者の場合はベースラインの血小板数が 30×10^9/L 以上 50×10^9/L 未満でベースラインから 20×10^9/L 超の増加と定義した。

CL-004 試験では、CL-003 試験のレスポンダー（CL-003 試験で割り付けられた投与を二重盲検下で継続した被験者）の大部分は、アバトロンボパグ 2.5 mg の 1 日 1 回投与に割り付けられた被験者を除き、アバトロンボパグの増量を必要としなかった。CL-004 試験の 6 ヵ月間の投与期間中にアバトロンボパグの増量を必要とした被験者の割合は、レスポンダーでは 20%（25 例中 5 例）であったのに対し、ノンレスポンダーでは 75%（28 例中 21 例）であった（表 2.7.3-44）。全体として、13 例（アバトロンボパグの増量を必要とした被験者の 50.0%）が実際にアバトロンボパグを増量し、13 例中 10 例（76.9%）が総合反応を達成し、13 例中 7

例（53.8%）が持続的反応を達成した。実際に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。

表 2.7.3-44 アバトロンボパグの増量の状況－FAS（CL-004 試験）

Category	CL-003 Responders [a] (N=25)	CL-003 Non-Responders [a] (N=28)	Total (N=53)
	n (%) of subjects with:		
Upward titration required	5/25 (20.0)	21/28 (75.0)	26 (49.0)
Upward titration required and implemented [b]	3/5 (60.0)	10/21 (47.6)	13/26 (50.0)
Upward titration required and implemented; subject achieved Overall Response [b]	3/3 (100.0)	7/10 (70.0)	10/13 (76.9)
Upward titration required and implemented; subject achieved Durable Response [b]	3/3 (100.0)	4/10 (40.0)	7/13 (53.8)

Full Analysis Set included all subjects who provided adequate data to derive at least 1 efficacy assessment in Study CL-004.
N = total number of subjects in sample group.
a. Grouping Method B was based on dose of study drug received in Study CL-003 and platelet response to study drug on Day 28 in Study CL-003.
b. Denominator based on number of subjects who required upward titration and for whom the titration was implemented.
Source: Study CL-004 CSR, Listing 16.2.5.4.2 and Listing 16.2.6.1.

副腎皮質ステロイドの使用状況

副腎皮質ステロイドを併用していた FAS の被験者のうち、約 3 分の 1（33.3%）が、レスポンダーか否かを問わず、CL-004 試験の投与期間中に副腎皮質ステロイドの投与を中止することができた（表 2.7.3-45）。レスポンダー群では、ステロイドの使用を中止した被験者 4 例中 3 例（75%）がアバトロンボパグ 10 又は 20 mg の投与を受けていた（CL-004 試験 CSR Table 14.2.4）。また、副腎皮質ステロイドを併用していた FAS の被験者の半数以上（54.2%）が、レスポンダーか否かを問わず、副腎皮質ステロイドの使用量を 50%以上減らすことができた（表 2.7.3-45）。

表 2.7.3-45 副腎皮質ステロイドを服用していた被験者における併用する副腎皮質ステロイドの使用状況の変化、Observed Case 法－FAS（CL-004 試験）

Steroid Use Category	Number (%) of Subjects		
	Responders [a]	Non-Responders [b]	AVA Total
Full Analysis Set, N	25	28	53
Total n (%) with Baseline steroid use [c]	12/25 (48.0)	12/28 (42.9)	24/53 (45.3)
Permanently discontinued [d]	4/12 (33.3)	4/12 (33.3)	8/24 (33.3)
Decreased by ≥50% [e]	7/12 (58.3)	6/12 (50.0)	13/24 (54.2)

Grouping Method B was based on dose of study drug received in Study CL-003 and platelet response to study drug on Day 28 in Study CL-003.
The dose of study drug could be titrated up if platelet count did not meet the platelet response criteria.
AVA = avatrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group.
a. Responders received their initial dose of study drug in Study CL-004 at the same double-blind dose as in the CL-003 study.
b. Non-Responders from Study CL-003 received open-label avatrombopag at a dose of 10 mg in Study CL-004.
c. Subjects who used steroids at study entry of CL-004 were those subjects who used steroid during the 2-week period before Day 1 of Study CL-004. The number of subjects who used steroids at study entry of CL-004 served as the denominator for percentage calculation for the rows “permanently discontinued” and “decreased by ≥50%”.
d. A subject who used steroids at study entry of CL-004 was considered to have permanently discontinued steroid use if he or she had no steroid use during the last 8 weeks of the treatment period of Study CL-004.
e. A subject who used steroids at study entry of CL-004 was considered to have decreased concomitant steroid medication by at least 50% if he or she permanently discontinued steroids, or if no dose of steroid was higher than 50% of his/her Baseline steroid dose during the last 8 weeks of the treatment period of Study CL-004.
Source: Study CL-004 CSR, Table 14.1.3.2 and Table 14.2.4.

2.7.3.2.2.5.4 母集団薬物動態／薬力学解析の結果－CL-004 試験

CL-004 試験の母集団 PK 及び PK/PD データを用いて、以後の開発における用量を決定した。その後、海外第 3 相試験データが得られた時点で、ITP の被験者における母集団 PK/PD モデルを更新した（AVA-PKPD-ITP-001）。

2.7.3.2.2.5.5 要約及び結論－CL-004 試験

本試験では、慢性 ITP の成人被験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及び血小板数の持続的反応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。

一般に、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。アバトロンボパグの投与を受けた被験者は 6 ヵ月間の投与期間全体で血小板数の増加を達成したことから、薬剤耐性の発現はなかった。

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致し、これらの有効性の結果は、アバトロンボパグの長期投与が血小板数を維持し、慢性 ITP の有効な治療であるとの結論を支持する。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

慢性 ITP 患者に対する血小板減少症治療を目的とする血小板数増加において、アバトロンボパグが一貫して意図する効果を有することを示す個々の試験を、2.7.3.2 項及び個々の CSR に示す。これらには、評価資料とした国内第 3 相非盲検試験（307 試験）及び参考資料とした海外 4 試験［国際共同・ランダム化・二重盲検・プラセボ又は実薬対照第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）、ランダム化・二重盲検・用量設定・プラセボ対照第 2 相試験（CL-003 試験）及び第 2 相延長試験（CL-004 試験）］が含まれ、合わせて 181 例の被験者が組み入れられた。これら 5 試験のアバトロンボパグ群（FAS）の被験者は 148 例であり、このうち 19 例は国内 307 試験に組み入れられた日本人慢性 ITP 患者であった（表 2.7.3-1）。外国人慢性 ITP 患者での投与期間の平均値（標準偏差）は 206.4（135.57）日、アバトロンボパグの累積投与量は 5～29380 mg であり、被験者の 46.9%が累積 420 mg 超～3640 mg 以下の投与を受けた（ISS 5.1.2 項）。また、日本人被験者（コア期のみ）での投与期間の平均値（標準偏差）は 24.56（4.045）週であった。これらの試験から得た有効性データは 2.7.3.2.2 項で試験ごとに示す。

過去の治療で反応が不十分であった慢性 ITP を有する日本人成人患者における有効性を支持する試験は、第 3 相非盲検試験（307 試験）である。307 試験の結果は 2.7.3.2.2.1 項に要約する。過去の治療で反応が不十分であった慢性 ITP を有する外国人成人患者における有効性を支持する主な試験は、ランダム化・二重盲検・プラセボ対照第 3 相試験（302 試験）である。302 試験の結果は 2.7.3.2.2.2 項に要約する。外国人を対象とした補助的な試験には、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、2.7.3.2.2.3 項）、ITP 患者を対象としたランダム化・二重盲検・プラセボ対照第 2 相試験（CL-003 試験、2.7.3.2.2.4 項）及び第 2 相延長試験（CL-004 試験、2.7.3.2.2.5 項）が含まれる。これらの 5 試験は試験デザイン及び評価項目が異なるため、これらの試験間での有効性データの統合は行わなかった。これらの各試験の試験デザインの詳細を表 2.7.3-53 に、目的及び評価項目を表 2.7.3-54 に要約する。

2.7.3.3.1　免疫性血小板減少症患者を対象とした試験の対象集団の比較

2.7.3.3.1.1　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

人口統計学的特性は、国内 307 試験及び海外 4 試験間、並びに海外試験における投与群間で概ね類似した（表 2.7.3-46）。被験者年齢の平均及び中央値は、日本人を対象とした 307 試験でやや高かった。また、CL-003 試験及び CL-004 試験（併合）のプラセボ群でアバトロンボパグ群よりやや低く、302 試験及び 305 試験と比較しても低かった。全試験で、被験者の割合は男性より女性が高く、外国人を対象とした 4 試験では被験者の多くは白人及び非ヒスパニック系であった。

現在進行中の国内 307 試験では、脾臓摘出歴を有する被験者は 2 例（10.5%）のみであったが、海外試験ではほぼ 3 分の 1 の被験者がベースライン時に脾臓摘出歴を有しており、試験実施時期の治療選択の状況を反映していた。他の疾患特性には試験間で多少の差異があった（表 2.7.3-46）。302 試験及び 305 試験では過半数の被験者でベースラインの血小板数が 15×10^9/L 以下であったが、307 試験ではやや低く（42.1%）、CL-003 試験及び CL-004 試験では低かった（プラセボ群では被験者の 40.0%及びアバトロンボパグ群では被験者の 27.1%）。307 試験、302 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験では全被験者の約半数が、ベースライン時に ITP 治療薬（具体的には CL-003 試験及び CL-004 試験での副腎皮質ステロイド）を併用していたが、305 試験でベースライン時に ITP 治療薬を使用していた被験者の割合は小さかった（エルトロンボパグ群 9.1%及びアバトロンボパグ群 16.7%）。

表 2.7.3-46　人口統計学的特性及び他の基準値の特性（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=12)**	**PBO (N=5)**	**AVA (N=59)**
Age (years) [a]							
N	19	17	32	11	12	5	59
Mean (SD)	56.0 (16.70)	41.2 (14.70)	46.4 (14.20)	45.4 (20.09)	50.8 (23.04)	39.6 (20.63)	53.4 (17.50)
Median	60.0	43.0	45.0	50.0	55.0	29.0	57.0
Min, Max	19, 74	18, 65	20, 69	20, 71	19, 88	23, 73	18, 82
Sex, n (%)							
Male	4 (21.1)	9 (52.9)	9 (28.1)	4 (36.4)	5 (41.7)	2 (40.0)	22 (37.3)
Female	15 (78.9)	8 (47.1)	23 (71.9)	7 (63.6)	7 (58.3)	3 (60.0)	37 (62.7)
Ethnicity, n (%) [b]							
Hispanic	0	0	0	0	2 (16.7)	NA	NA
Non-Hispanic	19 (100)	17 (100)	32 (100)	11 (100)	10 (83.3)	NA	NA
Race, n (%)							
White	0	15 (88.2)	31 (96.9)	8 (72.7)	11 (91.7)	4 (80.0)	44 (74.6)
Black or African American	0	1 (5.9)	0	2 (18.2)	0	0	5 (8.5)
Hispanic	0	NA	NA	NA	NA	1 (20.0)	4 (6.8)
Japanese	19 (100)	0	0	0	0	NA	NA
Chinese	0	1 (5.9)	1 (3.1)	0	0	NA	NA
Other Asian [c]	0	0	0	0	1 (8.3)	0	4 (6.8)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0	0	0	0	0

	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=12)	PBO (N=5)	AVA (N=59)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0	0	0	0	0
Other	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (3.4)
Baseline Platelet Count $\leq 15 \times 10^9$/L	8 (42.1)	10 (58.8)	18 (56.3)	6 (54.5)	7 (58.3)	2 (40.0)	16 (27.1)
History of Splenectomy, yes	2 (10.5)	5 (29.4)	11 (34.4)	4 (36.4)	4 (33.3)	2 (40.0)	18 (30.5)
Baseline ITP Medication Usage, yes [d]	9 (47.4)	7 (41.2)	15 (46.9)	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (60.0)	28 (47.5)

Percentages were based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, ITP = immune thrombocytopenia, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, NA = not applicable, PBO = placebo, SD = standard deviation.

a. Age was calculated at date of informed consent.
b. In Study CL-003 and Study CL-004, Ethnicity was not reported, and Hispanic was considered a category of Race.
c. In Study CL-003 and Study CL-004, Asian was included as a race, but Japanese and Chinese were not. Here, the Asian category is reported in the Other Asian row.
d. In Study CL-003 and Study CL-004, Baseline ITP medication usage included only steroid usage.

Source: Study 307 CSR, Table 14.1.2.1, Study 302 CSR, Table 14.1.2.1.1 and Listing 16.2.4.1, Study 305 CSR, Table 14.1.2.1, and Study CL-003 CSR, Table 14.1.2.1.

2.7.3.3.1.2 治験薬の曝露

307 試験（コア期及び継続期、表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-7）、302 試験（コア期及び継続期、表 2.7.3-20）、305 試験（コア期及び継続期、表 2.7.3-29）、並びに CL-003 試験及び CL-004 試験（併合した試験期間、表 2.7.3-41）におけるアバトロンボパグ投与を受けた被験者の累積曝露期間中央値は、それぞれ 26.14、44.00、13.14 及び 28.71 週であった。

2.7.3.3.2 慢性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

2.7.3.3.2.1 血小板反応の累積週数（試験間比較）

第 3 相試験である国内 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、6 ヵ月の投与期間中に救援療法をせずに血小板数 50×10^9/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の被験者を対象に同じ評価項目の事後解析を実施し、いくつかの重要なデータを試験間で提示した。これには、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 例が含まれた。

307 試験のコア期の 26 週投与期間で、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 2.7.3-47）。302 試験のコア期の 6 ヵ月投与期間で、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長く、群間差は統計学的に有意であった（P < 0.0001）。また、307 試験と血小板反応の累積週数が同程度であった。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 2.7.3-47　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, and ISE Table 4.1.3.

2.7.3.3.2.2　評価時点別の血小板反応（試験間比較）

Day 8

国内第 3 相 307 試験及び海外第 3 相 302 試験の重要な副次評価項目は、Day 8 の血小板反応率であり、Day 8 の血小板数が 50×10^9/L 以上に達した被験者の割合と定義された。これは血小板数の臨床検査値の定量評価に基づく有効性評価項目でもあり、305 試験（n = 22）及び CL-003 試験（n = 63）でも同じ評価項目が評価された。

307 試験での Day 8 の血小板反応率は 63.2%であった（表 2.7.3-48）。302 試験では、Day 8 の血小板反応率について、アバトロンボパグ（65.6%）がプラセボ（0.0%）より高く、群間差は統計学的に有意であった（P < 0.0001）。アバトロンボパグ群で Day 8 の血小板反応率は、307 試験と同程度であった。305 試験でも Day 8 の血小板反応率はアバトロンボパグ群（45.5%）の方がエルトロンボパグ群（36.4%）より高かったが、この差は統計学的に有意ではなかった（P > 0.999）。CL-003 試験では、アバトロンボパグ群における Day 8 の血小板反応率

（55.2%）は 307 試験及び 302 試験と同程度であり、プラセボ群での割合（0.0%）より有意に高かった（P = 0.0242）。

試験全体で解析可能なその他の定量的評価項目は、Day 8 の血小板数が 100×10^9/L 以上の被験者の割合であった。307 試験での Day 8 の血小板数が 100×10^9/L 以上の被験者の割合は 26.3%であった（表 2.7.3-48）。302 試験で、Day 8 の血小板数が 100×10^9/L 以上の被験者の割合は、アバトロンボパグ群（34.4%）の方がプラセボ群（0.0%）より高く、群間差は統計学的に有意であった（P = 0.0090）。305 試験では、同程度の割合のアバトロンボパグ群の被験者（27.3%）が Day 8 で血小板数 100×10^9/L 以上であり、エルトロンボパグ群の被験者の割合（27.3%）とも同程度であり、統計学的に有意な差は認められなかった（P > 0.999）。CL-003 試験のアバトロンボパグ群では、同程度の割合の被験者（31.0%）が Day 8 の血小板数 100×10^9/L 以上であり、プラセボ群の被験者（0.0%）より高かったが、この差は統計学的に有意ではなかった（P = 0.3096）。

総じて、いずれの試験でもアバトロンボパグ投与による Day 8 の血小板反応が認められた被験者の割合は一貫していた。

表 2.7.3-48 Day 8 の血小板反応（50×10^9/L 以上及び 100×10^9/L 以上）（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 (Platelet Count ≥50 × 10^9/L) on Day 8*							
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**	-	<0.0001		>0.999		0.0242	
Platelet Count ≥100 × 10^9/L on Day 8*							
N	19	17	32	11	11	5	58
Yes, n (%)	5 (26.3)	0	11 (34.4)	3 (27.3)	3 (27.3)	0	18 (31.0)
No, n (%)	14 (73.7)	17 (100.0)	21 (65.6)	8 (72.7)	8 (72.7)	5 (100.0)	40 (69.0)
P-value**	-	0.0090		>0.999		0.3096	

Note: Response was defined in the absence of rescue medications.
* For CL-003, platelet count was assessed on Day 7.
Subjects with platelet count ≥ 100×10^9/L and absence of bleeding or rescue therapy.
** Fischer's Exact Test based on the subjects with non-missing data.
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.2.1 and Table 14.2.9.1, ISE Table 4.2.1, ISE Table 4.2.2, and ISE Table 4.2.3.

Day 28 (Week 4)

307 試験（n = 19）、302 試験（n = 48）、305 試験（n = 21）及び CL-003 試験（n = 56）全体で、別の定量的有効性評価項目として、Day 28 における血小板数 50×10^9/L 以上及び 100×10^9/L 以上の被験者の割合も評価した。

307 試験での Day 28 の血小板数 50×10^9/L 以上の被験者の割合は 52.6%であった（表 2.7.3-49）。302 試験では、Day 28 の血小板数 50×10^9/L 以上の被験者の割合はアバトロンボパグ（43.8%）の方がプラセボ（0.0%）より高く、群間差は統計学的に有意であった（P = 0.0016）。アバトロンボパグ群で Day 28 の血小板数の反応が認められた被験者の割合は、307 試験の方が 302 試験と比較してやや高かったが概ね一貫していた。305 試験における Day 28 の血小板数 50×10^9/L 以上の被験者の割合もアバトロンボパグ群で高く（41.7%）、エルトロンボパグ群で認められた効果（33.3%）と同様であり、統計学的な有意差はなかった（P > 0.999）。CL-003 試験では、アバトロンボパグ群における Day 28 の血小板数 50×10^9/L 以上の被験者の割合（49.0%）は他の試験と同様であったが、プラセボ群に対する統計学的な有意差は認められなかった（P = 0.0584）。

307 試験での Day 28 の血小板数 100×10^9/L 以上の被験者の割合は 31.6%であった（表 2.7.3-49）。Day 28 の血小板数 100×10^9/L 以上の被験者の割合は、302 試験のアバトロンボパグ群で 18.8%であり、プラセボ群（0.0%）より高かったが、群間差は統計学的に有意ではなかった（P = 0.1595）。305 試験も同様で、アバトロンボパグ群の被験者の 25.0%が Day 28 の血小板数 100×10^9/L 以上であり、エルトロンボパグ群の被験者（22.2%）と同程度で、統計学的有意差は認められなかった（P > 0.999）。CL-003 試験では、同程度の割合のアバトロンボパグ群の被験者（27.5%）が Day 28 の血小板数 100×10^9/L 以上で、プラセボ群の被験者（0.0%）より高かったが、群間差は統計学的に有意ではなかった（P = 0.3163）。

総じて、いずれの試験でもアバトロンボパグ投与による Day 28 に血小板反応が認められた被験者の割合は概ね一貫していた。

表 2.7.3-49 Day 28 の血小板反応（50×10^9/L 以上及び 100×10^9/L 以上）（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 (Platelet Count ≥50 × 10^9/L) on Week 4							
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*	-	0.0016		>0.999		0.0584	
Platelet Count ≥100 × 10^9/L on Week 4							
N	19	16	32	9	12	5	51
Yes, n (%)	6 (31.6)	0	6 (18.8)	2 (22.2)	3 (25.0)	0	14 (27.5)
No, n (%)	13 (68.4)	16 (100.0)	26 (81.3)	7 (77.8)	9 (75.0)	5 (100.0)	37 (72.5)
P-value*	-	0.1595		>0.999		0.3163	

Note: Response was defined in the absence of rescue medications.
* Fischer's Exact Test based on the subjects with non-missing data.
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.
Source: Study 307 CSR, Table 14.2.8.1 and Table 14.2.9.1, ISE Table 4.3.1, ISE Table 4.3.2, and ISE Table 4.3.3.

Week 24（Month 6）

試験全体での長期投与の有効性評価の重要性を考慮して、Week 24 の血小板数 50×10^9/L 以上及び 100×10^9/L 以上の被験者の割合の解析も実施した。これらの定量的有効性評価項目の解析には、307 試験及び 302 試験でコア期に参加した被験者（それぞれ n = 15 及び n = 23）及び CL-003 試験とその延長試験 CL-004 の両方に参加した被験者（n = 35）が含まれ、その全員が Month 6 の血小板数の評価を受けたが、305 試験の Week 24 でこの基準を満たした被験者は 1 例のみであった。また、302 試験で 6 ヵ月以前に中止しなかったプラセボ群の被験者は 1 例のみであったため、プラセボに対する差は評価しなかった。

307 試験ではアバトロンボパグ群の被験者の 66.7%、302 試験ではアバトロンボパグ群の被験者の 59.1%が Week 24 の血小板数 50×10^9/L 以上であり、CL-003/CL-004 試験でも同様に被験者の 65.7%がこの血小板数を達成したが（表 2.7.3-50）、305 試験で Week 24 で試験を継続していた唯一の被験者は、Week 24 でアバトロンボパグの投与を受け、血小板数が 116×10^9/L であったが、Day 4 及び Day 200 に救援療法の投与を受けていた。

Week 24 の血小板数 100×10^9/L 以上の被験者の割合は、307 試験のアバトロンボパグ群で 26.7%、302 試験のアバトロンボパグ群で 22.7%、CL-003/CL-004 試験では 48.6%であった。

総じて、いずれの試験でもアバトロンボパグ投与による Week 24 に血小板反応が認められた被験者の割合は概ね一貫していた。

表 2.7.3-50　Week 24 の血小板反応（50×10^9/L 以上及び 100×10^9/L 以上）（試験間比較）

	Study 307	Study 302		Study 305		Study CL-003 and CL-004
	AVA (N=19)	PBO (N=17)	AVA (N=32)	ELT (N=11)	AVA (N=13)	Total AVA (N=53)
Platelet Response (Platelet Count ≥50 × 10^9/L) on Week 24 [a]						
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 [b] (100.0)	12 (34.3)
Platelet Count ≥100 × 10^9/L on Week 24 [a]						
N	15	1	22	0	1	35
Yes, n (%)	4 (26.7)	0	5 (22.7)	0	0	17 (48.6)
No, n (%)	11 (73.3)	1 (100.0)	17 (77.3)	0	1 [b] (100.0)	18 (51.4)

Note: Response was defined in the absence of rescue medications.

a. 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.

b. 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.

AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, N = total number of subjects in sample group, n = number of subjects in specified group, PBO = placebo.

Source: Study 307 CSR, Table 14.2.8.1 and Table 14.2.9.1, ISE Table 4.4.1, ISE Table 4.4.2, and ISE Table 4.4.3.

2.7.3.3.3 部分集団での結果の比較

2.7.3.3.3.1 国内 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、少数の被験者の部分集団を除き、概ね全体集団での有効性解析と一貫していた（307 試験 CSR Table 14.2.1.3）。年齢（65 歳未満／65 歳以上）、ベースライン時の血小板数（15×10^9/L 以下／15×10^9/L 超）、ベースライン時の ITP 治療薬併用の有無、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、被験者数により解釈に限界があった。

2.7.3.3.3.2 海外 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。脾臓摘出歴の有無（302 試験 CSR Table 14.2.6.6）、ベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下／15×10^9/L 超）（302 試験 CSR Table 14.2.6.5）及びベースライン時の ITP 治療薬併用の有無（302 試験 CSR Table 14.2.6.7）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（302 試験 CSR Table 14.2.6.1）、性別（302 試験 CSR Table 14.2.6.2）、人種（302 試験 CSR Table 14.2.6.3）、地域（302 試験 CSR Table 14.2.6.4）及びベースライン時のクレアチニンクリアランス（30 mL/min 以上 60 mL/min 未満／60 mL/min 以上 90 mL/min 未満／90 mL/min 以上）（302 試験の事後解析 Table 14.2.6.8）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、被験者数により解釈に限界があった。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 母集団薬物動態及び薬物動態／薬力学解析

今回申請する用法・用量は、慢性 ITP 患者に対して欧米を含む海外で承認されている用法・用量と、市販後製剤が 20 mg 錠のみであることも含め同一である。海外で承認されている本用法・用量は、承認錠剤含量（20 mg）以外の含量の錠剤を用量調節時に使用した海外臨床試験 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）及びそれらのモデリングデータを用いて評価され、承認を受けた（モジュール 2.7.2、2.7.2.2.6.1 項：AVA-PKPD-ITP-001 及びモジュール 2.7.2、2.7.2.2.6.2 項：PopPK-PKPD analysis_Study 307 の Appendix 4）。本申請で追加された国内 307 試験（評価資料）では、上記モデリングデータに基づき海外で承認・市販され、本申請予定用法・用量と使用製剤（20 mg 錠）を含め同一の投与法でアバト

ロンボパグを投与している。307 試験で得られた日本人慢性 ITP 患者の PK 及び PD データは、母集団 PK 及び PK/PD 解析にて評価した（モジュール 2.7.2、2.7.2.2.6.3 項、PopPK-PKPD analysis_Study 307）。これらの結果を踏まえて、日本人被験者に対する人種の違いによるアバトロンボパグの用量調節の必要性を検討した。

2.7.3.4.2　アバトロンボパグの薬理作用に対する内因性及び外因性要因の影響

アバトロンボパグの PK に対する内因性要因の影響をモジュール 2.7.2、2.7.2.3.1 項で、外因性要因の影響をモジュール 2.7.2、2.7.2.3.2 項で考察する。

2.7.3.4.2.1　年齢、性別及び体重

PK 及び PK/PD モデルの重要な共変量の影響を、シミュレーションにより評価した（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.1.1 項）。母集団 PK/PD 解析で（AVA-PKPD-ITP-001）、年齢及び性別は、PK 又は PK/PD パラメータに対して、アバトロンボパグの用量調節が必要となるような統計学的に有意な影響を示さなかった。体重は CL/F1 及び V/F1 に対する重要な共変量であった。しかし、体重 55 及び 110 kg の ITP 患者にアバトロンボパグ 20 mg を連日 14 週間投与したときのアバトロンボパグ濃度及び血小板数の時間プロファイルをベースシナリオの体重 74 kg と比較したところ、アバトロンボパグの曝露量及び血小板数に対する体重の影響はごくわずかであることが判明した。したがって、体重に基づく用量調節は必要ないと考えられる。

2.7.3.4.2.2　人種

E5501-A001-018 試験の結果（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.2、2.7.2.2.2.2 項）、日本人の健康被験者と白人の健康被験者との間でアバトロンボパグの血漿中曝露量及び PD パラメータに臨床的に重要な差は認められなかった。

また、慢性 ITP の効能・効果を支持するための母集団 PK 解析の一環として、人種の影響も評価した。その結果、人種はアバトロンボパグの PK に有意な影響を及ぼさないと結論付けられた（AVA-PKPD-ITP-001 Section 3）。

さらに、日本人を対象とした国内 307 試験の結果からも、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た（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.1.2 項）。

したがって、人種の違いによるアバトロンボパグの用量調節は不要と考える。

2.7.3.4.2.3　薬物相互作用

アバトロンボパグは *in vitro* で緩徐な代謝を示し、CYP3A4 及び CYP2C9 の基質である。*In vitro* 特性評価に基づき、臨床試験を実施して、P-糖蛋白質（P-gp）、並びに CYP2C9 及び CYP3A4 の阻害薬又は誘導薬のアバトロンボパグの PK への影響を評価した（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.2.1 項）。

2.7.3.4.2.4　　高齢者

ITP 患者を対象とした海外試験 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）でアバトロンボパグを投与した外国人患者 128 例中、100 例（78.1%）が 65 歳未満、19 例（14.8%）が 65～74 歳、8 例（6.3%）が 75～84 歳、1 例（0.8%）が 85 歳以上で、年齢範囲は 18～88 歳であった（302 試験 CSR Listing 16.2.4.1、305 試験 CSR Listing 16.2.4.1、CL-003 試験 CSR Listing 16.2.4.1）。コア期における血小板反応の累積週数の年齢別の解析において、プラセボと比較した血小板反応の累積週数（平均値）の増加は、65 歳未満と 65 歳以上の部分集団で同程度であったが、群間差が統計学的に有意であったのは 65 歳未満の部分集団のみで、これは 65 歳以上の部分集団では被験者が少なかったためと考えられる（302 試験 CSR Table 14.2.6.1）。305 試験及び CL-003 試験では年齢の部分集団別の有効性解析は実施しなかった。

国内 307 試験でアバトロンボパグを投与した ITP の日本人患者 19 例中、12 例（63.2%）が 65 歳未満、7 例（36.8%）が 65 歳以上で、年齢範囲は 19～74 歳であった（307 試験 CSR Table 14.1.2.1）。コア期における血小板反応の累積週数の年齢別の平均値は、65 歳未満と 65 歳以上の部分集団で同程度であった（それぞれ 15.3 及び 10.4 週）（307 試験 CSR Table 14.2.1.3）。しかしながら、本部分集団の被験者数が少ないため、その解釈には限界がある。

2.7.3.4.3　推奨用法・用量

外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験では、血小板数を目標の 50～150 × 10^9/L の範囲に維持することを目的として、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）方法を臨床的に検討した。慢性 ITP の効能・効果で承認された 2 つの TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ及びロミプロスチム）と同様に、時間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の用量調節（増量及び減量の両方）が必要となることから、第 3 相試験には用量調節による投与法を選択した。

外国人慢性 ITP 患者を対象とした海外第 3 相試験（302 試験及び 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 CLD に伴う血小板減少症を有する被験者を対象とした 1 試験（E5501-G000-202 試験）］のデータを用いた母集団 PK 解析

外国人慢性 ITP 患者を対象とした海外第 3 相試験（302 試験及び 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開始用量の主な目的は 1）血小板数を増加させて維持すること、2）ITP 治療薬の併用の必要性を減らすこと（該当する場合）であった。アバトロンボパグの用法・用量として、開始用量を 20 mg とし、その後、1 日投与量を 5、10、20、30 又は 40 mg の範囲で調節する投与法で、個々の ITP 患者の血小板数の推移に基づき、

血小板反応を最適化して維持することとした。本用法・用量は、血小板反応が速やかに得られ、6ヵ月のコア期の投与期間中に効果が維持できるよう設定された。

海外第3相試験では、目標血小板数（50～150 × 10^9/L）を維持するため、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（5、10及び20 mg錠）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）。本アプローチは、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を裏付ける PK/PD モデリングデータ並びに 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作用を得るために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。

海外第3相試験（302試験及び305試験）は目標血小板数を 50～150 × 10^9/L としたが、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。また、日本人慢性 ITP 患者を対象とした第3相試験（307試験）でも、目標血小板数を 50～200 × 10^9/L とした。

エルトロンボパグの推奨投与法は、血小板数に基づく含量の異なる錠剤（12.5、25、50 及び 75 mg）を用いた投与量の増減及び投与中断であるが、投与頻度の変更による投与法も実臨床で用いられている。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、含量の異なる錠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 et al, 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（AVA-PKPD-ITP-001 Section 3.4.2）。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、200～280 mg に調節できることが示された。血小板数のモニタリング頻度は、主に慢性 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。

したがって、薬物相互作用がない場合は慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの推奨開始用量を 20 mg 1 日 1 回食後投与とし、薬物相互作用の結果（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.2.1 項）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 の二重誘導薬投与下で、アバトロンボパグ開始用量を 40 mg 1 日 1 回投与に調節
- 強い又は中程度の CYP2C9 及び CYP3A4 の二重阻害薬投与下で、アバトロンボパグ開始用量を 20 mg 週 3 回投与に調節

その後、血小板数を目標範囲内に維持するために、表 2.7.3-51 に要約するように、患者の血小板数に基づく用量レベル又は投与頻度の調節を推奨する。慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの用量調節のための用量レベルを表 2.7.3-52 に示す。これらの投与法を用いて PK/PD をシミュレーションした結果、アバトロンボパグを投与された被験者の 86%で血小板数が目標値（50～200 × 10^9/L）の範囲内に入ると予測された。

表 2.7.3-51 アバトロンボパグの推奨用量調節方法

血小板数 (× 10^9/L)	**用量調節又は処置**
50 未満（アバトロンボパグを 2 週間以上投与後）	表 2.7.3-52 の用量レベルを 1 段階ずつ上げる。 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。
200 以上 400 以下	表 2.7.3-52 の用量レベルを 1 段階ずつ下げる。 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。
400 超	DOPTELET の休薬。 血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。 血小板数が 150 × 10^9/L 未満の場合は表 2.7.3-52 の用量レベルを 1 段階下げて投与を再開。
50 未満（アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、4 週間投与後）	アバトロンボパグの投与中止。
400 超（アバトロンボパグ 20 mg を週 1 回、2 週間投与後）	アバトロンボパグの投与中止。

注：アバトロンボパグ投与中は、血小板数が安定するまでは週ごとに血小板数を評価し、その後は月ごとに測定する。
Source: AVA-PKPD-ITP-001.

表 2.7.3-52 アバトロンボパグの用量レベル

用量	**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

*初回投与用量（CYP2C9 及び CYP3A4 の強い若しくは中程度の二重誘導薬、又は強い若しくは中程度の二重阻害薬を服用している被験者を除く）

上述の本用法・用量を 307 試験にも適用した。日本人慢性 ITP 患者のアバトロンボパグの曝露量は外国人慢性 ITP 患者と比較して高値であった（モジュール 2.7.2、2.7.2.3.1.2 項）。この曝露量の差は、体重の違いに起因すると考えられる。一方、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確認されている。また、日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）と外国人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（302 試験及び 305 試験）で得られた重要な有効性及び安全性の結果は、両人種間で一貫していた。これらのことから、日本人被験者に対して人種の違いによるアバトロンボパグの用量調節は不要と考えた。

また、本申請にて評価資料とした日本人慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験（307 試験）での結果から、コア期間中の血小板数の中央値は Day 8 から高い値を維持し、投与後 1 年間以上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）を概ね維持したこと（図 2.7.3-7）、安全性上の問題が認められなかったことからも、申請用法・用量が支持された。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

国内 307 試験で ITP の日本人患者で、血小板数を目標範囲の 50～200×10^9/L に維持するために、用量調節レジメンが検討された。アバトロンボパグを投与した多くの被験者で Day 8 までに血小板数が増加し、Day 8 に血小板数が 50×10^9/L 以上に増加した被験者の割合は 63.2%であった。アバトロンボパグ群の血小板数増加は、全体的に投与後 1 年間以降のデータカットオフ日まで維持された（図 2.7.3-7）。また、アバトロンボパグ投与による 26 週間の投与期間中に血小板数が 50×10^9/L 以上であった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。

外国人慢性 ITP 患者で、血小板数を目標範囲の 50～150×10^9/L 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。ITP に対して承認された 2 つの TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ及びロミプロスチム）と同様に、疾患重症度の変動、並びに投与中の増量及び減量の両方の必要性により、用量調節レジメンが選択された。

海外 302 試験で、Day 8 までに血小板数が増加した被験者の割合は本剤投与群で有意に高く、アバトロンボパグを投与した被験者の 65.6%では血小板数が 50×10^9/L 以上であったのに対し、プラセボ群では 0%であった（$P < 0.0001$）。さらに、6 ヵ月の投与期間中に血小板数が 50×10^9/L 以上であった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、全体的に 6 ヵ月のコア期及び継続期から被験者の多くが試験を中止した Week 36 まで維持された（図 2.7.3-13）。

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（表 2.7.3-42）。投与終了後の 4 週間の追跡調査期に、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 及び 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）。

2.7.3.6　付録

表 2.7.3-53　本申請で有効性の評価に用いた試験の試験デザインの主要な特徴

試験 添付資料	デザイン・対照、 開始／終了 国／治験実施医療機関	N（アバトロンボパグ/対照） 性別 年齢中央値（範囲）	治験薬及び対照薬の用量、 投与経路、用法	診断方法、主要な選択基準
日本人対象試験				
307 試験 評価資料 5.3.5.2.1	第 3 相、多施設共同、非盲検、非対照試験及び非盲検継続期 2022 年 6 月 8 日／進行中（申請時データカットオフ日：2024 年 1 月 17 日、投与後 1 年データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 日本／19 施設	19（19/-）例 男性 4 例 女性 15 例 60.0（19～74）歳	コア期及び継続期： 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： • 18 歳以上の男女の患者 • 慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）と確定診断され、過去の ITP 治療の効果が不十分と治験担当医師により判断された患者 • 2 回測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L 未満であった患者（いずれの測定値も 35×10^9/L を超えない）。2 回の測定は、48 時間以上及び 2 週間以内の間隔で実施することとした。 継続期： • 治験担当医師の判断により、コア期の参加中に重大な安全性又は忍容性の懸念が認められなかった患者
外国人対象試験				
302 試験 参考資料 5.3.5.1.3	第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験及び非盲検継続期 2012 年 2 月 6 日／20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	49（32/17）例 男性 18 例 女性 31 例 44.0（18～69）歳	コア期： 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。 継続期： 開始用量としてアバトロンボパグ	コア期： • 18 歳以上の男女の患者 • 米国血液学会／英国血液学基準協会ガイドラインに基づき慢性 ITP と診断され（12 ヵ月以上持続）、かつ血小板数の 2 回の測定値の平均値が 30×10^9/L 未満の者（35×10^9/L を 1 回も超えないこと）。また、末梢血塗抹標本から ITP の診断が裏付けられ、血小板減少症の他の病因のエビデ

試験 添付資料	デザイン・対照、 開始／終了 国／治験実施医療機関	N（アバトロンボパグ/対照） 性別 年齢中央値（範囲）	治験薬及び対照薬の用量、 投与経路、用法	診断方法、主要な選択基準
	11ヵ国／27施設 オーストラリア（2）、ベルギー（1）、ブルガリア（2）、チェコ共和国（4）、オランダ（1）、ニュージーランド（2）、ポーランド（6）、シンガポール（1）、スロバキア（1）、南アフリカ（2）及びウクライナ（5）		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。	ンスが認められないこと。 • 過去に1種類以上のITPの治療法で治療を受けた者 • 過去に受けたITPの治療に当初反応を示した者（血小板数が 50×10^9/L超）、又は3年以内に骨髄検査を受け、その結果がITPに一致し、骨髄異形成症候群や血小板減少症の他の病因が否定された者 継続期： • ランダム化期で6ヵ月間の治験薬投与を完了した者 • 治療効果不十分のためコア期を早期に中止した者 • ランダム化期への参加中に安全性や忍容性の重大な懸念がないと治験担当医師が判断した者
305試験 参考資料 5.3.5.1.4	第3相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験及び非盲検継続期 2012年3月26日／ 2013年9月[redacted]日 組入れ困難のため、試験中止 10ヵ国／72施設 オーストラリア（5）、	24（13/11）例[a] アバトロンボパグ： 男性5例（41.7%） 女性7例（58.3%） 55（19～88）歳 エルトロンボパグ： 男性4例（36.4%） 女性7例（63.6%） 50（20～71）歳	コア期： 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。 継続期： アバトロンボパグの開始用量は、コア期での最終投与時の用量とした。	コア期： • 18歳以上の男女の患者 • 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）と診断された患者。また、末梢血塗抹検査でITPの診断を支持する結果が得られ、血小板減少症の他の病因のエビデンスが認められないこと。 • 2回測定した血小板数の平均値が 30×10^9/L未満で、かつ各測定値が 35×10^9/Lを超えない者 • 過去に1種類以上のITPの治療法で治療を受けた者 • 過去に受けたITPの治療に当初反応を示し

試験 添付資料	デザイン・対照、 開始／終了 国／治験実施医療機関	N（アバトロンボパグ/対照） 性別 年齢中央値（範囲）	治験薬及び対照薬の用量、 投与経路、用法	診断方法、主要な選択基準
	オーストリア（2）、ベルギー（2）、フランス（5）、ドイツ（2）、韓国（2）、オランダ（1）、スペイン（7）、米国（40）及び英国（6）		治療効果不十分のために組み入れた被験者には、開始用量としてアバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回経口投与した。	た者（血小板数が 50×10^9/L 超）、又は 3 年以内に骨髄検査を受け、その結果が ITP に一致し、骨髄異形成症候群や血小板減少症の他の病因が否定された者 継続期： • ランダム化期で 6 ヵ月間の治験薬投与を完了した者 • 治療効果不十分のためコア期を早期に中止した者 • ランダム化期への参加中に安全性や忍容性に重大な懸念がなかったと治験担当医師が判断した者
CL-003 試験 参考資料 5.3.5.1.1	第 2 相、ランダム化、二重盲検、用量設定、プラセボ対照、並行群間比較試験 2007 年 [redacted] 月 [redacted] 日／ 2009 年 1 月 [redacted] 日 米国／19 施設	64（59/5）例 男性：24 例 女性：40 例 アバトロンボパグ： 57（18～82）歳 プラセボ： 29（23～73）歳	アバトロンボパグ 2.5、5、10 若しくは 20 mg、又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与した。	• 18 歳以上の男女の患者 • 本試験の Day 1 の 3 ヵ月以上前に米国血液学会ガイドラインに従い慢性 ITP の診断が確認された者 • 患者が 60 歳以上である場合、過去 3 年以内に骨髄生検で ITP に一致する結果が得られている、又は過去の ITP の治療で良好な反応（すなわち血小板数 100×10^9/L 超）が得られていること（治験実施計画書改訂 [redacted] 版に従って追加）。 • 1 種類以上の ITP の前治療後に難治性又は再発を示した ITP の者 • 患者のベースラインの血小板数を以下の通り規定した。 - 患者が副腎皮質ステロイドの投与を受けていない（すなわち、スクリーニング Visit A の前 2 週間を超えて副腎皮質ステロイドの投与を受けていない）場合：

試験 添付資料	デザイン・対照、 開始／終了 国／治験実施医療機関	N（アバトロンボパグ/対照） 性別 年齢中央値（範囲）	治験薬及び対照薬の用量、 投与経路、用法	診断方法、主要な選択基準
				スクリーニング Visit A 及び Day 1（スクリーニング Visit B）前 48 時間以内の血小板数が 30×10^9/L 未満であること。 - 患者が副腎皮質ステロイドの投与を受けている場合：スクリーニング Visit A 及びスクリーニング Visit B 前 48 時間以内の血小板数が 50×10^9/L 未満であること。
CL-004 試験 参考資料 5.3.5.1.2	CL-003 試験を完了した被験者を対象とした第 2 相並行群間延長試験 2007 年 5 月 [redacted] 日／ 2009 年 6 月 [redacted] 日 米国／17 施設	53 例（レスポンダー 25 例／ノンレスポンダー28 例）[b] レスポンダー： 男性 8 例（32.0%） 女性 17 例（68.0%） 48（18～77）歳 ノンレスポンダー： 男性 7 例（25.0%） 女性 21 例（75.0%） 53（20～81）歳	CL-003 試験完了後に 1 日 1 回 6 ヵ月間経口投与した。 レスポンダー： 二重盲検下で、CL-003 試験でランダム化割付けされた治験薬及び用量（プラセボ又はアバトロンボパグ 2.5、5、10 又は 20 mg）を 1 日 1 回経口投与した。 ノンレスポンダー： 非盲検下で、開始用量としてアバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回経口投与した。	• CL-003 試験の 28 日間の投与を完了した者 • CL-003 試験への参加で安全性又は忍容性に関する重大な懸念がないと治験担当医師が判断した者 • CL-003 試験のデータレビュー後に本試験への組入れについて治験依頼者の承認が得られた者

ITP＝免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）、N＝サンプル集団内の被験者の総数
a.　脱落例 1 例を誤ってアバトロンボパグにランダム割付けした。
b.　CL-003 試験の主要効果判定基準に基づく
Source: Study 307 CSR, Study 307 CSR 1-year data addendum, Study 302 CSR, Study 305 CSR, Study CL-003 CSR, and Study CL-004 CSR.

表 2.7.3-54　本申請で有効性の評価に用いた試験の目的及び有効性評価項目の要約

試験 添付資料	目的	有効性評価項目
日本人対象試験		
307 試験 評価資料 5.3.5.2.1	コア期： 主要目的 • 26 週間のうち血小板反応が認められた累積週数に基づき、日本人成人免疫性血小板減少症（ITP）患者におけるアバトロンボパグの有効性を評価すること。 副次目的 • Day 8 の血小板反応率を評価すること。 • 日本人成人慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの安全性を評価すること。 探索的目的 • 持続血小板反応率を評価すること。 • 出血発現割合と救援療法使用の有無を評価すること。 • 日本人成人慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの血漿中曝露量について母集団 PK データを収集すること。 継続期： 主要目的 • 日本人慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの長期投与の安全性及び忍容性を評価すること。 副次目的 • 日本人慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの長期投与の有効性を、血小板反応、出血及び救援療法使用の有無により評価すること。	コア期： 主要評価項目 • 血小板反応の累積週数：26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が 50×10^9/L 以上であった累積週数と定義した。 重要な副次評価項目 • Day 8 の血小板反応率：Day 8 の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。 その他の評価項目 • 持続血小板反応率：26 週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 回測定した 8 回中 6 回以上（75%以上）の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。 • WHO 出血スコアを用いて評価した、出血、挫傷及び点状出血を含む ITP に関連する出血症状の発現割合及び重症度 • 被験者ごとの連続した血小板反応の最長持続期間（週） • 26 週間の投与期間中に救援療法を受けた被験者の割合 • ベースライン以降に併用する ITP 治療薬の使用を中止した被験者の割合 • 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 • IWG の定義による完全奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 100×10^9/L 以上で出血がない状態の被験者の割合と定義した。 • IWG の定義による奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインから 2 倍以上増加し出血がない状態の被験者の割合と定義した。 継続期： • 規定の評価時点（月 1 回）での全被験者の血小板数の中央値 • 救援療法を必要とした被験者の割合 • WHO 出血スコアに基づく出血の発現割合及び重症度

試験 添付資料	目的	有効性評価項目
外国人対象試験		
302 試験 参考資料 5.3.5.1.3	コア期： 主要目的 • 慢性 ITP を有する成人患者に対する（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグ投与の有効性の（標準治療に上乗せした）プラセボに対する優越性を、過去に 1 種類以上の ITP の治療を受けたことがある成人被験者に 1 日 1 回投与を 6 ヵ月間行ったときの血小板反応の累積週数により評価すること。 副次目的 • （標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性の（標準治療に上乗せした）プラセボに対する優越性を、Day 8 の血小板反応率で評価すること。 • （標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性の（標準治療に上乗せした）プラセボに対する優越性を、併用する ITP 治療薬を減量した被験者の割合で評価すること。 • アバトロンボパグの安全性をプラセボと比較して評価すること。 探索的目的 • （標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性の（標準治療に上乗せした）プラセボに対する優越性を、持続血小板反応率で評価すること。 • （標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性の（標準治療に上乗せした）プラセボに対する優越性を、出血の最小化及び救援療法使用の有無で評価すること。 • アバトロンボパグの血漿中曝露量及び血小板数に対する効果に関する母集団 PK/PD データを収集すること。 継続期： 主要目的 • 慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの長期投与の安全性及び忍容性を評価すること。 副次目的： • アバトロンボパグの長期投与の有効性を、血小板反応、出血及び救援療法使用の有無で評価すること。	コア期： 主要評価項目 • 有効性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 50×10^9/L 以上であった累積週数と定義した。 重要な副次評価項目 • Day 8 の血小板反応率：Day 8 の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。 • ベースライン以降に併用する ITP 治療を減量した被験者の割合 その他の評価項目 • 持続血小板反応率：26 週間の投与期間中の最後の 8 週間（すなわち Visit 15～22）に救援療法を行わず週 1 回測定した 8 回中 6 回以上（75%以上）の血小板数が 50×10^9/L 以上であった被験者の割合と定義した。 • WHO 出血スコアを用いて評価した、出血、挫傷及び点状出血を含む、ITP に関連する出血イベントの発現割合及び重症度 • 被験者ごとの連続した血小板反応の最長持続期間（週） • 26 週間の投与期間中に救援療法を受けた被験者の割合 • ベースライン以降に併用する ITP 治療薬の使用を中止した被験者の割合 • IWG の定義による完全奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 100×10^9/L 以上で出血がない状態と定義した。 • IWG の定義による奏効が認められた被験者の割合：血小板数が 30×10^9/L 以上かつベースラインの血小板数の 2 倍以上増加し出血がない状態と定義した。 継続期： • 規定の評価時点（月 1 回）での全ての被験者の血小板数の中央値

試験 添付資料	目的	有効性評価項目
305 試験 参考資料 5.3.5.1.4	コア期： 主要目的 • 慢性 ITP を有する成人患者の治療において、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性の（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグに対する優越性を、持続血小板反応率により評価すること。 副次目的 • （標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性の（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグに対する優越性を、Day 8 の血小板反応率により評価すること。 • アバトロンボパグの安全性をエルトロンボパグと比較して評価すること。 追加目的 • 持続的反応、出血の最小化及び救援療法使用の有無及び併用する ITP 治療薬の減量に関して、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性を、（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグの有効性と比較して評価すること。 • アバトロンボパグの血漿中曝露量及び血小板数に対する効果を母集団 PK/PD で評価すること。 継続期： 主要目的 • 慢性 ITP 患者に対してアバトロンボパグを長期投与したときの安全性及び忍容性を評価すること。 副次目的 • アバトロンボパグの長期投与の効果を、血小板反応、出血及び救援療法使用の有無で評価すること。 • アバトロンボパグ投与被験者の副腎皮質ステロイド剤及び併用する ITP 治療薬の使用の減量を評価すること。	組入れ困難のため試験を早期に中止した。重要な有効性の要約を以下に示す。 コア期： • 試験期間中各 Visit 時に血小板数を測定し、血小板数のベースラインからの変化量を評価して、有効性を評価した。 • WHO 出血スコアを用いて、出血イベントの発現割合及び重症度を評価した。 継続期： • 有効性は、血小板数、併用する ITP 治療薬の使用及び出血イベントの発現割合及び重症度により評価した。
CL-003 試験 参考資料 5.3.5.1.1	主要目的 • Day 28 における治療の効果を評価すること。治療の効果は、アバトロンボパグを 1 日 1 回 28 日間経口投与した後に血小板数の増加を達成した ITP 被験者の割合と定義した。 副次目的	主要評価項目 • 本試験の主要評価項目はレスポンダーの割合とし、これは以下のレスポンダー基準に合致する被験者の割合を併せた割合と定義した。被験者が本試験への組入れ時に副腎皮質ステロイドの投与を受けていなかった場合、血小板数 50×10^9/L 以上を達

試験 添付資料	目的	有効性評価項目
	• その他の有効性評価指標（すなわち末梢血小板数の変化量）、Day 28 における血小板数が 50×10^9/L 以上、100×10^9/L 以上、又はベースラインの 2 倍になった被験者の割合を評価すること。 • アバトロンボパグの PK 及び PK/PD を評価すること。 • アバトロンボパグの安全性及び忍容性を評価すること。	成、副腎皮質ステロイドの投与を受けていて Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 未満であった場合、血小板数 50×10^9/L 以上を達成、副腎皮質ステロイドの投与を受けていて Day 1 の血小板数が 30×10^9/L 以上であった場合、血小板数が Day 1 より 20×10^9/L 以上増加していればレスポンダーと判定した。 副次評価項目 • 記述統計量を用いて各評価時点の血小板数の測定値及び Day 1 からの変化量を投与群別に要約した。 • Day 28 及び各評価時点に血小板数 50×10^9/L 以上を達成した被験者の割合。 • Day 28 及び各評価時点に血小板数 100×10^9/L 以上を達成した被験者の割合。 • Day 28 及び各評価時点の血小板数が Day 1 の 2 倍となった被験者の割合。 • 各評価時点のレスポンダーの割合 • アバトロンボパグの PK/PD 関係
CL-004 試験 参考資料 5.3.5.1.2	主要目的 • CL-003 試験で 28 日間アバトロンボパグ投与を受けた被験者に 6 ヵ月間追加投与を行ったときのアバトロンボパグの安全性及び忍容性を評価すること。 副次目的 • アバトロンボパグの有効性評価指標（すなわち末梢血小板数の変化及び維持）及び ITP のための併用薬の必要性の低下を評価すること。 • アバトロンボパグの PK 及び PK/PD 関係を評価すること。	• 本試験の各評価時点の血小板数の測定値及びベースライン（すなわち CL-003 試験の Day 1 前）からの変化量 • 本試験の各評価時点の血小板数の測定値、並びに本試験のベースライン（すなわち CL-004 試験の Day 1）からの変化量及び変化率 • 血小板数がレスポンダーの基準値に達した被験者数及び割合：血小板数のレスポンダーの基準値は、被験者のベースラインの血小板数が 30×10^9/L 未満の場合は 50×10^9/L 以上、被験者がステロイドの投与を受けていた場合はベースラインの血小板数 30×10^9/L 以上かつ 50×10^9/L 未満に対し 20×10^9/L を超える増加と定義した。 • 持続的反応が認められた被験者の割合：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と定義した。また、被験者は 24 週間の投与期間中にいかなる救援療法も受けていないこととした。 • 一過性の反応が認められた被験者の割合：CL-004 試験の 24 週

試験 添付資料	目的	有効性評価項目
		間の投与期間中に連続した 2 つ以上の解析期間で血小板数がレスポンダーの基準値に達しており、持続的反応には該当しない被験者と定義した。また、被験者は投与期間前及び投与期間中にいかなる救援療法も受けていないこととした。ただし、被験者が救援療法の投与を受けた場合も、救援療法の投与開始前の期間については一過性の反応を達成したとみなした。 • 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を達成した被験者の割合。 • 血小板数がレスポンダーの基準値を維持した被験者の割合：この区分の被験者は（1）CL-003 試験の Day 28 の時点でレスポンダーであった、（2）CL-004 試験で持続的反応を達成した、かつ（3）CL-004 試験中に治験薬を増量しなかった被験者とした。 • 血小板数が 100×10^9/L 以上であった被験者数及び割合 • 血小板数 100×10^9/L 以上を維持した被験者の割合：この区分の被験者は（1）CL-003 試験の Day 28 の時点でレスポンダーであった、（2）CL-004 試験中に治験薬を増量しなかった、（3）CL-004 試験の 24 週間の投与期間のうち最後の 14 週間の 7 つの解析期間における血小板数の測定値の 75%以上が 100×10^9/L 以上であった、かつ（4）投与期間中に救援療法を使用しなかった被験者とした。 • 副腎皮質ステロイドの併用を中止した被験者の割合 • 被験者が併用する ITP の治療のための副腎皮質ステロイド薬の使用を減量した被験者の割合：CL-004 試験の開始前に最後に投与した副腎皮質ステロイドの用量と比較して 50%以上減少した被験者の割合と定義した。 • ITP の治療のための副腎皮質ステロイド薬を併用した被験者数及び割合 • 救援療法を使用した被験者数及び割合

注：一部の試験では、試験期間中に有効性評価項目の変更があった。本表及び本文書に詳述した有効性評価項目は、最終統計解析計画書及び最終治験総括報告書に記載されているものである。
ITP = 免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）、IWG = International Working Group、PD = 薬力学、PK = 薬物動態、WHO =世界保健機関
Source: Study 307 CSR, Study 307 CSR 1-year data addendum, Study 302 CSR, Study 305 CSR, Study CL-003 CSR, and Study CL-004 CSR.