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
2.7.4 臨床的安全性の概要

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

略語・略号一覧....8
2.7.4　臨床的安全性....10
2.7.4.1　臨床的安全性の概要....10
2.7.4.1.1　アバトロンボパグの臨床開発プログラム....12
2.7.4.1.2　安全性評価に用いたアバトロンボパグの臨床試験の概要....13
2.7.4.1.2.1　慢性 ITP を対象とした臨床試験....13
2.7.4.1.3　アバトロンボパグの安全性プロファイルの概要....14
2.7.4.1.3.1　非臨床データ....14
2.7.4.1.3.2　臨床データ....14
2.7.4.1.4　解析対象集団の概要....14
2.7.4.1.5　開発の過程で使用した製剤....15
2.7.4.1.6　臨床的安全性評価の概要....16
2.7.4.1.6.1　307 試験....16
2.7.4.1.6.2　Group 4（CL-003、CL-004、302 及び 305 試験）....16
2.7.4.1.7　統計手法....19
2.7.4.1.7.1　一般的事項....19
2.7.4.1.7.2　試験対象集団....20
2.7.4.1.7.3　被験者の内訳....20
2.7.4.1.7.4　人口統計学的及び他の基準値の特性....20
2.7.4.1.7.5　部分集団解析....20
2.7.4.1.7.6　曝露状況....20
2.7.4.1.7.7　有害事象....21
2.7.4.1.7.8　臨床検査パラメータ....23
2.7.4.2　307 試験....25
2.7.4.2.1　全般的な曝露状況－307 試験....25
2.7.4.2.1.1　被験者の内訳－307 試験....25
2.7.4.2.1.2　曝露状況－307 試験....26
2.7.4.2.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性－307 試験....27
2.7.4.2.2.1　人口統計学的特性－307 試験....27
2.7.4.2.2.2　併用薬－307 試験....28
2.7.4.2.3　有害事象－307 試験....29
2.7.4.2.3.1　有害事象の概要－307 試験....29
2.7.4.2.3.2　事象別の有害事象－307 試験....31
2.7.4.2.3.3　CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象－307 試験....32
2.7.4.2.3.4　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－307 試験....32
2.7.4.2.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象－307 試験....34

2.7.4.2.4.1　死亡 34
2.7.4.2.4.2　重篤な有害事象－307 試験 34
2.7.4.2.4.3　注目すべき有害事象－307 試験 35
2.7.4.2.4.4　投与中止に至った有害事象－307 試験 36
2.7.4.2.4.5　被験者の叙述－307 試験 36
2.7.4.2.5　臨床検査値の評価－307 試験 36
2.7.4.2.5.1　臨床検査値の経時的な推移－307 試験 36
2.7.4.2.5.2　臨床検査値異常－307 試験 37
2.7.4.2.6　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目－307 試験 37
2.7.4.2.6.1　バイタルサイン－307 試験 37
2.7.4.2.7　結論－307 試験 37
2.7.4.3　302 試験 38
2.7.4.3.1　全般的な曝露状況－302 試験 39
2.7.4.3.1.1　被験者の内訳－302 試験 39
2.7.4.3.1.2　曝露状況－302 試験 40
2.7.4.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性－302 試験 42
2.7.4.3.2.1　人口統計学的特性－302 試験 42
2.7.4.3.2.2　併用薬－302 試験 43
2.7.4.3.3　有害事象－302 試験 44
2.7.4.3.3.1　有害事象の概要－302 試験 44
2.7.4.3.3.2　事象別の有害事象－302 試験 45
2.7.4.3.3.3　CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象－302 試験 47
2.7.4.3.3.4　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－302 試験 48
2.7.4.3.3.5　曝露期間で補正した有害事象の発現率－302 試験 48
2.7.4.3.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象－302 試験 49
2.7.4.3.4.1　死亡－302 試験 49
2.7.4.3.4.2　重篤な有害事象－302 試験 49
2.7.4.3.4.3　注目すべき有害事象－302 試験 51
2.7.4.3.4.4　投与中止に至った有害事象－302 試験 53
2.7.4.3.4.5　被験者の叙述－302 試験 55
2.7.4.3.5　臨床検査値の評価－302 試験 55
2.7.4.3.5.1　臨床検査値の経時的な推移－302 試験 55
2.7.4.3.5.2　ベースラインからの個々の変化－302 試験 55
2.7.4.3.5.3　著しい臨床検査値異常－302 試験 55
2.7.4.3.6　安全性に関連するバイタルサイン、身体所見及びその他の観察事項－302 試験 56
2.7.4.3.6.1　バイタルサイン－302 試験 56
2.7.4.3.6.2　心電図－302 試験 56

2.7.4.3.6.3　胃バイオマーカー－302 試験 56
2.7.4.3.7　結論－302 試験 57
2.7.4.4　統合解析（Group 4）（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験） 57
2.7.4.4.1　全般的な曝露状況－Group 4 57
2.7.4.4.1.1　被験者の内訳／解析対象集団－Group 4 58
2.7.4.4.1.2　曝露状況－Group 4 59
2.7.4.4.2　人口統計学的及び他の基準値の特性－Group 4 61
2.7.4.4.2.1　人口統計学的特性－Group 4 61
2.7.4.4.2.2　併用薬－Group 4 63
2.7.4.4.3　有害事象－Group 4 64
2.7.4.4.3.1　有害事象の概要－Group 4 64
2.7.4.4.3.2　CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象－Group 4 67
2.7.4.4.3.3　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－Group 4 69
2.7.4.4.3.4　CTCAE Grade 3 以上の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－Group 4 72
2.7.4.4.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象－Group 4 72
2.7.4.4.4.1　死亡－Group 4 72
2.7.4.4.4.2　重篤な有害事象－Group 4 72
2.7.4.4.4.3　注目すべき有害事象－Group 4 75
2.7.4.4.4.4　投与中止に至った有害事象－Group 4 79
2.7.4.4.4.5　被験者の叙述 81
2.7.4.4.5　臨床検査値の評価－Group 4 81
2.7.4.4.5.1　血小板数－Group 4 81
2.7.4.4.5.2　血液学的検査－Group 4 81
2.7.4.4.5.3　血液生化学的検査－Group 4 82
2.7.4.4.5.4　尿検査－Group 4 85
2.7.4.4.5.5　胃バイオマーカー－Group 4 85
2.7.4.4.6　安全性に関連するバイタルサイン、身体所見及びその他の観察事項－Group 4 87
2.7.4.4.6.1　バイタルサイン－Group 4 87
2.7.4.4.6.2　心電図－Group 4 87
2.7.4.4.7　結論－Group 4 88
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下での安全性 92
2.7.4.5.1　内因性要因 92
2.7.4.5.1.1　307 試験 92
2.7.4.5.1.2　302 試験 93
2.7.4.5.1.3　Group 4 95
2.7.4.5.2　外因性要因 97

2.7.4.5.3　薬物相互作用.....97
2.7.4.5.4　非臨床試験の安全性データ.....97
2.7.4.5.5　曝露-有効性／曝露-安全性の解析.....97
2.7.4.5.6　妊娠中の影響.....98
2.7.4.5.7　離脱症状の影響及び過量投与.....98
2.7.4.5.7.1　離脱症状及び反跳現象.....98
2.7.4.5.7.2　過量投与.....98
2.7.4.5.8　薬物乱用.....98
2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害.....98
2.7.4.5.10　日本人集団の解析.....98
2.7.4.5.10.1　被験者の内訳.....99
2.7.4.5.10.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性.....99
2.7.4.5.10.3　曝露状況.....99
2.7.4.5.10.4　有害事象.....99
2.7.4.6　市販後安全性データ.....99
2.7.4.7　付録.....101
2.7.4.7.1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧.....102

表目次

表 2.7.4-1　慢性 ITP を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で使用したアバトロンボパグ錠剤 15
表 2.7.4-2　注目すべき有害事象の判定に用いる定義.....22
表 2.7.4-3　Group 4 の標準的な臨床検査パラメータ（血小板数以外）.....23
表 2.7.4-4　307 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コア期）－ FAS.....25
表 2.7.4-5　307 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（継続期）－継続期の FAS.....26
表 2.7.4-6　307 試験：人口統計学的及び他の基準値の特性（コア期）－安全性解析対象集団.....27
表 2.7.4-7　307 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団.....30
表 2.7.4-8　307 試験：有害事象の概要（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....30
表 2.7.4-9　307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団.....31
表 2.7.4-10　307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....31
表 2.7.4-11　307 試験：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（コア期）－安全性解析対象集団.....33
表 2.7.4-12　307 試験：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....33

表 2.7.4-13　307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団.....35
表 2.7.4-14　307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....35
表 2.7.4-15　302 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コア期）－ FAS.....39
表 2.7.4-16　302 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（継続期）－ mFAS.....40
表 2.7.4-17　302 試験：曝露状況（コア期）－安全性解析対象集団.....41
表 2.7.4-18　302 試験：曝露状況（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....41
表 2.7.4-19　302 試験：人口統計学的及び他の基準値の特性（コア期）－ FAS.....42
表 2.7.4-20　302 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団.....44
表 2.7.4-21　302 試験：有害事象の概要（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....45
表 2.7.4-22　302 試験：主な有害事象（アバトロンボパグ群で 10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団.....46
表 2.7.4-23　302 試験：主な有害事象（アバトロンボパグ群で 10%以上）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....46
表 2.7.4-24　302 試験：曝露期間で補正した有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団.....48
表 2.7.4-25　302 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団.....50
表 2.7.4-26　302 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....50
表 2.7.4-27　302 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団.....54
表 2.7.4-28　302 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団.....54
表 2.7.4-29　Group 4：被験者集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....57
表 2.7.4-30　Group 4：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コア期）－ランダム割付けされた全被験者（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....58
表 2.7.4-31　Group 4：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（継続期）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....59
表 2.7.4-32　Group 4：曝露状況（曝露期間別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....60
表 2.7.4-33　Group 4：累積投与量－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....60
表 2.7.4-34　Group 4：平均 1 日用量（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....61

表 2.7.4-35　Group 4：人口統計学的特性－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....62
表 2.7.4-36　Group 4：他の基準値の特性－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....63
表 2.7.4-37　Group 4：有害事象の概要－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....64
表 2.7.4-38　Group 4：主な有害事象（発現割合順）（アバトロンボパグ群で 5%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、及び 305 試験）.....67
表 2.7.4-39　Group 4：因果関係を問わない有害事象（Grade 3 又は 4）（基本語別）（アバトロンボパグ群で 2 例以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....68
表 2.7.4-40　Group 4：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）（発現割合順）（いずれかの投与群で 2%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....71
表 2.7.4-41　Group 4：重篤な有害事象（発現割合順）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....73
表 2.7.4-42　Group 4：注目すべき有害事象－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....75
表 2.7.4-43　Group 4：新生物／悪性腫瘍を発現した被験者（治験期間中の日数順）.....78
表 2.7.4-44　Group 4：治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....80
表 2.7.4-45　Group 4：肝機能検査におけるベースラインの CTCAE の Grade からベースライン後の CTCAE の最悪 Grade へのシフトテーブルー安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....83
表 2.7.4-46　Group 4：ベースライン後の肝機能検査異常－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）.....84
表 2.7.4-47　胃バイオマーカーのベースラインの平均値並びに投与終了時及び追跡調査来院時のベースラインからの平均変化量の概要（302 試験及び 305 試験）.....86
表 2.7.4-48　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧.....102

図目次

図 2.7.4-1　投与期間及び追跡調査期間のアバトロンボパグ群での胃バイオマーカー値の概要（302 試験及び 305 試験）.....86

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
1G	1st generation	第 1 世代
2G	2nd generation	第 2 世代
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APS	antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
BMI	body mass index	-
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CLD	chronic liver disease	慢性肝疾患
c-Mpl	thrombopoietin receptor	トロンボポエチン受容体
CSR	clinical study report	治験総括報告書
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Event	有害事象共通用語規準
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
EFD	embryo-fetal development	胚・胎児発生
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
EU	European Union	欧州連合
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GGT	gamma-glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
H	above the laboratory parameter's reference range	基準値上限超
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）
L	below the laboratory parameter's reference range	基準値下限未満
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LNH	low/normal/high	低値、正常値又は高値
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mFAS	Modified Full Analysis Set	改変最大の解析対象集団
N	within the laboratory parameter's reference range	基準値範囲内
PBRER	periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PG	Pepsinogen	ペプシノーゲン
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PSUR	periodic safety update report	定期的安全性最新報告
PT	preferred term	基本語
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔

略語・略号	略していない表現（英）	略していない表現（日）
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett's formula	Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RSI	reference safety information	安全性参照情報
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与下で発現した有害事象
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
WHO	World Health Organization	世界保健機関

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　臨床的安全性の概要

本臨床的安全性の概要では、過去の治療で十分な効果が得られない成人の免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）（ITP）患者における血小板減少症の治療にアバトロンボパグを使用することを支持する臨床的安全性データの概要を記載する。日本では、アバトロンボパグは「待機的な観血的手技を予定している慢性肝疾患患者における血小板減少症の改善」を効能又は効果として 2023 年 3 月 27 日に承認された。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（CLD）の成人患者を対象としたアバトロンボパグの安全性を裏付けるデータは、初回申請時の CLD の CTD（以下、CLD の初回申請の CTD）モジュール 2.7.4 に示した。

慢性 ITP の治療には、血小板数を増やすための複数の選択肢があるが、慢性 ITP の完治は難しく、現在承認されている治療法では再発を繰り返す経過をたどることが多い。

アバトロンボパグマレイン酸塩（以下、「アバトロンボパグ」）は、経口投与される低分子トロンボポエチン（TPO）受容体（c-Mpl）作動薬であり、いくつかの患者集団では血小板数が増加したことが示された。

本臨床的安全性の概要では、日本で実施中の慢性 ITP 患者を対象とした第 3 相試験である 307 試験の臨床的安全性を示す。307 試験の投与期間は 26 週間のコア期とその後の継続期で構成された。本申請では、進行中の国内 307 試験のコア期及び継続期［投与後 1 年まで（最終被験者の治験薬投与が 12 ヵ月を経過した時点まで）、データカットオフ日:20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］の結果を評価した。また、参考資料として、慢性 ITP 患者を対象として海外で実施された 302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験に加え、これらの海外試験の統合解析の安全性データも提示する。アバトロンボパグの臨床開発プログラムに含まれる完了した 24 試験から得られた安全性データは、試験対象集団、用量、投与スケジュール、製剤及び試験相に基づき 6 つの統合安全性解析セットに編成された。これらのグループには Group 1 から Group 6 まで通し番号を付けており、これらのうち、慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験での安全性データを示す Group 4（161 例）（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.4 の Group C に相当）の安全性データのみを本臨床的安全性の概要に要約する。さらに、Group 4 に含まれる 302 試験の安全性データも別途要約する。305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験の安全性データについては、それぞれ 2.7.6.5 項、2.7.6.2 項及び 2.7.6.3 項に示した。なお、Group 1 は CLD 患者を対象とした第 3 相試験での血小板減少症（430 例）、Group 2 は全ての CLD 患者を対象とした試験での血小板減少症［599 例（C 型肝炎を除く）］、Group 3 は C 型肝炎患者を対象とした試験を含む全ての CLD 患者を対象とした試験での血小板減少症（680 例）、Group 5 は全ての適応症を対象とした試験での全体的な血小板減少症（841 例）、Group 6 は健康被験者を対象とした第 1 相試験（559 例）をそれぞれ統合した。これらの 5 つの統合安全性解析セットの結果は、Integrated Summary of Safety（ISS）及び CLD の初回申請の CTD モジュール 2.7.4 に要約されている。統合解析の詳細な説明は、第 1 相試験及び第 2/3 相試験の統合統計解析計画書に示した。

持続性及び慢性 ITP の適応を裏付ける安全性及び有効性の臨床データは、様々なアバトロンボパグの用量及び投与レジメンを用いた複数の第 2 相試験及び第 3 相試験から収集した。

日本で実施中の第 3 相試験（307 試験）では、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、慢性 ITP 患者 19 例がアバトロンボパグ投与を受け、このうち 15 例（78.9%）が 26 週間以上、14 例（73.7%）が 52 週間以上の長期投与を受けていた。また、海外の慢性 ITP 患者を対象とした試験での安全性データを示す統合解析（以下、Group 4）では、128 例が血小板減少症の治療を目的としたアバトロンボパグの短期投与及び長期投与を受け、このうち 81 例（63.3%）が 180 日間以上投与された。

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

結論として、アバトロンボパグの臨床開発プログラムで慢性 ITP 患者を対象とした国内第 3 相試験（307 試験）及び海外 4 試験から得られた安全性データは、慢性 ITP の治療でのアバトロンボパグの安全性を裏付けており、過去の治療で十分な効果が得られない慢性 ITP 患者に対する安全性プロファイルは許容可能なものであり、短期投与及び長期投与のいずれでも忍容性は良好であることを示している。

慢性 ITP に関する安全性データ

日本でのアバトロンボパグの予定する効能又は効果は、「持続性及び慢性免疫性血小板減少症」である。本臨床的安全性の概要に示す安全性データに含まれる慢性 ITP 患者を対象とする臨床試験は以下のとおりである。

- 第 3 相試験 1 試験：日本で実施中の非盲検試験［AVA-ITP-307（307 試験）］（評価資料）
- 第 3 相試験 2 試験：海外、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験［E5501-G000-302（302 試験）］及び実薬対照試験［E5501-G000-305（305 試験）］（参考資料）
- 第 2 相試験 2 試験：海外、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験［501-CL-003（CL-003 試験）］及び並行群間、延長試験［501-CL-004（CL-004 試験）］（参考資料）

307 試験（組入れ被験者：19 例）は、対象集団（他の ITP の治療を 1 回以上受け、効果不十分な被験者）に対し、開始用量を 1 日 1 回 20 mg として、その後被験者ごとに用量調節（最大用量は 40 mg を 1 日 1 回、最小用量は 20 mg を週 1 回）する国内、非盲検、第 3 相試験である。被験者はコア期で 6 ヵ月間アバトロンボパグの投与を受けることとした。また、その後の

継続期でもアバトロンボパグの投与を継続することができることとした。なお、継続期は現在実施中である。

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

305 試験（ランダム割付け：24 例、安全性解析対象集団：コア期及び継続期 17 例）は、対象集団（脾臓摘出術の対象とならず、他の ITP の治療を 1 回以上受け、効果不十分な被験者）に対し、開始用量を 1 日 1 回 20 mg として、その後被験者ごとに用量調節（アバトロンボパグ 5～40 mg）するランダム化、実薬対照（エルトロンボパグ）、第 3 相試験であった。被験者はコア期で 6 ヵ月間アバトロンボパグの投与を受けることとした。また、本試験では継続期が設定され、コア期にアバトロンボパグを投与された被験者（1 例）が投与を継続し、またコア期にエルトロンボパグを投与された被験者 (5 例) は継続期ではアバトロンボパグを投与された。本試験は被験者の募集が難しいことから早期に中止されたが、慢性 ITP 患者を対象にアバトロンボパグをエルトロンボパグと比較したベンチマークとなる安全性データが本試験から得られた。

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

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

これらの第 2 相試験は、慢性 ITP の治療でのアバトロンボパグの安全性及び有効性の最初の臨床エビデンスをもたらし、第 3 相試験で採用すべき適切な開始用量及び用量調節、並びに慢性 ITP 患者の治療でのアバトロンボパグの重要な薬物動態（PK）/薬力学（PD）関係の決定に用いられた。

この包括的な臨床開発プログラムから得られた安全性データを総合すると、アバトロンボパグは短期投与及び長期投与のいずれでも安全で、忍容性は良好であることが示された。

2.7.4.1.1　アバトロンボパグの臨床開発プログラム

ITP の適応を裏付ける治験依頼者主導の臨床試験 5 試験には、第 2 相の 2 試験（CL-003 試験、CL-004 試験）及び第 3 相の 3 試験（307 試験、302 試験、305 試験）が含まれ表 2.7.4-48）。

このうち、実施中の国内第 3 相試験である 307 試験を評価資料とし、それ以外の海外 4 試験（Group 4）は参考資料とした。本臨床的安全性の概要では、307 試験から得られたコア期及び継続期（投与後 1 年まで、データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の安全性データ及び海外 4 試験から得られた 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点の安全性データを記載した。

2.7.4.1.2　安全性評価に用いたアバトロンボパグの臨床試験の概要

日本で実施中の第 3 相試験（307 試験）では、慢性 ITP を有する被験者 19 例がアバトロンボパグを投与された。アバトロンボパグの用量範囲として、最大用量は 40 mg を 1 日 1 回、最小用量は 20 mg を週 1 回で、血小板数の反応に基づいて被験者ごとに用量を調節するように治験実施計画書に規定した。また、Group 4 の海外 4 試験（302 試験、305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験）には、慢性 ITP 被験者 161 例が含まれる。161 例の内訳は、アバトロンボパグ投与例が 128 例、プラセボ投与例が 22 例、エルトロンボパグ投与例が 11 例であった。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点で、Group 4 でのアバトロンボパグの 1 日用量は、慢性 ITP 患者を対象とする臨床試験全体で 2.5～40 mg の範囲であり、平均 1 日用量は 17.7 mg であった。302 試験、305 試験及び CL-004 試験では、307 試験と同様に、血小板数の反応に基づいて被験者ごとに用量を調節するように治験実施計画書に規定されていた。これらの海外試験の実施時は、血小板数を 50～150×10^9/L の範囲に維持することを目標としてアバトロンボパグの用量範囲（2.5～40 mg）を調節していた。疾患重症度の経時的変化によって血小板数が変化すると考えられるため、他の TPO 受容体作動薬と同様に、アバトロンボパグ用量を患者の血小板数に基づいて投与期間中に調節する必要がある。

2.7.4.1.2.1　慢性 ITP を対象とした臨床試験

慢性 ITP 患者を対象として、第 3 相試験の 3 試験及び第 2 相の 2 試験、計 5 試験を実施した（表 2.7.4-48）。

国内第 3 相試験（評価資料）：

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

海外第 3 相試験（参考資料）：

第 3 相の 2 試験（302 試験及び 305 試験）は、多施設共同、海外、ランダム化、対照、二重盲検、並行群間試験であった。これら 2 試験では、血小板数の反応に基づく被験者ごとの用量調節を可能とし、治験実施計画書でコア期と非盲検継続期を設定した。302 試験はプラセボ対照試験、305 試験は実薬対照（エルトロンボパグ）試験であった。

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

- 305 試験：慢性 ITP を有する成人患者を対象に、アバトロンボパグ経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検継続期を設定した、第 3 相、多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間試験

また、302 試験の結果については、2.7.4.3 項に個別に要約した。

海外第 2 相試験（参考資料）:

慢性 ITP を有する成人患者を対象に、第 2 相の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）を実施した。CL-003 試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間試験であった。CL-003 試験で投与を完了した被験者は、CL-004 試験に移行する条件を満たした。CL-004 試験は、血小板数の反応に基づく被験者ごとの用量調節を可能とする、並行群間、延長試験であった。

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

2.7.4.1.3　アバトロンボパグの安全性プロファイルの概要

2.7.4.1.3.1　非臨床データ

対象集団でのアバトロンボパグの安全性を裏づける非臨床データは、CLD の初回申請の CTD モジュール 2.4 に詳述した。

2.7.4.1.3.2　臨床データ

全体として、この包括的な臨床開発プログラムから得られた安全性データから、アバトロンボパグが血小板数の増加を誘導する治療薬として使用された場合、短期投与と長期投与のいずれでも安全で、忍容性が良好であることが示された。

307 試験のコア期では、アバトロンボパグ投与による臨床的に重要な肝毒性、又はアバトロンボパグを投与された被験者で血栓塞栓性イベント若しくは出血イベントの発現割合が上昇することを示唆するデータはなかった。Group 4 の安全性データから、予期しない安全性所見は認められなかった。307 試験の安全性解析結果は、海外 4 試験の Group 4 の安全性データと一貫していた。

2.7.4.1.4　解析対象集団の概要

307 試験の安全性解析対象集団及びコア期の最大の解析対象集団（FAS）には、組み入れられ、コア期でアバトロンボパグが投与された慢性 ITP 被験者 19 例が含まれる。継続期の FAS には、コア期を完了し、継続期に移行した 15 例が含まれる。307 試験の解析対象集団の詳細は 307 試験治験総括報告書（CSR）Section 9.7.1.2 及び 307 試験の統計解析計画書 Section 7.2 に示した。

Group 4 の安全性解析対象集団には、CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験でアバトロンボパグ、プラセボ又はエルトロンボパグを投与された慢性 ITP 被験者の統合解析の安全性データが含まれる。CL-003 試験の被験者及び 302 試験のコア期の被験者は、アバトロンボパグ群又はプラセボ群のいずれかにランダム割付けされた。305 試験のコア期の被験者は、アバトロンボパグ群又はエルトロンボパグ群のいずれかにランダム割付けされた。CL-003 試験の延長試験である CL-004 試験、並びに 302 試験及び 305 試験の非盲検継続期の全ての被験者は、非盲検でアバトロンボパグのみが投与された。

302 試験又は 305 試験のコア期にプラセボ又はエルトロンボパグを投与された被験者については、コア期のプラセボ又はエルトロンボパグ投与時のデータをそれぞれの投与群別に要約した。非盲検継続期の被験者については、アバトロンボパグ群として要約した。コア期にアバトロンボパグを投与された被験者については、試験全体を通してアバトロンボパグ群として要約した。Group 4 の安全性データは、アバトロンボパグ群、プラセボ群及びエルトロンボパグ群の 3 群に要約した。

2.7.4.1.5　開発の過程で使用した製剤

臨床開発の過程で、様々なアバトロンボパグ製剤が臨床試験で使用され、それらは主に経口懸濁液及び 2 つの世代の錠剤［第 1 世代（1G）製剤及び第 2 世代（2G）製剤］であった。

1G 製剤と 2G 製剤は、添加物の組成及び製造工程が異なっている。2G 製剤は市販製剤である。慢性 ITP 患者を対象とした 5 試験では錠剤のみが使用されており、それぞれの試験で使用された製剤を表 2.7.4-1 に記載する。

安全性の統合解析では、様々な製剤を用いた様々な試験の安全性データを統合するために、製剤間の相対的な血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）値に基づく換算係数を用いて用量を調節し、様々なアバトロンボパグ製剤の用量を同等の 2G 製剤の用量（市販製剤の処方）に合わせた（ISS Table 15）。1G 製剤を使用した慢性 ITP 患者を対象に実施した第 2 相の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）では換算係数は不要であった。

表 2.7.4-1　慢性 ITP を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で使用したアバトロンボパグ錠剤

Study	Avatrombopag Formulation
ITP Studies	
Study 307	2G
Study 302	2G
Study 305	2G
Study CL-003	1G
Study CL-004	1G

1G = 1st generation, 2G = 2nd generation, ITP = immune thrombocytopenia.

2.7.4.1.6　臨床的安全性評価の概要

2.7.4.1.6.1　307 試験

2.7.4.1.6.1.1　試験デザイン及び方法

307 試験は、慢性 ITP を有する日本人成人患者を対象に、アバトロンボパグの有効性及び安全性を評価するために日本で実施中の第 3 相、非盲検試験である。本試験は組入れ前期、主要評価期（コア期）及び継続期の 3 期から構成される。組入れ前期は、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 日間）、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 期で構成される。継続期に移行しない被験者は、コア期の終了時に用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（4 週間）を必要とした。組入れ前期及びコア期の全体の試験期間は最長 7 ヵ月であった。被験者は、継続期に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できることとした。

血小板数の反応に基づく被験者ごとの用量調節（アバトロンボパグの最大用量は 40 mg 1 日 1 回、最小用量は 20 mg 週 1 回）を治験実施計画書で規定した。

2.7.4.1.6.1.2　安全性の評価

307 試験の安全性は、全ての有害事象及び重篤な有害事象の観察及び記録、血液学的検査、凝固検査及び血液生化学的検査による定期的な観察、バイタルサインの定期的な測定、並びに身体検査の実施により評価した。さらに、出血イベントの発現割合及び重症度をモニタリングした。

2.7.4.1.6.2　Group 4（CL-003、CL-004、302 及び 305 試験）

Group 4 には、慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験から得られた以下の統合安全性データが含まれる。第 2 相の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）及び第 3 相の 2 試験（302 試験及び 305 試験）であり、いずれも慢性 ITP を有する患者を対象に実施した。Group 4 は、血小板数を目標範囲である 50×10^9/L 以上 200×10^9/L 未満に維持するために必要なアバトロンボパグの用量範囲の安全性データを含んでおり、慢性 ITP の適応を裏付ける安全性データとなる。

第 3 相の 2 試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ又は実薬対照、並行群間試験（302 試験及び 305 試験）であり、慢性 ITP を有する成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せして、アバトロンボパグ錠の長期投与の有効性及び安全性を評価するコア期及び非盲検継続期で構成された。被験者ごとの血小板数の反応に基づく用量調節（アバトロンボパグ 5～40 mg）を治験実施計画書で規定した。302 試験のコア期にプラセボを投与された被験者及び 305 試験のコア期にエルトロンボパグを投与された被験者で、適格として各試験の継続期に移行した被験者は、継続期にアバトロンボパグの投与を受けた。

第 2 相の CL-003 試験は、慢性 ITP 患者を対象に、アバトロンボパグ錠を 1 日 1 回、28 日間経口投与する二重盲検、ランダム化、用量設定（アバトロンボパグ 2.5～20 mg）、プラセボ対

照、並行群間試験であった。CL-004 試験は、CL-003 試験を完了した慢性 ITP 患者がアバトロンボパグの投与を継続する第 2 相延長試験であった。CL-003 試験でプラセボを投与された適格被験者は、CL-004 試験ではアバトロンボパグの投与を受けた。被験者ごとの血小板数の反応に基づく用量調節（2.5～40 mg）を治験実施計画書で規定した。

全ての選択基準及び除外基準については、CL-003 試験 CSR（9.4.1 項及び 9.4.2 項）、CL-004 試験 CSR（9.5.1 項及び 9.5.2 項）、302 試験 CSR（9.3.1 項及び 9.3.2 項）及び 305 試験治験実施計画書（8.3.1 項及び 8.3.2 項）を参照のこと。

CL-003 試験及び 302 試験の被験者は、コア期にアバトロンボパグ群又はプラセボ群のいずれかにランダム割付けされた。305 試験の被験者は、コア期にアバトロンボパグ群又はエルトロンボパグ群のいずれかにランダム割付けされた。CL-004 試験、並びに 302 試験及び 305 試験の非盲検継続期の全ての被験者は、アバトロンボパグのみを投与された。コア期にプラセボ又はエルトロンボパグを投与された被験者については、コア期のプラセボ又はエルトロンボパグ投与時のデータを、それぞれプラセボ群又はエルトロンボパグ群として要約した。非盲検継続期に開始したアバトロンボパグ投与については、非盲検継続期のみ、アバトロンボパグ群として要約した。コア期にアバトロンボパグを投与された被験者については、試験全体を通じてアバトロンボパグ群として要約した。

Group 4 では、CL-003、CL-004、302 及び 305 試験を統合し、アバトロンボパグ群、プラセボ群及びエルトロンボパグ群の 3 群にそれぞれ要約した。

- アバトロンボパグ群：302 試験及び 305 試験のコア期若しくは非盲検継続期、CL-003 試験、又は CL-004 試験で最長 2.5 年間アバトロンボパグの投与を受けた被験者
- プラセボ群：CL-003 試験又は 302 試験のコア期に最長 26 週間プラセボの投与を受けた被験者
- エルトロンボパグ群：305 試験（コア期のみ）で最長 26 週間エルトロンボパグの投与を受けた被験者

2.7.4.1.6.2.1　CL-003 試験及び CL-004 試験 - 試験デザイン及び方法

CL-003 試験は、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、用量設定、並行群間試験であった。CL-003 試験で割り付けられた投与を完了した被験者は、並行群間、延長試験である CL-004 試験に移行可能とされ、アバトロンボパグを投与された。

CL-003 試験はランダム化前期、ランダム化期（投与期）及び追跡調査期の 3 期で構成された。ランダム化前期は Day -21～Day -1 であった。ランダム化期では、被験者は Day 1 に 1 日 1 回 28 日間の治験薬投与を開始し、Day 28 まで週 1 回、有効性及び安全性を評価された。CL-004 試験に移行しなかった被験者は、追跡調査のために Day 42（治験薬の最終投与から 14 日後）に再来院することとした。CL-004 試験では、被験者は安全性及び有効性を評価され、Day 1 に 1 日 1 回の投与を開始し、投与を受けている間は Week 24 まで隔週で経過観察され、治験薬の最終投与後に追跡調査のためにさらに隔週で 2 回来院することとした。

CL-003 試験で適格と判断された被験者は、3 : 3 : 3 : 3 : 1 の比で 5 群［固定用量のアバトロンボパグ（2.5、5、10 又は 20 mg）又はプラセボを 1 日 1 回］のいずれかにランダム割付けされた。延長試験である CL-004 試験では、CL-003 試験の有効性主要評価項目のレスポンダー基準に合致した被験者（レスポンダー）は CL-004 試験の組入れ時に CL-003 試験での二重盲検下の用量を継続した。CL-003 試験の有効性のレスポンダー基準に合致しなかった被験者（ノンレスポンダー）は、CL-004 試験でアバトロンボパグ 10 mg の投与を開始した。CL-004 試験では、全ての被験者に対して、治験薬の非盲検での用量漸増と併用する ITP 治療薬の減量を可能とした。許容される最大用量は、ノンレスポンダーに対してはアバトロンボパグ 40 mg、レスポンダーに対しては二重盲検下で割り付けられた用量にアバトロンボパグ 20 mg を加えた用量とした。

2.7.4.1.6.2.2　CL-003 試験及び CL-004 試験 - 安全性の評価

CL-003 試験及び CL-004 試験の安全性評価には、ベースライン時及び試験期間中の有害事象、病歴、身体検査、バイタルサイン、併用薬、12 誘導心電図、脾臓超音波検査（CL-004 試験のみ）及び臨床検査評価を含めた。

2.7.4.1.6.2.3　302 試験及び 305 試験 - 試験デザイン及び方法

302 試験及び 305 試験は、いずれも第 3 相、多施設共同、海外、ランダム化、二重盲検、並行群間試験であった。302 試験はプラセボ対照試験で、305 試験は実薬（エルトロンボパグ）対照試験であった。両試験は、ランダム化前期、ランダム化期（コア期）及び非盲検継続期の 3 期で構成された。ランダム化前期は、スクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。アバトロンボパグを長期投与（6 ヵ月間）するコア期は、ベースライン／ランダム化期（1 日間）、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（Visit 22）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 期で構成された。コア期の終わりに設定された用量漸減期と追跡調査期は、非盲検継続期に移行しない被験者のみを対象とした。非盲検継続期では、アバトロンボパグの継続投与が可能であり、変更期（6 週間）、維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（最長 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 期で構成された。305 試験のコア期と非盲検継続期との間には 1 週間の休薬期が必要であった。

適格と判断された被験者を組み入れ、脾臓摘出術の実施状況（有無）、ベースラインの血小板数（15×10^9/L 以下又は 15×10^9/L 超～30×10^9/L 未満）及び併用する ITP 治療薬の使用（ベースライン時の併用する ITP 治療薬の使用の有無）によって層別化した。各層内で、302 試験では被験者をアバトロンボパグ又はプラセボを 1 日 1 回投与する群に 2 : 1 の比でランダム割付けし、305 試験ではアバトロンボパグ又はエルトロンボパグを 1 日 1 回投与する群に 1 : 1 の比でランダム割付けした。302 試験及び 305 試験では、コア期と非盲検継続期の両方で、被験者ごとの血小板数の反応に基づいて用量調節した。用量範囲は、アバトロンボパグが 5～40 mg、エルトロンボパグが 25～75 mg であった。

2.7.4.1.6.2.4　302 試験及び 305 試験 - 安全性の評価

302 試験及び 305 試験では、全ての有害事象及び重篤な有害事象の観察及び記録、血液学的検査、凝固検査、血液化学検査、尿検査、心電図の定期的なモニタリング、バイタルサインの定期的な測定、並びに身体検査により安全性を評価した。また、非臨床の反復投与毒性試験で確認された胃での可逆的な組織学的変化（胃萎縮イベント）に基づき、胃毒性の可能性を評価するため、空腹時の血清総ガストリン値も評価した。胃萎縮イベントは、胃酸産生の減少及び血清ガストリン値の代償的な上昇と関連していた（CLD の初回申請の CTD モジュール 2.4、2.4.4.2 項）。さらに、胃の安全性を評価するため、探索的な胃バイオマーカーも評価した。また、出血イベントの発現割合と重症度をモニタリングした。線維症及びレチクリン線維形成の有無を評価するため、同意した被験者に対し骨髄生検も実施した。加えて、305 試験では、フローサイトメトリーマーカー（P-セレクチン及びインテグリン IIbβ3）を用いて血小板機能も評価した。

2.7.4.1.7　統計手法

2.7.4.1.7.1　一般的事項

安全性データは、2.7.4.1.7.2 項で定義した安全性解析集団に基づいて解析した。安全性解析では、以下の試験日の定義を用いた。

307 試験

- 試験日 = 来院日 − 治験薬の初回投与日（治験薬の初回投与までに実施した来院について）
- 試験日 = 来院日 − 治験薬の初回投与日 +1（治験薬の初回投与後に実施した来院について）

302 試験

- 試験日 = 来院日 − ランダム化日（ランダム化までに実施した来院について）
- 試験日 = 来院日 − ランダム化日 +1（ランダム化後に実施した来院について）

Group 4

- 試験日 = 来院日 − ランダム化日 −1（ランダム化までに実施した来院について）
- 試験日 = 来院日 − ランダム化日（ランダム化後に実施した来院について）

307 試験、302 試験及び Group 4 の安全性の解析では、記述統計量のみを示し、統計的な仮説検定は実施していない。一般的事項として、記述統計量は連続変数について、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリ変数は、被験者の数（割合）として頻度数を用いて要約した。

欠測データの取り扱い（開始日の欠測など）は個々の試験と同様とした。安全性データは、欠測値を補完せずに観察データを用いて解析した。

2.7.4.1.7.2　試験対象集団

307 試験の安全性解析対象集団は、組み入れ後、治験薬を 1 回以上投与され、投与後に安全性評価が実施された全ての被験者と定義した。302 試験及び Group 4 の安全性解析対象集団は、ランダム割付けされ、治験薬を 1 回以上投与され、投与後安全性評価を 1 回以上受けた全ての被験者と定義した。特に断りのない限り、307 試験及び 302 試験の統計解析計画書、並びに統合統計解析計画書に記載されている全ての解析には安全性解析対象集団を用いた。安全性解析対象集団を用いた解析は、被験者が受けた実際の投与に基づいて実施した。組入れ（307 試験）又はランダム割付け（302 試験、Group 4）された被験者の数及び安全性解析対象集団の被験者数を、投与群別に要約した。

2.7.4.1.7.3　被験者の内訳

307 試験、302 試験及び Group 4 の試験終了時の被験者の内訳を投与群別に要約した。各投与群について、試験を完了又は途中で中止した被験者の数、並びに中止理由を表にまとめ、度数分布として示した。被験者の内訳は、コア期の終了時と継続期の終了時に別々に要約した。また、307 試験を除き、地域（北米、東アジア、欧州、その他の地域）別及び国別に被験者の分布も要約した。

2.7.4.1.7.4　人口統計学的及び他の基準値の特性

307 試験、302 試験及び Group 4 の人口統計学的及び他の基準値の特性は、安全性解析対象集団に基づく記述統計量又は頻度数を用いて、各投与群及び投与全体について要約した。人口統計学的特性の連続変数は、年齢、体重、身長及び body mass index（BMI）などであり、カテゴリ変数は、年齢層（65 歳未満及び 65 歳以上、75 歳未満及び 75 歳以上）、性別、民族及び人種（白人、黒人、アジア人、その他）などであった。

2.7.4.1.7.5　部分集団解析

307 試験では、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）、性別、ベースライン時の血小板数のカテゴリ（≤15、>15×10^9/L）、ベースライン時のクレアチニンクリアランス（30≤ - <60、60≤ - <90、≥90 mL/min）、脾臓摘出術の実施状況（あり、なし）及び併用する ITP 治療薬の有無（あり、なし）による有害事象の部分集団解析を統計解析計画書に含めた。302 試験及び Group 4 では、同じ変数による部分集団解析を事後解析として実施した。

2.7.4.1.7.6　曝露状況

307 試験では、平均曝露期間（週間）を用いてアバトロンボパグの曝露状況を評価した。302 試験では、平均曝露期間（週間）及び平均 1 日用量（mg）を用いて治験薬の曝露状況を評価した。

Group 4 の曝露状況は、曝露期間（日間）、累積投与量（mg）及び平均 1 日用量（mg）を用いて評価した。曝露期間は、被験者が治験薬の初回投与を受けた日と被験者が治験薬の最終投与を受けた日の間の日数と定義した。

曝露期間は、投与群別の記述統計量を用いて要約した。さらに、307 試験、302 試験及び Group 4 でそれぞれ規定された曝露期間のカテゴリに分類し、投与群別に要約した。

Group 4 では、累積投与量（mg）を、投与群別の記述統計量を用いて要約した。また、累積投与量を次のカテゴリ［420 mg 以下（1 日あたり 20 mg 以下で 3 週間）、420 mg 超～3640 mg 以下（1 日あたり 20 mg で 3～26 週間）、3640 mg 超～7280 mg 以下（1 日あたり 20 mg で 26～52 週間）及び 7280 mg 超（1 日あたり 20 mg 超で 52 週間）］に分類し、投与群別に要約した。平均 1 日用量は、累積投与量を曝露期間で割ったものと定義し、累積投与量は投与群別に記述統計量を用いて要約した。

2.7.4.1.7.7　有害事象

有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）を用いて、標準化された医学用語に分類した。有害事象は、医師報告用語に最も近い、MedDRA（302 試験：Version 16.1、307 試験コア期：Version 26.1、307 試験継続期：Version 27.0、Group 4：Version 19.1）の下位レベルの用語にコード化した。関連する MedDRA 基本語（PT）及び主要な器官別大分類（SOC）をデータベースに登録した。MedDRA コード化のアップグレードの影響を受けた被験者について、MedDRA コード化のアップグレードを各試験の MedDRA コード化と比較して一覧を作成した。MedDRA PT の日本語訳には同じ version の MedDRA/J を使用した。

有害事象は、治験薬の初回投与以降、治験薬の最終投与後 30 日以内に発現した有害事象と定義した。ただし、Group 4 の 302 試験及び 305 試験のコア期にプラセボ又はエルトロンボパグが投与され、非盲検継続期に参加した被験者については、それぞれの投与群（プラセボ群又はエルトロンボパグ群）の有害事象は、プラセボ又はエルトロンボパグの初回投与以降、継続期での非盲検アバトロンボパグの初回投与前に発現した有害事象と定義した。

各投与群で、被験者総数に基づく有害事象の発現割合を算出した。同じ PT（又は同じ SOC）の有害事象が複数回発現した被験者については、その PT（又は SOC）を 1 回のみカウントした。有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 別の集計では、ある被験者に同じ PT（又は SOC）の有害事象が複数回発現した場合、最悪 Grade を用いてその PT（又は SOC）の有害事象の発現割合を算出した。治験薬との因果関係別（治験担当医師の判断による）の集計では、ある被験者に同じ PT（又は SOC）の有害事象が複数発現した場合、治験薬との関連性が最も高い因果関係を用いてその PT（又は SOC）の有害事象の発現割合を算出した。有害事象の全体的な発現割合は頻度数により要約した。

なお、Group 4 の有害事象の要約表では、プラセボ群とエルトロンボパグ群についてはコア期に発現した有害事象のみを含め、アバトロンボパグ群についてはコア期又は非盲検継続期中に発現した有害事象を含めた。

2.7.4.1.7.7.1　注目すべき有害事象

臨床経過の特性を更に評価し、またこれらの事象を管理可能にすることを目的として、注目すべき有害事象を特定した。慢性 ITP 患者を対象とした 5 試験について、個々の治験実施計画

書で規定した注目すべき有害事象を表 2.7.4-2 に示す。307 試験では、血栓塞栓性イベント及び出血イベントを注目すべき有害事象として評価した。

注目すべき有害事象の各カテゴリについて、注目すべき有害事象及び治験薬との因果関係ありと判断された注目すべき有害事象の発現被験者数及び発現割合を要約した。さらに、302 試験及び Group 4 では、注目すべき有害事象の曝露期間で補正した発現率（2.7.4.1.7.7.2 項）及び発現時期による要約を投与群別に示した。また、注目すべき有害事象を発現した被験者の一覧表を作成した。

表 2.7.4-2　注目すべき有害事象の判定に用いる定義

AESI	Definition
Recurrence of Thrombocytopenia (not AESI in Study 307)	All AEs with the following: • MedDRA PT belonging to 2nd level SMQ 'Haematopoietic thrombocytopenia' *and* • Studies CL-003/004 only: Onset date after the stopping study drug and up to 30 days of last dose of study drug of local platelet count $<10 \times 10^9$/L and 10×10^9/L less than Baseline platelet count within a window of the onset date of the AE +/- 3 days. • Studies 302/305 only: Onset date of platelet count of $<10\times10^9$/L and 10×10^9/L less than Baseline count within 30 days of discontinuation; 'Event of Special Interest per Protocol Definition' checked as 'Yes' on the AE CRF page.
Thromboembolic Events	All AEs with MedDRA PT belonging to SMQ 'Embolic and thrombotic events'
Bleeding Events	All AEs with the following: • MedDRA PT belonging to second level SMQ 'Haemorrhage terms (excluding laboratory terms)' *and* • Studies CL-003/004 only:　CTCAE Grade ≥2. • Studies 302/305 only:　WHO Bleeding Scale score 3 or 4. • Studies 307 only:　CTCAE Grades 3 and 4.
Gastric Atrophy (not AESI in Study 307)	All AEs with MedDRA PT 'Gastritis atrophic'
Neoplastic Events (not AESI in Study 307)	All AEs with MedDRA PT belonging to MedDRA SOC 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)'
Bone Marrow Pathology (excluding neoplasms) (not AESI in Study 307)	All AEs with 1 of the following 2 criteria: • MedDRA PT belonging to second level SMQ 'Blood premalignant disorders' excluding those PT belonging to MedDRA SOC 'Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps). A list of PTs is provided in the final SAP; refer to Appendix 2. *and* • Studies 302 and 305 only:　CRF question 'Event of Special Interest per Protocol Definition' checked as 'Yes' on the AE CRF page
Clinically Significant Liver Test Abnormalities (not AESI in Study 307)	All AEs with the following: • MedDRA PT belonging to SMQ 'Hepatic disorder' *and* • Study 302 and 305 only:　CRF question 'Event of Special Interest per Protocol Definition' checked as 'Yes' on the AE CRF page

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

2.7.4.1.7.7.2 曝露期間で補正した発現率

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

302 試験及び Group 4 では、投与群間を通じての曝露期間の違いにより、安全性プロファイルの比較解析は観察時間バイアスの影響を受けた。そのため、有害事象の発現頻度をより正確に反映し、投与群間で比較できるように、曝露期間で補正した発現率を評価した。投与群（アバトロンボパグ、プラセボ又はエルトロンボパグ）の SOC 又は PT カテゴリの曝露期間で補正した発現率を次のとおり算出した。

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

総曝露週数／日数は、治験薬の投与週数／日数として定義した。

2.7.4.1.7.8 臨床検査パラメータ

307 試験及び 302 試験の臨床検査値の解析方法は、各試験の統計解析計画書に記載した。

2.7.4.1.7.8.1 臨床検査データ（血小板数以外）

Group 4 では臨床検査値は国際単位系を用いて要約した。血小板数は臨床検査パラメータとは別に要約した。各臨床検査パラメータの連続変数について、各来院時の実測値とベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。臨床検査値は、その値が臨床検査パラメータの基準値下限未満（L）、基準値範囲内（N）又は基準値上限超（H）のいずれであるかにより、L、N、H に分類した。追跡調査来院以外の来院時でのベースラインからの最高値及び最低値への変化量の要約表及びシフトテーブルを作成した。被験者は、最も高い LNH 分類で 1 回、最も低い LNH 分類で 1 回カウントされた。ベースラインからの変化量とシフトテーブルには、ベースライン値及び各来院値の両方を有する被験者のみを含めた。著しい検査値異常を特定するための臨床検査値の Grade 分類は、統合統計解析計画書 Appendix 4 に要約している。本概要に記載した Group 4 の標準的な臨床検査パラメータ（血小板数以外）を表 2.7.4-3 に示す。

表 2.7.4-3 Group 4 の標準的な臨床検査パラメータ（血小板数以外）

Category	Parameters
Hematology	activated partial thromboplastin time, hematocrit, hemoglobin, international normalized ratio, prothrombin time, red blood cell count, and white blood cell count with differential (basophils, eosinophils, lymphocytes, monocytes, total

Category	Parameters
	neutrophils [segmented and bands])
Chemistry	alanine aminotransferase, albumin, alkaline phosphatase, aspartate aminotransferase, bicarbonate, blood urea nitrogen, calcium, cholesterol, chloride, creatinine, direct bilirubin, gamma-glutamyltransferase, glucose, lactate dehydrogenase, creatine phosphokinase with fractionation, phosphorus, potassium, sodium, total bilirubin, total protein, triglycerides, uric acid
Urinalysis	pH, specific gravity

Source:　ISS SAP.

2.7.4.1.7.8.2　胃バイオマーカー

302 試験及び 305 試験で評価した胃バイオマーカー（空腹時ガストリン-17、ペプシノーゲン（PG）-I、PG-II、ヘリコバクター・ピロリ酵素結合免疫吸着アッセイ IgG 血清学的検査）の結果は、国際単位系を用いて要約した。各臨床検査パラメータの連続変数について、各来院時の実測値及びベースラインからの変化量を、記述統計量を用いて要約した。臨床検査値は、その値が臨床検査パラメータの基準範囲の L、N 又は H のいずれであるかにより、LNH に割り当てた。追跡調査来院以外の来院時でのベースラインからの最高値及び最低値への変化量の要約表及びシフトテーブルを作成した。被験者は、最も高い LNH 分類で 1 回、最も低い LNH 分類で 1 回カウントされた。ベースラインからの変化量とシフトテーブルには、ベースライン値及び各来院値の両方を有する被験者のみを含めた。

2.7.4.1.7.8.3　肝臓関連の臨床検査値

Group 4 で評価した肝臓関連の臨床検査値［アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、総ビリルビン、γ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）、アルカリホスファターゼ、アルブミン］は、国際単位系を用いて要約した。シフトテーブルを用いて、ベースラインからベースライン後の最悪の毒性 Grade への推移を、米国国立がん研究所 CTCAE 毒性 Grade（v4.03）を用いて肝臓関連の臨床検査値別及び投与群別に要約した。解析する目的で、正常範囲内の値を Grade 0 とした。

また、ベースライン後の同一来院時に評価した肝臓臨床検査パラメータの結果について、特定の異常カテゴリを満たす各投与群の被験者の数及び割合の要約表を作成した。

2.7.4.1.7.8.4　出血イベント

Group 4 では、各投与群について、世界保健機関（WHO）の出血スコアによる出血イベントを発現した被験者の要約表を作成した。複数の出血イベントが発現した被験者では、最も WHO 出血スコアの高い出血イベントを用いた。

WHO 出血スコアは Group 4 の 4 試験のうち 302 試験及び 305 試験でのみ記録されたため、Group 4 の出血イベントの要約にはこれらの試験のみを含めた。さらに、Group 4 では、出血イベントは、被験者の曝露週数及び発現時期により、投与群別に要約した。

被験者の曝露週数：

被験者の曝露週数で表す出血イベントの発現割合は、WHO Grade 2 以上の出血イベントの数を被験者の総曝露週数で割ることで算出した。被験者の総曝露週数は、所定の投与群について次のように定義した。

総曝露週数 = 治験薬の投与日数／7

発現時期：

WHO Grade 2 以上の出血イベントについて、発現時期は初回投与日から発現初日までの時間と定義した。出血イベントが 2 回以上発現した被験者については、初回のみをカウントした。発現時期は、1 週間以下、1 週間超～4 週間以下、4 週間超～12 週間以下、12 週間超～24 週間以下及び 24 週間超に分類した。

2.7.4.2　307 試験

307 試験は日本で実施中の日本人被験者を対象とした非盲検第 3 相試験で、コア期及び継続期から構成されている。

この 307 試験について、本申請ではコア期及び継続期（投与後 1 年まで）の結果を評価した。

2.7.4.2.1　全般的な曝露状況－307 試験

2.7.4.2.1.1　被験者の内訳－307 試験

日本人被験者を対象とした 307 試験のコア期の被験者の内訳及び主な中止理由を表 2.7.4-4 に示す。本試験では 19 例を組み入れ、アバトロンボパグを投与した。19 例のうち、15 例（78.9%）がコア期を完了した。コア期に試験中止した理由は、併用禁止薬使用が 2 例（10.5%）、有害事象が 1 例（5.3%）及び最大用量（レベル 6）での治療効果不十分が 1 例（5.3%）であった。

継続期の被験者の内訳及び主な中止理由を表 2.7.4-5 に示す。本試験に組み入れられ、治験薬の投与を受けた 19 例のうち 15 例がコア期を完了し、継続期に移行した。継続期（投与後 1 年まで）に 15 例中 3 例（20.0%）が試験を中止した。継続期での試験中止理由は、最大用量（レベル 6）での治療効果不十分、医師の判断及び重大な医学的状態が各 1 例（6.7%）であった。データカットオフ日時点で 12 例が試験を継続中であった。

表 2.7.4-4　307 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コア期）－ FAS

	アバトロンボパグ (N=19) 例数（%）
コア期の組入れ例数	19 (100.0)
コア期の完了例数	15 (78.9)

	アバトロンボパグ (N=19) 例数（%）
コア期の試験中止例数	4 (21.1)
試験中止理由	
有害事象	1 (5.3)
最大用量（レベル 6）での治療効果不十分	1 (5.3)
併用禁止薬使用	2 (10.5)
コア期の治験薬の投与完了例数	15 (78.9)
コア期の治験薬の投与中止例数	4 (21.1)
治験薬の投与中止理由	
最大用量（レベル 6）での治療効果不十分	1 (5.3)
他の ITP 治療の実施［ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、他の TPO 受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）等の投与、脾臓摘出術など］	1 (5.3)
その他	2 (10.5)

Source: Study 307 CSR Table 14.1.1.1.2

表 2.7.4-5 307 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（継続期）－継続期の FAS

	アバトロンボパグ (N=15) 例数（%）
継続期への移行例数	15
治験薬投与例数	15 (100.0)
継続期の試験中止例数	3 (20.0)
試験中止理由	
最大用量（レベル 6）での治療効果不十分	1 (6.7)
医師の判断	1 (6.7)
重大な医学的状態	1 (6.7)
試験継続中の例数	12 (80.0)
継続期の治験薬の投与中止例数	3 (20.0)
治験薬の投与中止理由	
最大用量（レベル 6）での治療効果不十分	1 (6.7)
その他	2 (13.3)

Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.1.1.1.3

2.7.4.2.1.2 曝露状況－307 試験

307 試験のコア期でのアバトロンボパグの平均曝露期間は 24.56 週であった。コア期の治験薬の投与期間は、全ての被験者で 6 週間以上であり、そのうち 17 例（89.5%）は 18 週間以上であった（307 試験 CSR Table 14.1.5.1）。

コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じたアバトロンボパグの曝露期間の平均値（標準偏差）は 61.93 週（29.826 週）であった。継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）時点での治験薬の投与期間は、継続期に移行した 15 例全例（100.0%）

で 32 週間以上、14 例（93.3%）で 52 週間以上であった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.1.5.2）。

2.7.4.2.2 人口統計学的特性及び他の基準値の特性－307 試験

2.7.4.2.2.1 人口統計学的特性－307 試験

全体として、年齢の平均値（標準偏差）は 56.0（16.70）歳で、12 例（63.2%）は 65 歳未満であった。全ての被験者は日本人であった。本試験に参加した被験者では、女性の割合（78.9%）が男性（21.1%）より高かった（表 2.7.4-6）。

42.1%の被験者はベースラインの血小板数が低値の区分（15×10^9/L 以下）に該当した。また、89.5%の被験者は脾臓摘出術を受けていなかった。大部分の被験者（84.2%）は、過去 1 年以内に血小板輸血を受けていなかった。また、大部分の被験者（84.2%）で、過去の重大な出血イベントの報告はなかった。半数近くの被験者（47.4%）に、1 回以上の ITP による入院歴があった。

表 2.7.4-6 307 試験：人口統計学的及び他の基準値の特性（コア期）－安全性解析対象集団

	アバトロンボパグ (N=19) 例数（%）
年齢	
例数	19
平均値（SD）	56.0 (16.70)
中央値	60.0
最小値、最大値	19, 74
年齢カテゴリ	
65 歳未満	12 (63.2)
65 歳以上	7 (36.8)
性別	
男性	4 (21.1)
女性	15 (78.9)
妊娠可能な被験者 [a]	
はい	4 (26.7)
いいえ	11 (73.3)
人種	
アジア人	19 (100.0)
日本人	19 (100.0)
身長（cm）	
例数	19
平均値（SD）	158.7 (9.33)
中央値	157.0
最小値、最大値	144, 179
体重（kg）	
例数	19
平均値（SD）	60.16 (10.955)
中央値	61.70
最小値、最大値	43.4, 81.8
BMI（kg/m^2）	
例数	19

	アバトロンボパグ (N=19) 例数（%）
平均値（SD）	24.00 (4.623)
中央値	23.89
最小値、最大値	17.6, 32.4
既往歴	
有り	18 (94.7)
無し	1 (5.3)
ベースラインの ITP 治療薬の併用	
有り	9 (47.4)
無し	10 (52.6)
手術歴	
有り	9 (47.4)
無し	10 (52.6)
過去 1 年以内の血小板輸血の回数 [b]	
0	16 (84.2)
1	1 (5.3)
2	1 (5.3)
3	1 (5.3)
ITP による入院回数 [b], n（%）	
0	10 (52.6)
1	4 (21.1)
2	3 (15.8)
3	1 (5.3)
4	1 (5.3)
過去の重大な出血イベントの回数 [b]	
0	16 (84.2)
1	2 (10.5)
2	0
3	1 (5.3)
ベースラインの血小板数	
15×10^9/L 以下	8 (42.1)
15×10^9/L 超	11 (57.9)
脾臓摘出術の実施歴	
有り	2 (10.5)
無し	17 (89.5)
ベースライン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)

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）、SD=標準偏差
a: 女性被験者のみを母数として割合を算出した
b: ITP に関する特性
Source: Study 307 CSR Table 14.1.2.1

2.7.4.2.2.2 併用薬－307 試験

全体として、19 例全例（100%）が 1 種類以上の併用薬の投与を受けていた。最も多く使用された薬剤は、プレドニゾロンが 11 例（57.9%）、パラセタモールが 6 例（31.6%）及びランソプラゾールが 5 例（26.3 %）であった（307 試験 CSR Table 14.1.4.1）。

全体として、継続期に移行した 15 例全例（100%）が 1 種類以上の併用薬の投与を受けていた。最も多く使用された薬剤は、パラセタモールが 8 例（53.3%）、次いでプレドニゾロン及びインフルエンザワクチンが各 6 例（40.0%）であった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.1.4.2）。

2.7.4.2.3　有害事象－307 試験

2.7.4.2.3.1　有害事象の概要－307 試験

307 試験のコア期に認められた有害事象の概要を表 2.7.4-7 に示す。

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

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

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

307 試験のコア期及び継続期に認められた有害事象の概要を表 2.7.4-8 に示す。

コア期及び継続期では、19 例全例（100%）が有害事象を発現した。そのうち、アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象が 4 例（21.1%）に認められた。重篤な有害事象は 5 例（26.3%）に報告された。Grade 3 以上の有害事象は 6 例（31.6%）に報告された。その内訳は、Grade 3 の事象が 4 例、Grade 4 の事象が 2 例であった。Grade 5 の事象は認められなかった。有害事象による治験薬の投与中止は、コア期に自己免疫性肝炎により治験薬の投与を中止した 1 例のみで、継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。注目すべき有害事象として、継続期に 1 例に非重篤な血栓塞栓性イベント（末梢動脈閉塞性疾患、脳卒中）が発現した。末梢動脈閉塞性疾患はアバトロンボパグとの因果関係なし、脳卒中はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.1.2）。なお、末梢動脈閉塞性疾患の医師報告用語は閉塞性動脈硬化症であった。末梢動脈閉塞性疾患（PT）は統計解析計画書に規定された注目すべき有害事象に該当するが、閉塞性動脈硬化症はアテローム動脈硬化に起因するものであり、血栓塞栓性イベントに該当しない。治験担当医師は、本被験者で報告された閉塞性動脈硬化症を注目すべき有害事象ではないと判断した。

本試験中に死亡例は報告されなかった。

表 2.7.4-7　307 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団

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

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

表 2.7.4-8　307 試験：有害事象の概要（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

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

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

2.7.4.2.3.2 事象別の有害事象－307 試験

コア期に発現した主な有害事象（MedDRA PT、10%以上）は、COVID-19 及び上気道感染（それぞれ 3 例、15.8%）、並びに上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹（それぞれ 2 例、10.5%）であった（表 2.7.4-9）。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（9 例、47.4%）で、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」、「胃腸障害」、「臨床検査」、「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 3 例、15.8%）であった（307 試験 CSR Table 14.3.1.3.1）。

コア期及び継続期を通して、発現した主な有害事象（MedDRA PT、10%以上）は、COVID-19（4 例、21.1%）、不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染（それぞれ 3 例、15.8%）、並びに脱毛症、背部痛、便秘、コロナウイルス感染、歯肉炎、頭痛、椎間板突出、倦怠感、悪心、変形性関節症、発熱及び蕁麻疹（それぞれ 2 例、10.5%）であった（表 2.7.4-10）。有害事象の発現割合が最も高かった SOC は「感染症および寄生虫症」（13 例、68.4%）で、次いで「胃腸障害」及び「筋骨格系および結合組織障害」（それぞれ 7 例、36.8%）、並びに「神経系障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（それぞれ 6 例、31.6%）であった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.3.2）。

表 2.7.4-9 307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団

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

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

表 2.7.4-10 307 試験：主な有害事象（10%以上）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

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

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

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

2.7.4.2.3.3 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象－307 試験

コア期に Grade 5 の有害事象は報告されなかった。発現した有害事象の大部分の重症度は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象が 2 例（10.5%）（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び重度月経出血）、Grade 4 の有害事象が 1 例（自己免疫性肝炎）に発現した（307 試験 CSR Table 14.3.1.10.1）。これらの Grade 3 又は 4 の有害事象は、いずれもアバトロンボパグとの関連性は否定された。

コア期及び継続期を通して、Grade 5 の有害事象は認められなかった。また、有害事象の大部分の重症度は Grade 1 又は 2 であった。（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.10.2）。コア期に報告された有害事象に加えて、継続期に Grade 3 の有害事象が 2 例（10.5%）（1 例にイレウス、敗血症、軟部組織壊死、末梢動脈閉塞性疾患、1 例に結腸直腸癌）、Grade 4 の有害事象が 1 例（5.3%）（血小板数減少）に発現した。これらの Grade 3 又は 4 の有害事象のうち、軟部組織壊死はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された。また、Grade 4 の血小板数減少は非重篤であり、発現 5 日後に消失した（307 試験 CSR 1-year data addendum Listing 16.2.7）。

2.7.4.2.3.4 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－307 試験

コア期に治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 3 例（15.8%）で発現した。報告された事象は、1 例が白血球増加症及び蕁麻疹、1 例が動悸及び血圧上昇、1 例が頭痛であった（表 2.7.4-11）。治験薬と因果関係ありと判断された有害事象の重症度は、全て Grade 1 であった。

コア期及び継続期では、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 4 例（21.1%）で発現した（表 2.7.4-12）。コア期に報告された有害事象に加えて、継続期の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象として、軟部組織壊死（非重篤、Grade 3）及び脳卒中（非重篤、Grade 2）が同一の 1 例で報告された。本被験者の詳細は 2.7.4.2.4.2 項に記載した。

表 2.7.4-11　307 試験：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（コア期）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	アバトロンボパグ (N=19) 例数（%）
治験薬と因果関係ありと判断された有害事象	3 (15.8)
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)
白血球増加症	1 (5.3)
心臓障害	1 (5.3)
動悸	1 (5.3)
臨床検査	1 (5.3)
血圧上昇	1 (5.3)
神経系障害	1 (5.3)
頭痛	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (5.3)

SOC=器官別大分類
MedDRA version 26.1
同じ SOC の有害事象又は同じ有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした
Source:　Study 307 CSR Table 14.3.1.6.1

表 2.7.4-12　307 試験：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

器官別大分類 基本語	アバトロンボパグ (N=19) 例数（%）
治験薬と因果関係ありと判断された有害事象	4 (21.1)
血液およびリンパ系障害	1 (5.3)
白血球増加症	1 (5.3)
心臓障害	1 (5.3)
動悸	1 (5.3)
臨床検査	1 (5.3)
血圧上昇	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.3)
軟部組織壊死	1 (5.3)
神経系障害	2 (10.5)
脳卒中	1 (5.3)
頭痛	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (5.3)
蕁麻疹	1 (5.3)

SOC=器官別大分類
MedDRA version 27.0
同じ SOC の有害事象又は同じ有害事象を複数回発現した被験者は 1 回のみカウントした
Source:　Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.6.2

2.7.4.2.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象－307 試験

2.7.4.2.4.1　死亡

コア期及び継続期を通して、307 試験では死亡した被験者はいなかった（307 試験 CSR 1-year data addendum 12.2.1.1 項）。

2.7.4.2.4.2　重篤な有害事象－307 試験

コア期に、重篤な有害事象が合計 3 例（15.8%）で報告された（表 2.7.4-13）。

コア期に発現した重篤な有害事象は、自己免疫性肝炎、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び重度月経出血（2.7.4.2.4.3 項参照）であった。これらの事象は全て 1 例のみに発現し、いずれもアバトロンボパグとの因果関係はなしと判断された。自己免疫性肝炎が認められた 1 例は 5[redacted] 歳の日本人女性で、Day 99 に本事象を発現した。本被験者は入院し、本事象のために治験薬の投与を中止した。治験薬の最終投与は Day 113 であった。データカットオフ時点（発現から 191 日後）で、本事象の転帰は軽快であった。

びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が認められた 1 例は、5[redacted] 歳の日本人女性で、Day 142 に本事象を発現し、重症度は Grade 3 であった。本事象は Day 368 に消失した。本事象の発現から 129 日後、本事象に対する処置として治験薬の投与は中止され、中止理由は血小板数の急激な変動による身体的負担が大きいこと及び治験薬の使用による血栓症リスクに基づく医師の判断として記録された。

コア期及び継続期では、重篤な有害事象が合計 5 例（26.3%）で報告された（表 2.7.4-14）コア期に報告された重篤な有害事象に加えて、継続期には結腸直腸癌、敗血症及びイレウスが計 2 例に発現した。これらの事象は、いずれもアバトロンボパグとの因果関係はなしと判断された。

結腸直腸癌が認められた 1 例は 7[redacted] 歳の日本人女性で、Day 315 に Grade 3 の結腸直腸癌を発現した。本事象は Day 379 に消失した。本事象による治験薬の投与中止、中断又は用量変更等の変更はなかった。なお、本被験者には子宮癌の既往歴があった。

敗血症及びイレウスが認められた 1 例は 7[redacted] 歳の日本人男性で、Day 404 に Grade 3 の敗血症、Grade 3 の軟部組織壊死（非重篤）及び Grade 3 の末梢動脈閉塞性疾患（非重篤）、Day 408 に Grade 2 の脳卒中（非重篤）を発現した。血小板数は、Day 366 に 83×10^9/L、Day 404 に 122×10^9/L、Day 417 に 20×10^9/L であった。敗血症は Day 427 に消失した。軟部組織壊死、末梢動脈閉塞性疾患及び脳卒中はデータカットオフ時点で未消失であった。脳卒中に伴う症状は認められず、脳卒中に対する薬剤による治療は実施されず、脳卒中による入院又は入院の延長もなかった。敗血症に対する治験薬の処置は投与中止であり、治験薬の投与は Day 408 に中止された。投与中止理由は重大な医学的状態として記録された。Day 416 に Grade 3 のイレウスを発現した。経口薬の服用が困難な状況が続くと判断されたため、Day 416 に本被験者は試験を中止した。イレウスは Day 423 に消失した。

表 2.7.4-13　307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団

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

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

表 2.7.4-14　307 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

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

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

2.7.4.2.4.3　注目すべき有害事象－307 試験

コア期の追跡調査期に、注目すべき有害事象が 1 例（5.3%）に報告された。報告された注目すべき有害事象は、重度月経出血で、アバトロンボパグとの因果関係は関連なしと判断され

た。本被験者は 4[redacted]歳の日本人女性で、Day 172 にコア期の治験薬の最終投与を受け、12 日後の Day 184 に重篤な有害事象の重度月経出血を発現した。本事象は Day 194 に消失した。本被験者は Day 197 に併用禁止薬の使用により試験を中止した。

307 試験のコア期では、血栓塞栓性イベントは認められなかった。

継続期では、1 例が 2 件の非重篤な注目すべき有害事象を発現した。報告された事象は末梢動脈閉塞性疾患（アバトロンボパグと因果関係なし）及び脳卒中（アバトロンボパグと因果関係あり）であった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.3.2.3）。なお、末梢動脈閉塞性疾患の医師報告用語は閉塞性動脈硬化症であった。末梢動脈閉塞性疾患（PT）は統計解析計画書に規定された注目すべき有害事象に該当するが、閉塞性動脈硬化症はアテローム動脈硬化に起因するものであり、血栓塞栓性イベントに該当しない。治験担当医師は、本被験者で報告された閉塞性動脈硬化症を注目すべき有害事象ではないと判断した。脳卒中は、データカットオフ時点で未消失であった。本被験者は別の重篤な有害事象である敗血症（脳卒中の 4 日前に発現）に対する処置として投与を中止しており、脳卒中による治験薬の投与中止、中断又は用量変更等の変更はなかった。本被験者の詳細を 2.7.4.2.4.2 項に記載した。

2.7.4.2.4.4　投与中止に至った有害事象－307 試験

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

2.7.4.2.4.5　被験者の叙述－307 試験

307 試験で、重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.1.5 項に示した。また、注目すべき有害事象又は中止に至った有害事象を発現した被験者の叙述を 307 試験 CSR 14.3.3 項及び 307 試験 CSR 1-year data addendum に示した。

2.7.4.2.5　臨床検査値の評価－307 試験

2.7.4.2.5.1　臨床検査値の経時的な推移－307 試験

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

継続期でも、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータについて、ベースラインからの平均変化量に重大な変化は認められなかった。1 年間の治験薬投与後の血液学的検査及び血液生化学的検査のデータに、治験薬投与に関連する重要な傾向はいずれも認められなかった。血小板数を除き、血液学的検査及び血液生化学的検査のパラメータのベースラインからの変化量に臨床的に意味のある傾向は認められなかった。

2.7.4.2.5.2　臨床検査値異常－307 試験

Visit 22（第 26 週）の時点で、血小板数の異常低値が 15 例中 13 例（86.7%）で報告され、被験者集団の疾患状態と整合していると考えられた。その他のベースラインから Visit 22（第 26 週）までの臨床検査値異常の発現割合に、臨床上問題となる項目はなかった。

Visit 4（第 8 日）及び Visit 10（第 10 週）の時点で、グルコース濃度の上昇が 8 例で報告されたが、これらは一時的な上昇であり、投与期間中に改善が認められた［Visit 22（第 26 週）の時点では 4 例］ことから、臨床的に意味のある変化ではないと判断された。Visit 4（第 8 日）又は Visit 10（第 10 週）でグルコース濃度の上昇が報告された 9 例中 5 例は、ベースライン時点でグルコース濃度高値であり、また 9 例中 4 例は糖尿病の既往歴を有していた。

臨床検査値異常に関連する有害事象（SOC「臨床検査」）は、乳酸脱水素酵素上昇を含め、3 例（15.8%）で報告された（307 試験 CSR Table 14.3.1.3.1）。

血小板数の異常低値を除き、継続期に臨床検査値異常が認められた被験者は少数であった。報告された血小板数の異常低値は、被験者集団の疾患状態と一貫していると考えられた。

コア期及び継続期を通して、臨床検査値異常に関連する有害事象（SOC「臨床検査」）は 5 例（26.3%）で報告された。臨床検査値異常に関連する有害事象に、アバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象はなかった（307 試験 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.3.1, Listing 16.2.7）。

2.7.4.2.6　バイタルサイン、身体的所見及びその他の安全性評価項目－307 試験

2.7.4.2.6.1　バイタルサイン－307 試験

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

2.7.4.2.7　結論－307 試験

- 全体として、コア期に 19 例中 18 例（94.7%）で有害事象が発現した。そのうち、3 例（15.8%）にアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象が発現した。コア期及び継続期では、19 例全例（100%）が有害事象を発現した。そのうち、4 例（21.1%）にアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された有害事象が発現した。
- コア期に報告された主な有害事象（10%以上）は COVID-19 及び上気道感染（いずれも 3 例、15.8%）で、続いて上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹（いずれも 2 例、10.5%）

であった。コア期及び継続期では、発現した主な有害事象（10%以上）は、COVID-19（4 例、21.1%）、不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染（いずれも 3 例、15.8%）、並びに脱毛症、背部痛、便秘、コロナウイルス感染、歯肉炎、頭痛、椎間板突出、倦怠感、悪心、変形性関節症、発熱及び蕁麻疹（いずれも 2 例、10.5%）であった。

- 307 試験では Grade 5 の有害事象は報告されなかった。コア期及び継続期に報告された大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は 2 であった。コア期には、2 例（10.5%）に Grade 3 の有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び重度月経出血）が、1 例（5.3%）に Grade 4 の有害事象（自己免疫性肝炎）が発現した。コア期に報告された有害事象に加えて、継続期には Grade 3 の有害事象が 2 例（10.5%）（イレウス、敗血症、軟部組織壊死、結腸直腸癌、末梢動脈閉塞性疾患）、Grade 4 の有害事象が 1 例（5.3%）（血小板数減少）に発現し、軟部組織壊死はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断された。
- 本試験期間中に、死亡例はなかった。
- コア期に合計 3 例（15.8%）で重篤な有害事象（自己免疫性肝炎、重度月経出血及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）が報告された。加えて、継続期には 1 例に結腸直腸癌、別の 1 例に敗血症及びイレウスが発現した。いずれの重篤な有害事象も、アバトロンボパグとの因果関係は関連なしと判断された。
- コア期に 1 例が、重篤な有害事象の自己免疫性肝炎の発現により、試験を中止した。継続期に治験薬の投与中止に至った有害事象はなかった。
- 注目すべき有害事象として、コア期の追跡調査期に 1 例の被験者で出血イベント（重度月経出血）が報告された。当該事象は、CTCAE Grade 3 で、アバトロンボパグとの因果関係は関連なしと判断された。継続期には 1 例に 2 件の非重篤な血栓塞栓性イベント［末梢動脈閉塞性疾患（アバトロンボパグと因果関係なし）、脳卒中（アバトロンボパグとの因果関係あり）］が報告された。
- コア期及び継続期の治験薬投与後の臨床検査パラメータ、バイタルサイン及び身体検査所見のいずれにも、重要な、治験薬投与に関連する変化の傾向は認められなかった。
- 継続期に新たに発現した有害事象は少なく、コア期及び継続期を通して本試験で新たな又は予期しない重大な安全性の所見は認められなかった。コア期及び継続期を通して、本試験の対象とした日本人の成人被験者集団で、アバトロンボパグは安全で、忍容性は良好であった。

2.7.4.3　302 試験

302 試験は、コア期及び非盲検継続期からなる第 3 相試験である。

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

2.7.4.3.1　全般的な曝露状況－302 試験

2.7.4.3.1.1　被験者の内訳－302 試験

302 試験の被験者の内訳及び試験中止の主な理由を、コア期については表 2.7.4-15 に、継続期については表 2.7.4-16 に示す。

コア期では、49 例がランダム割付けされ、治験薬が投与された。内訳は 32 例がアバトロンボパグ群、17 例がプラセボ群であった（表 2.7.4-15）。これらの全例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。アバトロンボパグ群では 22 例（68.8%）、プラセボ群では 1 例（5.9%）がコア期を完了した。コア期の主な中止理由は、治療効果不十分（アバトロンボパグ群 21.9%、プラセボ群 88.2%）であった。また、アバトロンボパグ群の 3 例が有害事象（多発性漿膜炎、脳血管発作、頭痛：各 1 例）により、プラセボ群の 1 例が同意撤回により、コア期を中止した。

継続期では、39 例の被験者が適格性基準を満たし、改変最大の解析対象集団（mFAS）に組み入れられた（表 2.7.4-16）。mFAS には、継続期で治験薬の投与を受け、血小板数の測定による有効性評価が 1 回以上実施された全ての被験者を含めた。したがって、コア期にアバトロンボパグの投与を受け、継続期に移行しなかった 8 例の被験者は mFAS には含めなかった（302 試験 CSR Table 14.1.1.4.2）。これら 8 例のうち 5 例は治験実施計画書に従ってコア期を完了し、3 例は有害事象により治験薬の投与を中止した。

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

表 2.7.4-15　302 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コア期）－ FAS

	PBO	AVA
Study Population		
Randomized, n	17	32
Not Treated, n	0	0
Treated, n (%)	17 (100)	32 (100)
Completed Core Study, n (%)	1 (5.9)	22 (68.8)
Discontinued Core Study, n (%)	16 (94.1)	10 (31.3)
Primary Reason(s) for Discontinuation [a], n (%)		
Adverse Event [b]	0	3 (9.4)
Lost to Follow-up	0	0
Subject Choice	0	0
Inadequate Therapeutic Effect	15 (88.2)	7 (21.9)
Withdrawal of Consent	1 (5.9)	0
Pregnancy	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	0

	PBO	AVA
Other	0	0

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, CRF = case report form, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo.
a: As reported on the Subject Disposition CRF.
b: Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Study 302 CSR Table 7

表 2.7.4-16 302 試験：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（継続期）－ mFAS

	AVA (N=39)
Study Population*	
Entered Extension Phase, n	39
Not Treated, n	0
Treated, n (%)	39 (100)
Completed Extension Phase, n (%)	29 (74.4)
Discontinued Extension Phase, n (%)	9 (23.1)
Primary Reason(s) for Discontinuation [a], n (%)	
Adverse Event [b]	3 (7.7)
Lost to Follow-up	1 (2.6)
Subject Choice	3 (7.7)
Inadequate Therapeutic Effect	2 (5.1)
Withdrawal of Consent	0
Pregnancy	0
Study Terminated by Sponsor	0
Other	0

Percentages are based on the number of subjects treated in the Extension Phase.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, CRF = case report form, n = number of subjects in individual group.
*Subject [redacted] remained on treatment in the Extension Phase at the time of database lock and completed the study at a later date. This subject was not counted in the completion or discontinuation categories of the disposition summary in the Extension Phase.
a: As reported on the Subject Disposition CRF.
b: Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Study 302 CSR Table 8

2.7.4.3.1.2 曝露状況－302 試験

302 試験の曝露状況を、コア期については表 2.7.4-17 に、コア期及び継続期を合わせた期間については表 2.7.4-18 に示す。

コア期では、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群より顕著に長かった（表 2.7.4-17）。アバトロンボパグ群の過半数（53.1%）は、コア期に 26 週以上の投与を受けたが、プラセボ群で 26 週以上の投与を受けた被験者は 1 例（5.9%）であった。コア期を完了した被験者数は、アバトロンボパグ群で 22 例（68.8%）であったのに対し、プラセボ群では 1 例（5.9%）であった（表 2.7.4-15）。平均曝露期間はアバトロンボパグ群で 22.78 週、プラセボ群で 8.93 週であり、アバトロンボパグ群はプラセボ群の約 2.6 倍であった。これはプラセボ群で早期中止した被験者の割合が高かったためである。

平均 1 日用量はアバトロンボパグ群で 22.34 mg、プラセボ群で 33.85 mg であった（302 試験 CSR Table 14.3.1.4）。治験薬の 30 mg 超を服用した被験者の割合は、プラセボ群で 82.4%であったのに対し、アバトロンボパグ群では 34.4%であった。一方、平均 1 日用量が 10 mg 超 20 mg 以下であった被験者の割合は、アバトロンボパグ群で 43.8%であったのに対し、プラセボ群では 0%であった。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群の平均曝露期間は 43.9 週で、最長曝露期間は 75.7 週であった（表 2.7.4-18）。72.3%（34/47 例）の被験者がアバトロンボパグに 32 週以上曝露され、29.8%（14/47 例）の被験者が 52 週以上曝露された。コア期及び継続期を合わせてアバトロンボパグの平均 1 日用量が 30 mg を超えた被験者は、合計 17 例（36.2%）であった（302 試験 CSR Table 14.3.1.6）。

表 2.7.4-17 302 試験：曝露状況（コア期）－安全性解析対象集団

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-day (week) [c]	152	729

AVA = avatrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual 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-day = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Study 302 CSR Table 15

表 2.7.4-18 302 試験：曝露状況（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

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)
≥ 122 weeks	0
≥ 126 weeks	0
Duration of Exposure [b] (weeks)	
N	47
Mean (SD)	43.90 (17.541)

Extent of Exposure	AVA (N=47)
Median	44.00
Min, Max	7.9, 75.7
Number of subject-day (week) [c]	2063

AVA = avatrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual 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-day = summation over all subjects' exposure durations.
Source: Study 302 CSR Table 16

2.7.4.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性－302 試験

2.7.4.3.2.1 人口統計学的特性－302 試験

コア期では、人口統計学的及び他の基準値の特性はアバトロンボパグ群とプラセボ群で均衡がとれていたが、女性の割合はアバトロンボパグ群（71.9%）の方がプラセボ群（47.1%）より高かった（表 2.7.4-19）。両投与群で男性と女性の反応に差が認められなかったため、この不均衡は主要な有効性の評価変数に影響を与えなかった（302 試験 CSR Table 14.2.6.2）。

全体では、46 例（93.9%）が白人であった。平均年齢は約 44.6 歳で、45 例（91.8%）が 65 歳未満であった。男性（36.7%）に比べ女性（63.3%）が多かった。ベースライン時の血小板数が低値の区分（15×10^9/L 以下）の被験者は 57.1%、脾臓摘出術を受けていない被験者は 67.3%、ベースライン時に ITP の治療薬を併用していなかった被験者は 55.1%であった。被験者の多く（約 30%）が、過去に 5 種類以上の ITP の治療薬を服用していた（302 試験 CSR Table 14.1.2.2）。

表 2.7.4-19 302 試験：人口統計学的及び他の基準値の特性（コア期）－ FAS

Category	Placebo (N=17)	Avatrombopag (N=32)	Total (N=49)
Age (year)[a]			
n	17	32	49
Mean (SD)	41.2 (14.70)	46.4 (14.20)	44.6 (14.44)
Median	43	45	44
Min, Max	18, 65	20, 69	18, 69
Age group, n (%)			
<65 years	16 (94.1)	29 (90.6)	45 (91.8)
≥65 years	1 (5.9)	3 (9.4)	4 (8.2)
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)

Category	Placebo (N=17)	Avatrombopag (N=32)	Total (N=49)
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	80.25	80
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	168	168
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	9.5	12.5	9.5
Min, Max	4.0, 27.0	1.0, 31.5	1.0, 31.5
Baseline platelet count category, n (%)			
≤ 15 x 10^9/L	10 (58.8)	18 (56.3)	28 (57.1)
> 15 x 10^9/L to < 30 x 10^9/L	7 (41.2)	13 (40.6)	20 (40.8)
≥ 30 x 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 are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
a: Age was calculated at Date of Informed consent.
Source: Study 302 CSR Table 9

2.7.4.3.2.2 併用薬－302 試験

コア期に副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン及びプレドニゾン）を使用した被験者の割合はアバトロンボパグ群で高く［9 例（28.1%）］、プラセボ群では使用は認められなかった（302 試験 CSR Table 14.1.4.6）。

継続期では、アバトロンボパグを投与した被験者 39 例のうち 14 例（35.9%）が 1 種類以上の ITP 治療薬を併用しており、そのうち 12 例（30.8%）が副腎皮質ステロイドの全身投与を受けていた（302 試験 CSR Table 14.1.4.7）。

2.7.4.3.3　有害事象－302 試験

2.7.4.3.3.1　有害事象の概要－302 試験

302 試験での有害事象の概要について、コア期の結果を表 2.7.4-20 に、コア期及び継続期を合わせた期間の結果を表 2.7.4-21 に示す。

コア期の有害事象、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象、並びに CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、プラセボ群と比較してアバトロンボパグ群で高かった（表 2.7.4-20）。1 件以上の有害事象が発現した被験者はアバトロンボパグ群で 31 例（96.9%）、プラセボ群で 10 例（58.8%）であった。アバトロンボパグ群での発現割合の方が高い理由は、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群より長かったためと考えられる（2.7.4.3.1.2 項参照）。治験薬の曝露期間で補正した有害事象の発現率を事後解析したところ、被験者－週あたりの有害事象の発現率はアバトロンボパグ群（4.3%）の方がプラセボ群（6.6%）よりわずかに低かった（2.7.4.3.3.5 項）。被験者－週あたりの曝露期間で補正した CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、プラセボ群（0%）に対してアバトロンボパグ群（0.8%）でわずかに高かった。さらに、曝露期間で補正した被験者－週あたりの重篤な有害事象の発現率は、プラセボ群（0.7%）に対してアバトロンボパグ群（1.2%）でわずかに高かった（302 試験 CSR 16.2.7 項）。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群で発現した有害事象、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象、並びに CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、コア期にアバトロンボパグ群で報告されたものと同程度であった（表 2.7.4-21）。

表 2.7.4-20　302 試験：有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団

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

Adverse Event Category	Placebo (N=17) n (%)	Avatrombopag (N=32) n (%)
TEAEs leading to study drug dose reduction	0	1 (3.1)
TEAEs leading to study drug dose interruption	0	0

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

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

Source: Study 302 CSR Table 17

表 2.7.4-21 302 試験：有害事象の概要（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

Adverse Event Category	Avatrombopag (N=47) n (%)
TEAEs	45 (95.7)
Treatment-related TEAEs[a]	31 (66.0)
TEAE with CTCAE Grade 3 or 4	14 (29.8)
Serious TEAEs	15 (31.9)
Deaths	0
Other SAEs	15 (31.9)
Life Threatening	3 (6.4)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	12 (25.5)
Persistent or significant disability or incapacity	2 (4.3)
Congenital anomaly/birth defect	0
Important medical events	7 (14.9)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	11 (23.4)
TEAEs leading to study drug withdrawal	6 (12.8)
TEAEs leading to study drug dose increase	3 (6.4)
TEAEs leading to study drug dose reduction	2 (4.3)
TEAEs leading to study drug dose interruption	0

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

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

Source: Study 302 CSR Table 18

2.7.4.3.3.2 事象別の有害事象－302 試験

302 試験で発現した有害事象の要約（SOC 別及び PT 別）を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.2.2.1 に、コア期及び継続期については Table 14.3.2.7.1 に示した。有害事象の発現割合順の要約（PT 別）を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.2.2.2 に、コア期及び継続期については Table 14.3.2.7.2 に示した。

コア期にアバトロンボパグ群で発現した主な有害事象（10%以上）は、頭痛（アバトロンボパグ群 37.5%、プラセボ群 11.8%、以下同順）、挫傷（31.3%、23.5%）、上気道感染（18.8%、5.9%）、関節痛（12.5%、0%）、鼻出血（12.5%、17.6%）、疲労（12.5%、5.9%）、歯肉出血（12.5%、0%）及び点状出血（12.5%、5.9%）であった（表 2.7.4-22）。主な有害事象の発現割合をアバト

ロンボパグ群とプラセボ群の間で比較する際、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群の2.6倍であったことを考慮する必要がある。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群で発現した主な有害事象（10%以上）は、挫傷（40.4%）、頭痛（29.8%）、上気道感染（23.4%）、血小板減少症（19.1%）、鼻出血及び歯肉出血（各17.0%）、疲労及び点状出血（各14.9%）、咽頭炎（12.8%）、並びに関節痛、高血圧及び鼻咽頭炎（各10.6%）であった（表 2.7.4-23）。

表 2.7.4-22 302試験：主な有害事象（アバトロンボパグ群で10%以上）（コア期）－安全性解析対象集団

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

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

表 2.7.4-23 302試験：主な有害事象（アバトロンボパグ群で10%以上）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

Preferred Term	Avatrombopag (N=47) n (%)
Subjects with any TEAE	45 (95.7)
挫傷	19 (40.4)
頭痛	14 (29.8)
上気道感染	11 (23.4)
血小板減少症	9 (19.1)
鼻出血	8 (17.0)
歯肉出血	8 (17.0)
疲労	7 (14.9)
点状出血	7 (14.9)

Preferred Term	Avatrombopag (N=47) n (%)
咽頭炎	6 (12.8)
関節痛	5 (10.6)
高血圧	5 (10.6)
鼻咽頭炎	5 (10.6)

TEAE = Treatment-emergent adverse event
Any subject with 2 or more adverse events in the same preferred term is counted only once for that preferred term.
Source: Study 302 CSR Table 20

2.7.4.3.3.3 CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象－302 試験

302 試験の CTCAE Grade 別の有害事象の詳細を、コア期の結果は 302 試験 CSR Table 14.3.2.4 に、コア期及び継続期の結果は Table 14.3.2.9 に示した。

コア期で、有害事象の発現割合はプラセボ群［58.8%（10/17 例）］と比較してアバトロンボパグ群［96.9%（31/32 例）］の方が高かった（302 試験 CSR Table 14.3.2.4）。Grade 5 の有害事象が報告された被験者はいなかった。プラセボ群では Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した被験者はいなかったが、これはアバトロンボパグ群と比較してプラセボ群の中止割合が高かったことが原因の可能性がある。アバトロンボパグ群では 6 例の被験者が Grade 3 又は 4 の有害事象を発現した。

Grade を問わない胃腸障害全体の発現割合は、プラセボ群［1 例（5.9%）］と比較してアバトロンボパグ群［12 例（37.5%）］で高かった（302 試験 CSR Table 14.3.2.4）。Grade 2～4 の胃腸障害の有害事象の発現割合は低く、投与群間で数値的に同程度であった。Grade 1 の胃腸障害でみられた差は、このカテゴリにある薬剤の潜在的な作用（drug effect）である可能性が高い。最も多く発現した胃腸関連有害事象は出血に関する事象であり、被験者の 21.9%に認められた［歯肉出血 4 例（12.5%）、口腔内出血 3 例（9.4%）：計 7 例］。複数の被験者に認められたその他の胃腸関連有害事象は、悪心［3 例（9.4%）］及び嘔吐［2 例（6.3%）］であった。その他の胃腸関連有害事象はいずれも 1 例（3.1%）での発現であった（302 試験 CSR Table 14.3.2.4）。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では、45 例（95.7%）の被験者に有害事象が認められ（302 試験 CSR Table 14.3.2.7.1）、14 例（29.8%）の被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象が認められた（302 試験 CSR Table 14.3.2.9）。特に多く発現した有害事象の SOC は、「感染症および寄生虫症」［29 例（61.7%）］、「傷害、中毒および処置合併症」［22 例（46.8%）］であった。「胃腸障害」［21 例（44.7%）］では、歯肉出血が 8 例（17.0%）、口腔内出血が 4 例（8.5%）、悪心が 3 例（6.4%）、並びに嘔吐、鼓腸及び便秘が各 2 例（4.3%）に認められた。「胃腸障害」の有害事象を発現した被験者のうち、3 例（6.4%）で Grade 3 又は 4 の有害事象（歯肉出血、出血性胃炎、びらん性十二指腸炎、食中毒）が発現し、5 例（10.6%）で Grade 3 又は 4 の「血液およびリンパ系障害」の有害事象（血小板減少症）が発現した。15 例（31.9%）の「血液およびリンパ系障害」で、特に多く発現した有害事象は血小板減少症 9 例（19.1%）、並びに貧血及び内出血発生の増加傾向各 2 例（4.3%）であった。

2.7.4.3.3.4 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－302 試験

コア期の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、プラセボ群の 17.6%に対し、アバトロンボパグ群では 62.5%と高かった（302 試験 CSR Table 14.3.2.3、Table 14.3.2.5）。アバトロンボパグ群では、プラセボ群［1 例（5.9%）］と比較して、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象である胃腸障害［7 例（21.9%）、悪心、口の錯感覚及び嘔吐を含む］の発現割合が高かった。アバトロンボパグ群で、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち特に多かった事象は、頭痛［8 例（25.0%）］及び悪心［3 例（9.4%）］で、プラセボ群［それぞれ 1 例（5.9%）及び 0%］と比較して顕著に発現割合が高かった。アバトロンボパグ群とプラセボ群の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合を比較する場合は、アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群の 2.6 倍であったことを考慮する必要がある。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では 31 例（66.0%）に治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が認められた。「神経系障害」が 12 例（25.5%）に認められ、最も高い発現割合となった（302 試験 CSR Table 14.3.2.8）。これは、治験薬との因果関係ありと判断された頭痛の発現割合（9 例、19.1%）が高かったことによるものである。「胃腸障害」では、最も多く発現した治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は悪心で、3 例（6.4%）に認められた（302 試験 CSR Table 14.3.2.10）。

2.7.4.3.3.5 曝露期間で補正した有害事象の発現率－302 試験

コア期にアバトロンボパグ群で認められた有害事象の件数はプラセボ群より多かったが、曝露期間で補正した被験者－週あたりの有害事象の発現率は、アバトロンボパグ群（4.3%）とプラセボ群（6.6%）で同程度であった（表 2.7.4-24）。曝露期間で補正した被験者－週あたりの CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現率は、アバトロンボパグ群（0.8%）とプラセボ群（0%）で同程度であった。

表 2.7.4-24 302 試験：曝露期間で補正した有害事象の概要（コア期）－安全性解析対象集団

Adverse Event Category	Placebo (N=17) n (Rate[b])	Avatrombopag (N=32) n (Rate[b])
Total Exposure (subject-weeks)	152	729
TEAEs	10 (6.6)	31 (4.3)
Treatment-related TEAEs[a]	3 (2.0)	20 (2.7)
TEAEs with CTCAE grade 3 or 4	0	6 (0.8)
Serious TEAEs	1 (0.7)	9 (1.2)
Deaths	0	0
Other SAEs	1 (0.7)	9 (1.2)
Life Threatening	1 (0.7)	1 (0.1)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	1 (0.7)	8 (1.1)
Persistent or significant disability or incapacity	0	2 (0.3)

Adverse Event Category	Placebo (N=17) n (Rate[b])	Avatrombopag (N=32) n (Rate[b])
Congenital anomaly/birth defect	0	0
Important medical events	0	5 (0.7)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	0	5 (0.7)
TEAEs leading to study drug withdrawal	0	3 (0.4)
TEAEs leading to study drug dose increase	0	1 (0.1)
TEAEs leading to study drug dose reduction	0	1 (0.1)
TEAEs leading to study drug dose interruption	0	0

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

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

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

Source: Study 302 CSR Table 21

2.7.4.3.4 死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象－302 試験

2.7.4.3.4.1 死亡－302 試験

302 試験で、死亡は報告されなかった。

2.7.4.3.4.2 重篤な有害事象－302 試験

302 試験での SOC 別及び PT 別の全ての重篤な有害事象を、コア期の結果は 302 試験 CSR Table 14.3.3.1 に、コア期及び継続期を合わせた期間の結果は Table 14.3.3.5 に示した。

コア期では、アバトロンボパグ群でプラセボ群よりも重篤な有害事象の発現割合が高かった。アバトロンボパグ群では 9 例（28.1%）、プラセボ群では 1 例（5.9%）に重篤な有害事象が発現した（表 2.7.4-25）。曝露期間で補正した重篤な有害事象の発現率は、被験者－週あたりアバトロンボパグ群（1.2%）がプラセボ群（0.7%）よりわずかに高かった（2.7.4.3.3.5 項）。

重篤な有害事象が多く発現した SOC は「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。アバトロンボパグ群では、各 3 例（9.4%）に「胃腸障害」の重篤な有害事象［嘔吐 2 例（6.3%）、食中毒、口腔内出血及び悪心各 1 例（3.1%）］及び「神経系障害」の重篤な有害事象［頭痛 2 例（6.3%）、脳血管発作 1 例（3.1%）］が認められたが、プラセボ群ではいずれの SOC でも重篤な有害事象は認められなかった（表 2.7.4-25）。治験薬の投与中止に至った重篤な有害事象は、アバトロンボパグ群で 3 例（9.4%、脳血管発作、頭痛及び多発性漿膜炎各 1 例）に認められたが、プラセボ群では認められなかった（302 試験 CSR Table 14.3.2.1.1）。脳血管発作及び頭痛はアバトロンボパグとの因果関係ありと判断され、多発性漿膜炎はアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群では、15 例（31.9%）に重篤な有害事象が発現した（表 2.7.4-26）。SOC で特に多く報告された重篤な有害事象は、「胃腸障害」（5 例、10.6%）で、次いで「神経系障害」（4 例、8.5%）であった。

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

表 2.7.4-25　302 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=17) n (%)	Avatrombopag (N=32) n (%)
Subjects with any TEAE	1 (5.9)	9 (28.1)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)	1 (3.1)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)	0
血小板減少症	0	1 (3.1)
胃腸障害	0	3 (9.4)
食中毒	0	1 (3.1)
口腔内出血	0	1 (3.1)
悪心	0	1 (3.1)
嘔吐	0	2 (6.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.1)
多発性漿膜炎	0	1 (3.1)
感染症および寄生虫症	0	1 (3.1)
尿路感染	0	1 (3.1)
臨床検査	0	1 (3.1)
血小板数減少	0	1 (3.1)
神経系障害	0	3 (9.4)
脳血管発作	0	1 (3.1)
頭痛	0	2 (6.3)
生殖系および乳房障害	0	1 (3.1)
子宮出血	0	1 (3.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.1)
鼻出血	0	1 (3.1)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (3.1)
点状出血	0	1 (3.1)
血管障害	0	1 (3.1)
深部静脈血栓症	0	1 (3.1)

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

表 2.7.4-26　302 試験：重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=47) n (%)
Subjects with any TEAE	15 (31.9)
血液およびリンパ系障害	3 (6.4)
血小板減少症	3 (6.4)
胃腸障害	5 (10.6)
びらん性十二指腸炎	1 (2.1)
食中毒	1 (2.1)

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=47) n (%)
出血性胃炎	1 (2.1)
歯肉出血	1 (2.1)
口腔内出血	1 (2.1)
悪心	1 (2.1)
嘔吐	2 (4.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)
多発性漿膜炎	1 (2.1)
感染症および寄生虫症	1 (2.1)
尿路感染	1 (2.1)
臨床検査	3 (6.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)
血小板数減少	2 (4.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (2.1)
椎間板障害	1 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.1)
慢性骨髄単球性白血病	1 (2.1)
神経系障害	4 (8.5)
脳血管発作	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.1)
頭痛	2 (4.3)
生殖系および乳房障害	1 (2.1)
子宮出血	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.1)
鼻出血	1 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	1 (2.1)
点状出血	1 (2.1)
血管障害	2 (4.3)
深部静脈血栓症	1 (2.1)
頚静脈血栓症	1 (2.1)

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, TEAE = Treatment emergent Adverse Event
Source: Study 302 CSR Table 23

コア期及び継続期の治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、14.9%（7/47 例）であった。アバトロンボパグ群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、頭痛［4.3%（2/47 例）］のみであった（302 試験 CSR Table 14.3.3.6）。

2.7.4.3.4.3 注目すべき有害事象－302 試験

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

コア期にアバトロンボパグ群で発現した注目すべき有害事象は、血栓・塞栓イベントが 3 例（9.4%）、並びに新生物イベント、出血イベント及び血小板減少症の再発が各 1 例（3.1%）で

あった（302 試験 CSR Table 26）。プラセボ群で注目すべき有害事象が報告された被験者はいなかった。

コア期及び継続期のアバトロンボパグ群で、合計 4 例（8.5%）に血栓・塞栓イベントが認められ（コア期で 3 例、継続期で 1 例）、3 例に Grade 3 又は 4 の出血イベントが認められた（302 試験 CSR Table 27）。注目すべきは、7 例（14.9%）で血小板減少症の再発が認められたことであり、コア期で 1 例、継続期で 6 例認められた。また、新生物イベントが 2 例（4.3%、コア期で 1 例、継続期で 1 例）で認められた。

2.7.4.3.4.3.1　血小板減少症の再発－302 試験

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

2.7.4.3.4.3.2　血栓・塞栓イベント－302 試験

脳血管発作、頚静脈血栓症、深部静脈血栓症及び無症候性の肺塞栓症の 4 種類の血栓・塞栓イベントが 4 例（8.5%）に認められた（302 試験 CSR Table 27）。

1 例は 6[redacted] 歳の白人で閉経後の女性であり、緑内障、骨粗鬆症、テタニー及び脂肪肝の既往があった。この被験者にはアバトロンボパグ 40 mg が投与されていたが、Grade 4 の脳血管発作（アバトロンボパグとの因果関係あり）が発現した。その際の血小板数は 39×10^9/L であった。アバトロンボパグによる治療は中止され、脳血管発作はリハビリテーション後に消失した。

1 例は 3[redacted] 歳の白人女性で、盲腸、帝王切開、女性避妊手術及び子宮頸部円錐切除の既往歴があった。この被験者は、アバトロンボパグの投与を中止した 2 日後に Grade 2 の頚静脈血栓症（アバトロンボパグとの因果関係あり）が報告された。その際の血小板数は 130×10^9/L であった。

1 例は 6[redacted] 歳の女性で、子宮摘出の既往歴があった。試験開始時に単クローン性免疫グロブリン血症が進行中で、試験中に慢性骨髄単球性白血病（アバトロンボパグとの因果関係なし）と診断された。この被験者はアバトロンボパグ 20 mg の投与中に Grade 2 の右下肢深部静脈血栓症（アバトロンボパグとの因果関係あり）を発症した。その際の血小板数は 271×10^9/L であった。

1 例は 4[redacted] 歳の女性で、ペニシリンアレルギー、肝臓の血管腫及び高血圧の既往歴があった。この被験者は、アバトロンボパグ 10 mg の投与中に Grade 2 の肺塞栓症（アバトロンボパグとの因果関係あり）が報告された。これは、胸水及び多発性漿膜炎（アバトロンボパグとの因果関係なし）の検査中にコンピュータ断層撮影（CT）スキャン及び血管造影で偶発的に発見された所見であり、胸水は肺塞栓とは反対側に局在していた。その際の血小板数は 316×10^9/L であった。

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

2.7.4.3.4.3.3　新生物イベント－302 試験

302 試験で、新生物イベントが 2 例に認められた。

1 例は 6[redacted] 歳の白人女性で、単クローン性免疫グロブリン血症（重症度不明）の合併があった。本被験者はアバトロンボパグを 267 日間投与された後、慢性骨髄単球性白血病（アバトロンボパグとの因果関係なし）を発症した。ベースライン時のリンパ球、後骨髄球及び単球の増加から、ランダム化時には慢性骨髄単球性白血病が潜伏していたことが示唆された。

もう 1 例は 6[redacted] 歳の白人女性で、試験開始時に高血圧、単クローン性免疫グロブリン血症及び慢性甲状腺炎が続いていた。この被験者は試験終了 8 日後に骨髄生検を受け、コラーゲンを含まないレチクリン線維の増加（MF-1）が認められた。本事象は骨髄線維症として報告された（アバトロンボパグとの因果関係あり）。この被験者は治験薬を約 202 日間投与された。なお、アバトロンボパグによる治療を受ける前のベースライン生検を行っていないため、ベースライン時にレチクリン蓄積が存在した可能性を除外できない。

2.7.4.3.4.3.4　出血イベント－302 試験

Grade 3 の出血イベント（WHO Grade）が 3 例に認められた。その内訳は鼻出血、歯肉出血及び胃出血であった。出血時の血小板数は、鼻出血を発現した被験者で 1.0×10^9/L、歯肉出血を発現した被験者で 1×10^9/L であった。胃出血を発現した被験者は、同日にびらん性十二指腸炎（アバトロンボパグとの因果関係なし）を発現しており、出血時の血小板数は報告されていなかったが、出血の 1 週間前の血小板数は 3.9×10^9/L であった。

2.7.4.3.4.3.5　臨床的に重要な肝機能検査値異常－302 試験

著しい肝機能検査値異常が 2 例に認められた。

1 例は、脂肪肝、C 型肝炎、肥満、胆石、ALT 及び GGT 上昇の既往歴があり、著しい肝機能検査値異常の発現時には飲酒していたことが報告された。これらの変化はアバトロンボパグの投与中に正常範囲に戻った。

もう 1 例は、中等度の ALT 異常がみられたが、アバトロンボパグの投与中に減少し、アバトロンボパグの投与中止 3 日後にはほぼ正常値となった。

2.7.4.3.4.4　投与中止に至った有害事象－302 試験

投与中止に至った有害事象を、コア期の結果は表 2.7.4-27 に、コア期及び継続期を合わせた期間の結果は表 2.7.4-28 に示した。

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

表 2.7.4-27　302 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期）－安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Placebo (N=17) n (%)	Avatrombopag (N=32) n (%)
Subjects with any TEAE	0	3 (9.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (3.1)
多発性漿膜炎	0	1 (3.1)
神経系障害	0	2 (6.3)
脳血管発作	0	1 (3.1)
頭痛	0	1 (3.1)

TEAE = Treatment emergent Adverse Event, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities
A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.
Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 16.1
Source:　Study 302 CSR Table 24

表 2.7.4-28　302 試験：治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）（コア期及び継続期）－安全性解析対象集団

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=47) n (%)
Subjects with any TEAE	6 (12.8)
胃腸障害	1 (2.1)
びらん性十二指腸炎	1 (2.1)
出血性胃炎	1 (2.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.1)
多発性漿膜炎	1 (2.1)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (2.1)
慢性骨髄単球性白血病	1 (2.1)
神経系障害	3 (6.4)
脳血管発作	1 (2.1)
浮動性めまい	1 (2.1)
頭痛	1 (2.1)

A TEAE (during Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.
Subject with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) is counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA Version 16.1
Source:　Study 302 CSR Table 25

2.7.4.3.4.5　被験者の叙述－302 試験

302 試験で重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を 2.7.6.4.5 項に示した。注目すべき有害事象又は投与中止に至った有害事象を発現した被験者の叙述を 302 試験 CSR 14.3.3 項に示した。

2.7.4.3.5　臨床検査値の評価－302 試験

2.7.4.3.5.1　臨床検査値の経時的な推移－302 試験

ベースラインから来院日ごとの平均値及び平均変化量で表された血液生化学及び血液学的検査の結果の概要を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.4.1 に、継続期については Table 14.3.4.4 に示した。

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

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

2.7.4.3.5.2　ベースラインからの個々の変化－302 試験

ベースラインからの変化を解析した結果、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査の各検査値に臨床的に懸念される変化は認められなかった。変化のパターンは 2 群で同程度であった。全ての臨床検査値に関する個々の被験者におけるベースラインからの変化の概要を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.4.2 に、継続期については Table 14.3.4.5 に示した。

2.7.4.3.5.3　著しい臨床検査値異常－302 試験

コア期及び継続期を合わせた期間の、治験薬投与下で認められた著しい臨床検査値異常の発現割合は、コレステロール及びトリグリセリドを除いて低かった（302 試験 CSR Table 14.3.4.6）。これは、試験対象集団が過体重であり、BMI の中央値が 27.53（最小値 18.7、最大値 52.1）であったことに一因があると考えられる。

著しい肝機能異常が 2 例に認められた。

1 例は、脂肪肝、C 型肝炎、肥満、胆石、ALT 及び GGT の上昇の既往歴があり、肝機能異常の際に飲酒を報告していた。これらの変化はアバトロンボパグの投与中に正常範囲に戻った。

もう 1 例は、ALT が 134 IU/L（正常範囲 : 6～34 IU/L）で中等度の ALT 異常があったが、アバトロンボパグの投与中に減少し、アバトロンボパグの投与中止 3 日後にはほぼ正常値（38 IU/L）になった。

2.7.4.3.6　安全性に関連するバイタルサイン、身体所見及びその他の観察事項－302 試験

2.7.4.3.6.1　バイタルサイン－302 試験

収縮期血圧（右腕及び左腕）、拡張期血圧（右腕及び左腕）及び脈拍数の平均値は、両投与群とも正常範囲内であった。バイタルサインの全平均値及びベースラインからの変化量の来院時ごとの平均値の要約統計量は、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.5.1 に、継続期については Table 14.3.5.2 に示した。

2.7.4.3.6.2　心電図－302 試験

全ての心電図検査値の要約統計量を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.6.1 に、継続期については Table 14.3.6.4 に示した。心電図の平均値に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。

全ての心電図パラメータに関する個々の被験者の変化を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.6.2 に、継続期については Table 14.3.6.5 に示した。変化を解析した結果、心電図の検査値について臨床的に懸念される変化は認められなかった。変化のパターンは両投与群で同程度であった。

QTc の結果の概要は、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.6.3 に、継続期については Table 14.3.6.6 に示した。

2.7.4.3.6.3　胃バイオマーカー－302 試験

胃バイオマーカーの平均値及びベースラインからの平均変化量は、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.7.1 に、継続期については Table 14.3.7.3 に示した。

コア期のアバトロンボパグ群で、ベースラインから Visit 22（Week 26～投与終了）までの平均空腹時ガストリン-17 値に顕著な変化は認められなかった。さらに、プラセボ群では Visit 11（Week 12）以降の被験者数が少なかったが、アバトロンボパグ群の空腹時ガストリン-17 値はプラセボ群とほぼ同程度であった。また、胃バイオマーカーの上昇に基づいて内視鏡検査を実施した被験者はいなかった。他の胃バイオマーカーの変化のパターンも両投与群で同程度であった。全ての胃バイオマーカーの結果に関する個々の被験者の変化の概要を、コア期については 302 試験 CSR Table 14.3.7.2 に、継続期については Table 14.3.7.4 に示した。

2.7.4.3.7 結論－302 試験

全体では、アバトロンボパグ群の有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群よりも高かった。しかし、アバトロンボパグ群の曝露期間はプラセボ群より顕著に長かった（治療曝露期間の平均週数はプラセボ群の 8.93 週に対してアバトロンボパグ群は 22.78 週）。曝露期間で補正した有害事象の発現率は、プラセボ群（6.6%）とアバトロンボパグ群（4.3%）で同程度であった。

本試験では、重篤な有害事象、その他の重要な有害事象、又は注目すべき有害事象の発現割合に認められた傾向は、疾患集団の特性と一貫していた。アバトロンボパグ群では、プラセボ群と比較して、Grade を問わない胃腸障害の発現割合が全体的に高かった。Grade 2～4 の胃腸障害の有害事象の発現割合は低く、投与群間で数値的に同程度であった。Grade 1 の胃腸障害でみられた差は、このカテゴリにある薬剤の潜在的な作用（drug effect）である可能性が高い。これらの有害事象のうち、最も多く報告された胃腸関連有害事象は出血に関する事象（PT : 歯肉出血、口腔内出血）であったが、慢性 ITP 患者では予期されたことであった。バイタルサイン、心電図及び胃バイオマーカーの結果からは、臨床的な懸念は認められなかった。

アバトロンボパグの安全性プロファイルは、血栓・塞栓性疾患、血小板減少症の再発、出血など、慢性 ITP の第 2 相試験で観察されたものと概ね一貫しており、TPO 受容体作動薬を用いた治療の疾患集団及び安全性プロファイルと一貫している。報告された血栓・塞栓イベントはいずれも血小板数の増加とは関連していなかった。本試験で、新たな安全性所見や予期しない安全性所見は認められなかった。全体として、アバトロンボパグは安全であり、忍容性も良好であった。

2.7.4.4 統合解析（Group 4）（302 試験、305 試験、CL-003 試験、CL-004 試験）

2.7.4.4.1 全般的な曝露状況－Group 4

Group 4 の統合安全性データは、合計 161 例[1]の被験者（アバトロンボパグ群 128 例、プラセボ群 22 例、エルトロンボパグ群 11 例）が対象であった（表 2.7.4-29）。

表 2.7.4-29 Group 4：被験者集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Study Population	PBO	ELT	AVA	Total
Randomized/Enrolled [a], n	22	11	129	162
Safety Analysis Set [b], n	22	11	128 [c]	161

AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo.

[1] Group 4 の 4 試験で、アバトロンボパグ、プラセボ、又はエルトロンボパグの投与を受けた全被験者の安全性データを含む。最初に 302 試験及び 305 試験のコア期にランダム割付けされた被験者、並びに CL-003 試験にランダム割付けされた被験者を含む。また、最初にプラセボ又はエルトロンボパグにランダム割付けされ、その後の継続期又は延長試験でアバトロンボパグの投与を受けた被験者も含む。これらの被験者については、両方の投与群でカウントした。なお、305 試験のスクリーニングで不適格となったが誤ってアバトロンボパグ群にランダム割付けされた（投与は受けなかった）被験者 1 例は含まれていない。

a: Some subjects initially randomized to placebo or eltrombopag were subsequently treated with avatrombopag in the Extension Phase or Rollover study.
b: Defined as all randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and had at least 1 postdose safety assessment.
c: One screen-failed subject in Study 305 was randomized to avatrombopag in error, but was not treated or included in the Safety Analysis Set.
Source: ISS Table 20.1.1.3.

2.7.4.4.1.1 被験者の内訳／解析対象集団－Group 4

Group 4 のコア期及び継続期の被験者の内訳及び試験中止の主な理由を、それぞれ表 2.7.4-30 及び表 2.7.4-31 に示す。

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

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

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

表 2.7.4-30 Group 4：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（コア期）－ランダム割付けされた全被験者（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Study Population	PBO	ELT	AVA
Randomized, n	22	11	104
Not treated, n	0	0	1
Treated, n (%)	22 (100)	11 (100)	103 (100)

Study Population	PBO	ELT	AVA
Completed the Study, n (%)	6 (27.3)	0	75 (72.8)
Discontinued from the Study, n (%)	16 (72.7)	11 (100)	28 (27.2)
Primary Reason(s) for Discontinuation [a], n (%)			
Adverse Event [b]	0	0	6 (5.8)
Lost to Follow-Up	0	0	0
Pregnancy	0	0	0
Study Terminated by Sponsor	0	6 (54.5)	9 (8.7)
Withdrawal by Subject	1 (4.5)	0	0
Lack of Efficacy	15 (68.2)	5 (45.5)	8 (7.8)
Withdrawal of Consent	0	0	2 (1.9)
Other	0	0	3 (2.9)

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo.
a:　As reported on the Subject Disposition CRF.
b:　Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.
Source:　ISS Table 20.1.2.3.1.

表 2.7.4-31　Group 4：被験者の内訳及び試験中止の主な理由（継続期）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Study Population	Avatrombopag
Randomized, n	109
Not Treated, n	11
Treated, n (%)	98 (100)
Completed the Study, n (%)	65 (66.3)
Discontinued from the Study, n (%)	33 (33.7)
Primary Reason(s) for Discontinuation [a], n (%)	
Adverse Event [b]	9 (9.2)
Lost to Follow-Up	1 (1.0)
Pregnancy	0
Study Terminated by Sponsor	4 (4.1)
Withdrawal by Subject	3 (3.1)
Lack of Efficacy	3 (3.1)
Withdrawal of Consent	3 (3.1)
Other	10 (10.2)

Percentages are based on the number of subjects treated in the Extension Phase.
CRF = case report form, n = number of subjects in individual group.
a:　As reported on the Subject Disposition CRF.
b:　Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study/study drug were reported on the Adverse Event CRF.
Source:　ISS Table 20.1.2.3.2.

2.7.4.4.1.2　曝露状況－Group 4

Group 4 の曝露の程度を曝露期間別に表 2.7.4-32 に、累積投与量別に表 2.7.4-33 に、平均 1 日用量別に表 2.7.4-34 に示す。

慢性 ITP 患者を対象とした 4 試験でのアバトロンボパグの 1 日用量は、2.5～40 mg の範囲であった。302 試験、305 試験及び CL-004 試験では個々の被験者の血小板数の反応に基づく用量調節を治験実施計画書で規定した。ITP 患者を対象とした試験の曝露期間には投与群間で

差があり、アバトロンボパグ群で顕著に長かった（曝露期間の中央値の差：対プラセボ群 5.0 倍、対エルトロンボパグ群 4.3 倍）。

アバトロンボパグ群の大多数［99.2%（127/128 例）］が 7 日以上投与を受け、63.3%（81/128 例）が 180 日以上投与を継続した（表 2.7.4-32）。平均曝露期間（標準偏差）は 206.4（135.57）日、最大曝露期間は 834 日で、アバトロンボパグの累積投与量は、5～29380 mg の範囲であった。アバトロンボパグ群の試験期間中の平均累積投与量は 4252.0 mg で、46.9%（60/128 例）の累積投与量は 420 mg 超～3640 mg 以下であった（表 2.7.4-33）。アバトロンボパグ群の平均 1 日用量（標準偏差）は 17.7（10.68）mg であった（表 2.7.4-34）。

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

表 2.7.4-32 Group 4：曝露状況（曝露期間別）（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Extent of Exposure	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Any Exposure [b], n (%)	22	11	128
≥7 days	22 (100)	11 (100)	127 (99.2)
≥30 days	15 (68.2)	8 (72.7)	115 (89.8)
≥90 days	3 (13.6)	3 (27.3)	100 (78.1)
≥180 days	1 (4.5)	1 (9.1)	81 (63.3)
Duration of Exposure [c] (days)			
N (%)	22 (100)	11 (100)	128 (100)
Mean (SD)	54.9 (47.19)	73.5 (70.47)	206.4 (135.57)
Median	41.0	48.0	204.0
Min, Max	15, 209	11, 238	2, 834
Number of Subject-Days [d]	1208	809	26417

AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phase who received avatrombopag.
b: Subjects were counted in each applicable exposure category.
c: Duration of Exposure = date of last dose of study drug – date of first dose of study drug + 1.
d: Number of Subject-days = summation over all subjects' exposure durations.
Source: ISS Table 20.2.1.3.

表 2.7.4-33 Group 4：累積投与量－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Extent of Exposure	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Cumulative Dose (mg)			
N	22	11	121
Mean (SD)	1686.1 (1918.55)	3868.2 (3200.31)	4252.0 (4961.99)

Extent of Exposure	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Median	1275.0	2475.0	2445.0
Min, Max	0, 7275	550, 9800	5, 29380
Cumulative Dose [b] (mg), n (%)			
> 0 mg to ≤ 420 mg	Not Applicable	Not Applicable	16 (12.5)
> 420 mg to ≤ 3640 mg			60 (46.9)
> 3640 mg to ≤ 7280 mg			25 (19.5)
> 7280 mg			20 (15.6)

AVA = avatrombopag, ELT= eltrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phase who received avatrombopag.
b: Categories used: ≤420 mg (ie, ≤20 mg per day for 3 weeks), >420 mg to 3640 mg (ie, 20 mg per day from 3 weeks to 26 weeks), >3640 to 7280 mg (ie, 20 mg per day for 26 to 52 weeks), and >7280 mg (ie, >20 mg per day for 52 weeks).
Source: ISS Table 20.2.2.3.

表 2.7.4-34 Group 4：平均 1 日用量（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Extent of Exposure	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Mean Daily Dose (mg)			
N	22	11	121
Mean (SD)	26.2 (15.90)	60.0 (20.30)	17.7 (10.68)
Median	32.3	64.5	15.5
Min, Max	0.0, 55.6	30.7, 103.6	2.5, 39.8
Mean Daily Dose (mg), n (%)			
> 0 mg to ≤ 5 mg	Not Applicable	Not Applicable	13 (10.2)
> 5 mg to ≤ 10 mg			31 (24.2)
> 10 mg to ≤ 20 mg			37 (28.9)
> 20 mg to ≤ 30 mg			18 (14.1)
> 30 mg			22 (17.2)

AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phase who received avatrombopag.
Source: ISS Table 20.2.3.3.

2.7.4.4.2 人口統計学的及び他の基準値の特性－Group 4

2.7.4.4.2.1 人口統計学的特性－Group 4

Group 4 の被験者の人口統計学的特性を表 2.7.4-35 に示す。年齢、性別、民族性、体重及び BMI の分布は各投与群で概ね均衡がとれていた。全体の平均年齢（標準偏差）は 48.9（17.65）歳で、多くの被験者［78.7%（107/136 例）］が 65 歳未満であった。女性［62.5%（85/136 例）］の方が男性［37.5%（51/136 例）］より多く、多くの被験者［83.1%（113/136 例）］が白人であった。また、多くの被験者が北米からの参加者［米国：58.8%（80/136 例）］であった。アバトロンボパグ群［59.4%（76/128 例）］及びエルトロンボパグ群［81.8%（9/11 例）］の過半数が北米からの参加者であり、プラセボ群の過半数［68.2%（15/22 例）］が欧州からの参加者であった（ISS Table 20.1.3.2.3）。

表 2.7.4-35　Group 4：人口統計学的特性－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Category	Placebo (N=22)	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=128)[a]	Overall Total (N=136)[b]
Age (year)[c]				
N	22	11	128	136
Mean (SD)	40.9 (15.69)	45.4 (20.09)	49.5 (17.49)	48.9 (17.65)
Median	41.0	50.0	50.5	50.0
Min, Max	18.0, 73.0	20.0, 71.0	18.0, 88.0	18.0, 88.0
Age group, n (%)				
<65 years	20 (90.9)	8 (72.7)	100 (78.1)	107 (78.7)
65 to <75 years	2 (9.1)	3 (27.3)	19 (14.8)	20 (14.7)
≥ 75 years	0	0	9 (7.0)	9 (6.6)
Sex, n (%)				
Female	11 (50.0)	7 (63.6)	81 (63.3)	85 (62.5)
Male	11 (50.0)	4 (36.4)	47 (36.7)	51 (37.5)
Race, n (%)				
White	19 (86.4)	8 (72.7)	107 (83.6)	113 (83.1)
Black	1 (4.5)	2 (18.2)	7 (5.5)	8 (5.9)
Asian	1 (4.5)	0	7 (5.5)	7 (5.1)
Other	1 (4.5)	1 (9.1)	7 (5.5)	8 (5.9)

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
a:　N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
b:　Some subjects were counted in more than 1 group.
c:　Age was calculated at Date of Informed consent.
Source:　ISS Table 81

Group 4 の被験者の他の基準値の特性を表 2.7.4-36 に示す。全体のベースラインの平均血小板数は 18.5×10^9/L であった。ベースラインの平均血小板数は、アバトロンボパグ群（18.3×10^9/L）とエルトロンボパグ群（18.2×10^9/L）で同程度であり、プラセボ群でやや低かった（15.0×10^9/L）。脾臓摘出術の実施状況については、多くの被験者［67.6%（92/136 例）］が「なし」で、投与群間で均衡がとれていた。全体として、被験者の半数以上［65.4%（89/136 例）］が ITP 治療薬を併用していたが、エルトロンボパグ群の大多数［90.9%（10/11 例）］は、ITP 治療薬を併用していなかった（ISS Table 20.1.3.1.3）。

表 2.7.4-36　Group 4：他の基準値の特性－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Category	Placebo (N=22)	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=128)[a]	Total (N=136)[b]
Baseline Platelet Count ($\times 10^9$/L)				
n	22	11	128	136
Mean (SD)	15.0 (10.25)	18.2 (7.79)	18.3 (11.56)	18.5 (11.42)
Median	11.8	15.0	17.5	18.0
Min, Max	4.0, 46.0	9.0, 29.5	1.0, 50.0	1.0, 50.0
Baseline Platelet Count ($\times 10^9$/L) Category, n (%)				
≤15	12 (54.5)	6 (54.5)	57 (44.5)	59 (43.4)
>15	10 (45.5)	5 (45.5)	71 (55.5)	77 (56.6)
Splenectomy Status, n (%)				
Yes	7 (31.8)	4 (36.4)	44 (34.4)	44 (32.4)
No	15 (68.2)	7 (63.6)	84 (65.6)	92 (67.6)
Use of Concomitant ITP Medication at Baseline, n (%)				
Yes	12 (54.5)	1 (9.1)	89 (69.5)	89 (65.4)
No	10 (45.5)	10 (90.9)	39 (30.5)	47 (34.6)

Percentages are based on the total number of subjects with non-missing values in relevant treatment group.
Splenectomy status and use of concomitant ITP medication at Baseline are captured in Studies CL-003, 302, and 305 only.
ITP = idiopathic thrombocytopenic purpura, Max = maximum, Min = minimum, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
a: N denotes all subjects in the Core and OLE Phases who received avatrombopag.
b: Some subjects were counted in more than 1 group.
Source: ISS Table 82

2.7.4.4.2.2　併用薬－Group 4

試験中に併用薬を使用した被験者の割合は、Group 4 のアバトロンボパグ群［96.1%（123/128 例）］でプラセボ群［77.3%（17/22 例）］より高く、エルトロンボパグ群［90.9%（10/11 例）］と同程度であった。しかし、これらのデータを解釈するにあたり、曝露期間の違い［アバトロンボパグ群の曝露期間がプラセボ群及びエルトロンボパグ群よりも長い（表 2.7.4-32）］を考慮する必要がある。併用薬の多くは、WHO の解剖治療化学分類で「消化管と代謝作用」及び「神経系」に属する薬剤であった。

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

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

Group 4 の安全性解析対象集団の併用薬使用状況の詳細は、ISS-ITP Table 20.1.4.1.1a.に示した。

2.7.4.4.3 有害事象－Group 4

2.7.4.4.3.1 有害事象の概要－Group 4

以下の各有害事象の項には、全体の発現割合及び曝露期間で補正した発現率の両方による考察が含まれる。

全体の発現割合：

Group 4 の有害事象の概要を表 2.7.4-37 に示す。アバトロンボパグ群［97.7%（125/128 例）］及びエルトロンボパグ群［100%（11/11 例）］の有害事象の発現割合は、プラセボ群［63.6%（14/22 例）］より高かった。アバトロンボパグ群［66.4%（85/128 例）］及びエルトロンボパグ群［72.7%（8/11 例）］の半数以上が治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を発現したのに対し、プラセボ群では 18.2%（4/22 例）であった。ほとんどの有害事象の重症度は軽度から中等度であり、Grade 3 又は 4 の有害事象はアバトロンボパグ群の 35.2%（45/128 例）及びエルトロンボパグ群の 27.3%（3/11 例）で認められたが、プラセボ群では認められなかった。重篤な有害事象は、アバトロンボパグ群の 25.0%（32/128 例）及びプラセボ群の 4.5%（1/22 例）で発現したが、エルトロンボパグ群では認められなかった。慢性 ITP 患者を対象に実施された各試験のいずれでも、死亡例は報告されなかった。治験薬の用量調節に至った有害事象の発現割合はアバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で同程度であったが（23.4%対 27.3%）、プラセボ群では治験薬の用量調節に至った有害事象は認められなかった。

曝露期間で補正した発現率：

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

表 2.7.4-37 Group 4：有害事象の概要－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

AE Category	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Subjects with Any TEAE	14 (63.6)	11 (100)	125 (97.7)	4.233	4.966	1.728
Treatment-Related TEAEs [b]	4 (18.2)	8 (72.7)	85 (66.4)	1.209	3.612	1.175
TEAEs with CTCAE Grade 3	0	3 (27.3)	45 (35.2)	0.000	1.354	0.622

AE Category	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
or More						
Serious TEAEs	1 (4.5)	0	32 (25.0)	0.302	0.000	0.442
Deaths [c]	0	0	0	0.000	0.000	0.000
Other SAEs [d]	1 (4.5)	0	32 (25.0)	0.302	0.000	0.442
Life Threatening	1 (4.5)	0	4 (3.1)	0.302	0.000	0.055
Requires Inpatient Hospitalization or Prolongation of Existing Hospitalization	1 (4.5)	0	16 (12.5)	0.302	0.000	0.221
Persistent or Significant Disability or Incapacity	0	0	2 (1.6)	0.000	0.000	0.028
Important Medical Events	0	0	8 (6.3)	0.000	0.000	0.111
TEAEs Leading to Study Drug Dose Adjustment	0	3 (27.3)	30 (23.4)	0.000	1.354	0.415
TEAEs Leading to Study Drug Withdrawal	0	1 (9.1)	17 (13.3)	0.000	0.451	0.235
TEAEs Leading to Study Drug Dose Increase	0	3 (27.3)	3 (2.3)	0.000	1.354	0.041
TEAEs Leading to Study Drug Dose Reduction	0	0	4 (3.1)	0.000	0.000	0.055
TEAEs Leading to Study Drug Dose Interruption	0	0	11 (8.6)	0.000	0.000	0.152

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

2.7.4.4.3.1.1 有害事象（器官別大分類別）－Group 4

全体の発現割合：

Group 4 で発現した有害事象の概要（SOC 別及び PT 別）ISS-ITP Table 20.3.6.3a に示す。総じて、各 SOC の発現割合は、エルトロンボパグ群と比較して、アバトロンボパグ群で同程度又は低かった。アバトロンボパグ群で有害事象が特に多く発現した SOC は、「胃腸障害」［51.6%（66/128 例）］及び「感染症および寄生虫症」［45.3%（58/128 例）］であった。これらの SOC の有害事象は、エルトロンボパグ群でも多く認められた［それぞれ 72.7%（8/11 例）及び 45.5%（5/11 例）］。エルトロンボパグ群で有害事象が多く発現したその他の SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」［63.6%（7/11 例）］及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」［45.5%（5/11

例)］であった。プラセボ群で有害事象が最も多く発現した SOC は、「傷害、中毒および処置合併症」［22.7%（5/22 例)］であった。

曝露期間で補正した発現率：

全体として、Group 4 の曝露期間で補正した有害事象の発現率（被験者－年あたり）は、プラセボ群（4.233）及びエルトロンボパグ群（4.966）と比較して、アバトロンボパグ群（1.728）で低かった。総じて、曝露期間で補正した各 SOC の有害事象の発現率（被験者－年あたり）は、アバトロンボパグ群でプラセボ群及びエルトロンボパグ群より低い又は同程度であった。

2.7.4.4.3.1.2　有害事象（基本語別）－Group 4

Group 4 の全ての有害事象を、アバトロンボパグ群での発現割合順に ISS-ITP Table 20.3.2.3a に示した。Group 4 のいずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象（PT 別、発現割合順）を ISS-ITP Table 20.3.3.3a に、アバトロンボパグ群の 5%以上に発現した有害事象（PT 別、発現割合順）を表 2.7.4-38 に示した。アバトロンボパグ群の曝露期間が顕著に長いことから（表 2.7.4-32)、全体の発現割合及び曝露期間で補正した発現率の両方を示した。

全体の発現割合：

全体の有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［97.7%（125/128 例)］及びエルトロンボパグ群［100%（11/11 例)］で、プラセボ群［63.6%（14/22 例)］より高かった。総じて、個々の有害事象の発現割合は､エルトロンボパグ群と比較してアバトロンボパグ群で同程度又は低かった。アバトロンボパグ群で特に多く発現した有害事象（15%超）は、頭痛［30.5%（39/128 例)］、疲労［28.1%（36/128 例)］、挫傷［25.8%（33/128 例)］及び鼻出血［18.8%（24/128 例)］であった。プラセボ群で特に多く発現した有害事象（15%超）は、挫傷及び鼻出血［各 18.2%（4/22 例)］であった。エルトロンボパグ群で特に多く発現した有害事象（15%超）は、疲労［45.5%（5/11 例)］、頭痛、鼻咽頭炎及び下痢［各 27.3%（3/11 例)］、並びに挫傷、鼻出血、関節痛、悪心、浮動性めまい及び咳嗽［各 18.2%（2/11）例］であった。アバトロンボパグ群の頭痛、疲労及び挫傷の発現割合はプラセボ群と比較して高く、エルトロンボパグ群との比較では挫傷の発現割合は高く疲労の発現割合は低かった。しかし、これは、プラセボ群及びエルトロンボパグ群の曝露期間がアバトロンボパグ群と比較して短かったためと考えられる。

曝露期間で補正した発現率：

曝露期間で補正した有害事象の発現率は､アバトロンボパグ群(1.728)で､プラセボ群(4.233)及びエルトロンボパグ群（4.966）のいずれよりも低かった。同様に、特に多く発現した有害事象（頭痛、疲労、挫傷及び鼻出血）の曝露期間で補正した発現率についても、アバトロンボパグ群（それぞれ 0.539、0.498、0.456 及び 0.332）の方が、プラセボ群（それぞれ 0.907、0.605、1.209 及び 1.209）及びエルトロンボパグ群（それぞれ 1.354、2.257、0.903 及び 0.903）と比較して低かった。

全体として､安全性シグナルを示唆するような個々の有害事象の一貫したパターンは投与群間で確認されず、アバトロンボパグの忍容性は良好であった。

表 2.7.4-38　Group 4：主な有害事象（発現割合順）（アバトロンボパグ群で 5%以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験、及び 305 試験）

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

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

2.7.4.4.3.2　CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象－Group 4

Group 4 の CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の詳細を ISS Table 20.3.8.3a に示した。そのうちアバトロンボパグ群で 2 例以上に発現した事象を表 2.7.4-39 に示す。Group 4 で Grade 5 の

有害事象（死亡）は報告されなかった。アバトロンボパグ群の曝露期間の方が顕著に長いことから（表 2.7.4-32）、全体の発現割合及び曝露期間で補正した発現率の両方を示した。

全体の発現割合：

Group 4 のアバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で認められた有害事象の多くが、CTCAE Grade 1 又は 2 であった。全体として、Grade 3 又は 4 の有害事象は、アバトロンボパグ群の 35.2%（45/128 例）及びエルトロンボパグ群の 27.3%（3/11 例）で認められた。プラセボ群では Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。アバトロンボパグ群の Grade 3 又は 4 の有害事象の半数以上（55.6%）は血小板数の増加又は減少（PT：血小板減少症、血小板数増加、血小板数減少）であり、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合に関する特定のパターンは確認されなかった。アバトロンボパグ群で特に Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合が高かった SOC は、「血液およびリンパ系障害」［13.3%（17/128 例）］、「臨床検査」［10.9%（14/128 例）］、「胃腸障害」及び「神経系障害」［それぞれ 5.5%（7/128 例）］であった（ISS-ITP Table 20.3.8.3a）。

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

曝露期間で補正した発現率：

Grade 3 又は 4 の重度の有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、エルトロンボパグ群（1.354）と比較してアバトロンボパグ群（0.622）で低かった。特に多く発現した Grade 3 又は 4 の有害事象の曝露期間で補正した発現率は、エルトロンボパグ群（無力症、不快感及び低リン酸血症：各 0.451）と比較してアバトロンボパグ群（血小板減少症：0.180、血小板数増加：0.097、血小板数減少：0.069 及び嘔吐：0.041）の方が低かった（ISS-ITP Table 20.3.8.3a）。

表 2.7.4-39　Group 4：因果関係を問わない有害事象（Grade 3 又は 4）（基本語別）（アバトロンボパグ群で 2 例以上）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

MedDRA Preferred Term	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128)[a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128)[a]
Subjects with Any TEAE	0	3 (27.3)	45 (35.2)	0.000	1.354	0.622

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

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

2.7.4.4.3.3　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－Group 4

Group 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象のうち、いずれかの投与群で 2%以上に発現した有害事象を表 2.7.4-40 に示す。また、SOC 別及び PT 別の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の詳細を ISS-ITP Table 20.3.7.3a に示した。アバトロンボパグ群の曝露期間が顕著に長いことから（表 2.7.4-32）、全体の発現割合及び曝露期間で補正した発現率の両方を示した。

全体の発現割合：

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［66.4%（85/128 例）］及びエルトロンボパグ群［72.7%（8/11 例）］では同程度であり、プラセボ群［18.2%（4/22 例）］で低かった。Group 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（SOC 別、PT 別、治験薬との関連の有無別）を ISS Table 20.3.10.3 に、CTCAE Grade 3 以上の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（SOC 別、PT 別）を ISS-ITP Table 20.3.9.3a に示した。

曝露期間で補正した発現率：

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象について、曝露期間で補正した発現率（被験者ー年あたり）は、アバトロンボパグ群（1.175）とプラセボ群（1.209）が同程度であり、エルトロンボパグ群（3.612）より低かった。アバトロンボパグ群、プラセボ群又はエルトロンボパグ群のいずれかで認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象について、曝露期間で補正した発現率はいずれもアバトロンボパグ群の方が低かった。

2.7.4.4.3.3.1　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（器官別大分類別）ー Group 4

Group 4 のアバトロンボパグ群で治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合が特に高かった SOC は、「神経系障害」［27.3%（35/128 例）］、「胃腸障害」［22.7%（29/128 例）］、「一般・全身障害および投与部位の状態」［16.4%（21/128 例）］、「臨床検査」［16.4%（21/128 例）］、「筋骨格系および結合組織障害」［13.3%（17/128 例）］及び「皮膚および皮下組織障害」［9.4%（12/128 例）］であった。エルトロンボパグ群で治験薬との因果関係ありと判断された有害事象が 2 例超に発現した SOC は、「神経系障害」［27.3%（3/11 例）］のみであった（ISS-ITP Table 20.3.7.3a）。

2.7.4.4.3.3.2　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）ーGroup 4

全体の発現割合：

Group 4 のいずれかの投与群で 2%以上に認められた、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（PT 別、発現割合順）を表 2.7.4-40 に示す。また、全ての治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の集計を ISS-ITP Table 20.3.4.3a に示した。全体として、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群［66.4%（85/128 例）］及びエルトロンボパグ群［72.7%（8/11 例）］で同程度であり、プラセボ群［18.2%（4/22 例）］では低かった。

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

曝露期間で補正した発現率：

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象について、曝露期間で補正した発現率（被験者ー年あたり）は、アバトロンボパグ群（1.175）とプラセボ群（1.209）で同程度であり、エルトロンボパグ群（3.612）より低かった。

表 2.7.4-40　Group 4：治験薬との因果関係ありと判断された有害事象（基本語別）（発現割合順）（いずれかの投与群で 2%以上）ー安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

MedDRA Preferred Term	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Subjects with Any TEAE	**4 (18.2)**	**8 (72.7)**	**85 (66.4)**	**1.209**	**3.612**	**1.175**
頭痛	2 (9.1)	1 (9.1)	26 (20.3)	0.605	0.451	0.359
疲労	2 (9.1)	2 (18.2)	16 (12.5)	0.605	0.903	0.221
悪心	0	1 (9.1)	11 (8.6)	0.000	0.451	0.152
浮動性めまい	1 (4.5)	2 (18.2)	9 (7.0)	0.302	0.903	0.124
血小板数増加	0	0	8 (6.3)	0.000	0.000	0.111
下痢	0	2 (18.2)	7 (5.5)	0.000	0.903	0.097
鼻出血	0	0	7 (5.5)	0.000	0.000	0.097
血小板減少症	0	0	6 (4.7)	0.000	0.000	0.083
嘔吐	0	0	6 (4.7)	0.000	0.000	0.083
関節痛	0	0	5 (3.9)	0.000	0.000	0.069
背部痛	0	0	5 (3.9)	0.000	0.000	0.069
四肢痛	0	0	5 (3.9)	0.000	0.000	0.069
不眠症	1 (4.5)	1 (9.1)	4 (3.1)	0.302	0.451	0.055
上腹部痛	0	1 (9.1)	3 (2.3)	0.000	0.451	0.041
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0	3 (2.3)	0.000	0.000	0.041
消化不良	1 (4.5)	0	3 (2.3)	0.302	0.000	0.041
鼓腸	0	1 (9.1)	3 (2.3)	0.000	0.451	0.041
高脂血症	0	0	3 (2.3)	0.000	0.000	0.041
筋肉痛	0	0	3 (2.3)	0.000	0.000	0.041
血小板数減少	0	0	3 (2.3)	0.000	0.000	0.041
発疹	0	0	3 (2.3)	0.000	0.000	0.041
ざ瘡	0	1 (9.1)	2 (1.6)	0.000	0.451	0.028
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (9.1)	2 (1.6)	0.000	0.451	0.028
傾眠	1 (4.5)	0	2 (1.6)	0.302	0.000	0.028
腹部不快感	0	1 (9.1)	1 (0.8)	0.000	0.451	0.014
胃食道逆流性疾患	0	1 (9.1)	1 (0.8)	0.000	0.451	0.014
舌痛	0	1 (9.1)	1 (0.8)	0.000	0.451	0.014
不快感	0	1 (9.1)	0	0.000	0.451	0.000
耳部腫脹	1 (4.5)	0	0	0.302	0.000	0.000
リンパ球数増加	0	1 (9.1)	0	0.000	0.451	0.000
胸膜炎	0	1 (9.1)	0	0.000	0.451	0.000

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

MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, PT = preferred term, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a:　N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source:　ISS-ITP Table 20.3.4.3a.

2.7.4.4.3.4　CTCAE Grade 3 以上の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象－Group 4

全体の発現割合：

Group 4 の Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を SOC 別及び PT 別に ISS-ITP Table 20.3.9.3a に示した。Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は比較的低く、主にアバトロンボパグ群で認められた［17.2% (22/128 例)］。Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を発現した被験者は、エルトロンボパグ群の 1 例のみで、プラセボ群ではいなかった。これは両投与群の曝露期間が短いことによると考えられる。

Group 4 のアバトロンボパグ群で特に Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合が高かった SOC は、「臨床検査」［7.0%（9/128 例)］、「血液およびリンパ系障害」［5.5%（7/128 例)］及び「神経系障害」［4.7%（6/128 例)］であった。その他に、Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象がアバトロンボパグ群で 2 例超に認められた SOC はなかった。

曝露期間で補正した発現率：

Grade 3 又は 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象について、曝露期間で補正した発現率(被験者－年あたり)は、アバトロンボパグ群(0.304)とエルトロンボパグ群(0.451)で同程度であり、プラセボ群（0）より高かった。

2.7.4.4.4　死亡、重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象－Group 4

2.7.4.4.4.1　死亡－Group 4

Group 4 で死亡は報告されなかった。

2.7.4.4.4.2　重篤な有害事象－Group 4

Group 4 で報告された重篤な有害事象（PT 別、発現割合順）を表 2.7.4-41 に示す。また、全ての重篤な有害事象の SOC 別及び PT 別の要約を ISS Table 20.4.3.3 に、PT 別及び発現割合の要約を ISS-ITP Table 20.4.1.3a に、CTCAE Grade による集計を ISS Table 20.4.5.3 に、SOC 別、PT 別及び治験薬との関連の有無別の集計を ISS Table 20.4.6.3 に、治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合順の要約を ISS-ITP Table 20.4.2.3a に、曝露時間で補正した重篤な有害事象を ISS Table 20.4.17.3 に、発症時期別の集計を ISS Table 20.4.18.3 に、それ

ぞれ示した。アバトロンボパグ群の曝露期間が顕著に長いことから（表 2.7.4-32）、全体の発現割合及び曝露期間で補正した発現率の両方を示した。

全体の発現割合：

重篤な有害事象の発現割合は、エルトロンボパグ群（0%）又はプラセボ群［4.5%（1/22 例）］と比較して、アバトロンボパグ群［25.0%（32/128 例）］で高かったが、これはアバトロンボパグ群の曝露期間が長いことによると考えられる。特に多く発現した重篤な有害事象は、主に基礎疾患に関連するもので、血小板減少症［6.3%（8/128 例）］、嘔吐［3.1%（4/128 例）］及び血小板数減少［2.3%（3/128 例）］であった。重要な点は、その他にアバトロンボパグ群の 2 例超で報告された重篤な有害事象がなかったことである。エルトロンボパグ群では重篤な有害事象は認められず、プラセボ群で唯一報告された重篤な有害事象は免疫性血小板減少性紫斑病［4.5%（1/22 例）］であった。

Group 4 の治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象を PT 別に集約し、ISS-ITP Table 20.4.2.3a に示した。アバトロンボパグ群で治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は 9.4%（12/128 例）であったが、エルトロンボパグ群及びプラセボ群では認められなかった。アバトロンボパグ群で 2 例以上に発現した治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象は、頭痛及び血小板減少症［各 1.6%（2/128 例）］のみであった。

曝露期間で補正した発現率：

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

表 2.7.4-41　Group 4：重篤な有害事象（発現割合順）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

MedDRA Preferred Term	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Subjects with Any TEAE	1 (4.5)	0	32 (25.0)	0.302	0.000	0.442
血小板減少症	0	0	8 (6.3)	0.000	0.000	0.111
嘔吐	0	0	4 (3.1)	0.000	0.000	0.055
血小板数減少	0	0	3 (2.3)	0.000	0.000	0.041
脳血管発作	0	0	2 (1.6)	0.000	0.000	0.028
出血性胃炎	0	0	2 (1.6)	0.000	0.000	0.028
頭痛	0	0	2 (1.6)	0.000	0.000	0.028
免疫性血小板減少性紫斑病	1 (4.5)	0	2 (1.6)	0.302	0.000	0.028
悪心	0	0	2 (1.6)	0.000	0.000	0.028
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014

MedDRA Preferred Term	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
背部痛	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
モラクセラ性気管支炎	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
胸痛	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
慢性リンパ性白血病	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
慢性骨髄単球性白血病	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
慢性閉塞性肺疾患	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
深部静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
下痢	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
浮動性めまい	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
鼻出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
びらん性十二指腸炎	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
食中毒	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
歯肉出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
頭蓋内出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
低血圧	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
インフルエンザ	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
椎間板障害	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
頚静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
嗜眠	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
白血球増加症	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
僧帽弁閉鎖不全症	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
口腔内出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
骨盤静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
点状出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
肺炎	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
自然気胸	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
多発性漿膜炎	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
門脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
発熱	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
網膜動脈閉塞	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
化膿性血栓静脈炎	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
外傷性出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
尿路感染	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014
子宮出血	0	0	1 (0.8)	0.000	0.000	0.014

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

2.7.4.4.4.3 注目すべき有害事象－Group 4

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

注目すべき有害事象は、第 2 相の CL-003 試験及び CL-004 試験の治験実施計画書には定義されておらず、各試験のデータベース上では特定されていなかったが、今回の安全性解析のために、後から同じ定義を用いて特定した。Group 4 の注目すべき有害事象を表 2.7.4-42 に示す。

Group 4 の注目すべき有害事象としては、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、新生物イベント及び臨床的に重要な肝機能検査値異常が認められた（表 2.7.4-42）。胃萎縮イベント又は骨髄病理イベントは報告されなかった。プラセボ群の 1 例（4.5%）で認められた注目すべき有害事象の出血イベントである点状出血を除き、Group 4 の注目すべき有害事象は全てアバトロンボパグ群で発現した。エルトロンボパグ群では 1 例も報告されなかったが、これはエルトロンボパグ群及びプラセボ群では曝露期間が短かったことと関連していると考えられる。アバトロンボパグ群での注目すべき有害事象の各カテゴリの発現割合は 3.9%～14.1%であり、出血イベントの発現割合（14.1%）が最も高かった。曝露期間で補正した各注目すべき有害事象の発現率（被験者－年あたり）は 0.069～0.249 であった。注目すべき有害事象の大多数は 1 例にのみ報告された。2 例超に報告された注目すべき有害事象は、血小板減少症（8.6%）、挫傷（3.9%）、ALT 増加及び鼻出血（各 3.1%）、並びに歯肉出血、月経過多、点状出血及び AST 増加（各 2.3%）のみであった。新生物イベントの有害事象は、いずれも 1 例にのみ発現した。

注目すべき有害事象を発現した Group 4 の被験者の一覧及び叙述は、302 試験 CSR、305 試験 CSR、CL-003 試験 CSR 及び CL-004 試験 CSR に示した。

表 2.7.4-42 Group 4：注目すべき有害事象－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

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

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

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.

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

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

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

2.7.4.4.4.3.1 血小板減少症の再発－Group 4

血小板減少症の再発（又はリバウンド）は、治験薬投与中止後及び治験薬の最終投与後 30 日までの血小板数が 10×10^9/L 未満及びベースラインを 10×10^9/L 下回る場合と定義された。アバトロンボパグ群の 8.6%（11/128 例）に血小板減少症の再発が報告された（表 2.7.4-42）。曝露期間で補正した血小板減少症の再発の発現率は 0.152 であった。これらの発現時期は、26 週超が 10 例、12 週超 26 週以下が 1 例であった（ISS-ITP Table 20.4.15.3）。

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

2.7.4.4.4.3.2 血栓・塞栓イベント－Group 4

アバトロンボパグ群の 7.0%（9/128 例）に血栓・塞栓イベントが報告された（表 2.7.4-42）。曝露期間で補正した被験者－年あたりの発現率は 0.124 であった。注目すべき有害事象の血栓・塞栓イベントは、2 例（1.6%）に発現した脳血管発作を除き、各 1 例（0.8%）での発現であった。類似性のある特定の血栓・塞栓イベントタイプは認められず、安全性シグナルは特定されなかった。これらの発現時期は、26 週超が 2 例、12 週超 26 週以下が 4 例、4 週超 12 週以下が 1 例、1 週超 4 週以下が 2 例であった（ISS-ITP Table 20.4.15.3）。

2.7.4.4.4.3.3 出血イベント－Group 4

アバトロンボパグ群の 14.1%（18/128 例）に出血イベントが認められた（表 2.7.4-42）。曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は 0.249 であった。主な出血イベント（3%以上に発現）は、挫傷［5 例（3.9%）］及び鼻出血［4 例（3.1%）］であり、その他のイベントは全て 3 例以下で発現した。報告された出血イベントは、ITP 患者で予期されるイベントと一致しており、安全性シグナルは特定されなかった。プラセボ群では、1 例（4.5%）に注目すべき有害事象である点状出血が発現したが、エルトロンボパグ群で出血イベントの報告はなかった。これらの発現時期は、26 週超が 1 例、12 週超 26 週以下が 4 例、4 週超 12 週以下が 8 例、1 週超 4 週以下が 4 例、1 週以下が 1 例であった（ISS-ITP Table 20.4.15.3）。

2.7.4.4.4.3.4 胃萎縮イベント－Group 4

胃萎縮イベントは認められなかった。

2.7.4.4.4.3.5 新生物イベント－Group 4

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

た。安全性シグナルは特定されなかった。これらの発現時期は、26 週超が 2 例、12 週超 26 週以下が 1 例、4 週超 12 週以下が 3 例であった（ISS-ITP Table 20.4.15.3）。

新生物イベントを発現した被験者 6 例全例の概要を表 2.7.4-43 に示す。これらのイベントには、アバトロンボパグと交絡する薬剤（他の TPO 受容体作動薬など）又は疾患（単クローン性免疫グロブリン血症など）との時間的関連性があることから、いずれもアバトロンボパグ投与と明確に関連付けることはできなかった。

表 2.7.4-43　Group 4：新生物／悪性腫瘍を発現した被験者（治験期間中の日数順）

Case No. and Link to Narrative	Study	Day of Onset	Neoplasm/ Malignancy Adverse Event	Avatrombopag - related?
1 [redacted]	CL-004	Day 44	骨髄増殖性新生物	No
2 [redacted]	305	Day 62	慢性リンパ性白血病	No
3 [redacted]	CL-004	Day 70	脂肪腫	No
4 [redacted]	CL-004	Day 162	皮膚乳頭腫 (Verrucae Vulgaris)	No
5 [redacted]	302	Day 209	骨髄線維症	Possibly
6 [redacted]	302	Day 267	慢性骨髄単球性白血病	No

2.7.4.4.4.3.6　骨髄病理イベントーGroup 4

骨髄病理イベントの有害事象は報告されなかった。305 試験の被験者 1 例に、治験薬非投与下の有害事象として、骨髄レチクリン線維症の有害事象が発現した（305 試験 CSR Table 14.3.6.2 及び Listing 16.2.7.1）。

2.7.4.4.4.3.7　臨床的に重要な肝機能検査値異常ーGroup 4

アバトロンボパグ群の 3.9%（5/128 例）に、臨床的に重要な肝機能検査値異常が認められた。曝露期間で補正した発現率（被験者ー年あたり）は 0.069 であった。主な事象は、ALT 増加［4 例（3.1%）］及び AST 増加［3 例（2.3%）］であった。その他の事象は全て 1 例のみで発現し、その内訳は GGT 増加及び肝酵素上昇であった（表 2.7.4-42）。安全性シグナルは特定されなかった。これら 5 例のうち、3 例は第 2 相試験（1 例が CL-003 試験、2 例が CL-004 試験）、残りの 2 例は第 3 相試験（302 試験）で認められた。これらの発現時期は、26 週超が 1 例、12 週超 26 週以下が 2 例、4 週超 12 週以下が 1 例、1 週超 4 週以下が 1 例であった（ISS-ITP Table 20.4.15.3）。

臨床的に重要な肝機能検査値異常を発現した 5 例は全て無症状で回復しており、5 例中 4 例はこれらの事象の発現中アバトロンボパグの現用量を継続した。1 例はアバトロンボパグの投与を一時中断し、その後同用量で再開したことから、アバトロンボパグの投与がこれらの事象の原因ではないことが示唆された。これらの肝酵素上昇は、ビリルビンやアルカリホスファターゼの上昇を伴わなかった。Group 4 で、アバトロンボパグによる肝毒性の明確なシグナルは特定されなかった。肝検査所見の詳細を 2.7.4.4.5.3.1 項に記載する。

2.7.4.4.4.4　投与中止に至った有害事象－Group 4

Group 4 で、治験薬の投与中止に至った有害事象（SOC 別、PT 別）を表 2.7.4-44 に、投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象を ISS-ITP Table 20.4.8.3a に示した。

全体の発現割合

エルトロンボパグ群及びプラセボ群［各 9.1%（1/11 例）及び 0%）と比較して、アバトロンボパグ群［13.3%（17/128 例)］では治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった（ISS -ITP Table 20.4.7.3a)。これは、プラセボ群及びエルトロンボパグ群の方が、投与中止までの期間が短かったためと考えられる（表 2.7.4-32)。

アバトロンボパグ群で、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合が最も高かった SOC は、「臨床検査」及び「神経系障害」［各 3.9%（5/128 例)］であり、次いで「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」［各 1.6%（2/128 例)］であった（表 2.7.4-44)。その他の SOC では、治験薬の投与中止に至った有害事象は各 0.8%（1/128 例）にとどまった。アバトロンボパグ群で複数の被験者に認められ、治験薬の中止に至った有害事象の PT は血小板数増加［3.9%（5/128 例)］及び頭痛［1.6%（2/128 例)］のみであった。

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

エルトロンボパグ群及びプラセボ群で、治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の報告はなかった。アバトロンボパグ群では、3.9%（5/128 例）に治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象が認められた（ISS-ITP Table 20.4.8.3a)。治験薬の投与中止に至った治験薬との因果関係ありと判断された重篤な有害事象の SOC は、「神経系障害」［3.1%（4/128 例)］、「血液およびリンパ系障害」及び「心臓障害」［各 0.8%（1/128 例)］であった。これらは全て 1 例でのみ発現したもので、その内訳は白血球増加症、心筋梗塞、脳血管発作、浮動性めまい、頭痛及び一過性脳虚血発作であった。

曝露期間で補正した発現率：

投与中止に至った有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、エルトロンボパグ群（0.451）と比較して、アバトロンボパグ群（0.235）で低かった（表 2.7.4-44)。アバトロンボパグ群では、投与中止に至った有害事象の発現割合が高かった SOC である「臨床検査」、「神経系障害」、「血液およびリンパ系障害」及び「胃腸障害」の有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、それぞれ 0.069、0.069、0.028 及び 0.028 であった。2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象の PT は血小板数増加及び頭痛のみであり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）はそれぞれ 0.069 及び 0.028 であった。

エルトロンボパグ群で投与中止に至った有害事象は不快感のみであり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は 0.451 であった。

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

表 2.7.4-44　Group 4：治験薬の投与中止に至った有害事象（器官別大分類及び基本語別）－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
Subjects with any TEAE	0	1 (9.1)	17 (13.3)	0	0.451	0.235
血液およびリンパ系障害	0	0	2 (1.6)	0	0	0.028
出血性素因	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
白血球増加症	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
心臓障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
心筋梗塞	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
胃腸障害	0	0	2 (1.6)	0	0	0.028
びらん性十二指腸炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
出血性胃炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
悪心	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
嘔吐	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (9.1)	1 (0.8)	0	0.451	0.014
不快感	0	1 (9.1)	0	0	0.451	0
多発性漿膜炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
感染症および寄生虫症	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
肺炎	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
挫傷	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
臨床検査	0	0	5 (3.9)	0	0	0.069
血小板数増加	0	0	5 (3.9)	0	0	0.069
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
筋骨格系胸痛	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
慢性骨髄単球性白血病	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
神経系障害	0	0	5 (3.9)	0	0	0.069
脳血管発作	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
浮動性めまい	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
頭部不快感	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
頭痛	0	0	2 (1.6)	0	0	0.028
一過性脳虚血発作	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
精神障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
不眠症	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
点状出血	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Overall Incidence Rate n (%)			Exposure-Adjusted Incidence Rate*		
	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]	PBO (N=22)	ELT (N=11)	AVA (N=128) [a]
血管障害	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014
骨盤静脈血栓症	0	0	1 (0.8)	0	0	0.014

*Exposure-adjusted incidence rate per subject-year.
A TEAE was defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug.
Subjects with 2 or more AEs with the same SOC (or with the same PT) were counted only once for that SOC (or PT).
MedDRA Version 19.1.
AE = adverse event, AVA = avatrombopag, ELT = eltrombopag, MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, PBO = placebo, PT = preferred term, SOC=system organ class, TEAE = treatment-emergent adverse event.
a: N denotes all subjects in the Core Study and open-label Extension Phases who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.4.7.3a.

2.7.4.4.4.5 被験者の叙述

305 試験、CL-003 試験及び CL-004 試験で認められた重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び中止に至った有害事象が報告された被験者の叙述は、305 試験 CSR、CL-003 試験 CSR 及び CL-004 試験 CSR に示した。

2.7.4.4.5 臨床検査値の評価－Group 4

2.7.4.4.5.1 血小板数－Group 4

慢性 ITP 患者を対象とした Group 4 の 4 試験でのアバトロンボパグ投与の有効性の目標は、血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下の範囲内に維持するために、血小板数の反応に基づいて投与量を漸増又は漸減しながら、血小板数を増加させ、それを 6 ヵ月間維持することであった。第 3 相の 302 試験のアバトロンボパグの血小板数に対する効果に関する主要な有効性データは、2.7.3.2.2.2 項に示した。

Group 4 のベースライン時の平均血小板数はアバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で同程度であったが（それぞれ 18.3×10^9/L 及び 18.2×10^9/L）、プラセボ群のベースライン時の平均血小板数は低かった（15.0×10^9/L）。投与終了までの平均血小板数は、エルトロンボパグ群（44.0×10^9/L）又はプラセボ群（14.1×10^9/L）と比較して、アバトロンボパグ群で高かった（102.3×10^9/L）（ISS Table 20.5.4.3.1）。

血小板数の経時的変化は有効性評価項目として評価され、302 試験については図 2.7.3-12 及び 302 試験 CSR Table 14.2.3.6 に、305 試験については図 2.7.3-14 及び 305 試験 CSR Table 14.2.2.1 に、CL-003 試験については図 2.7.3-17 及び CL-003 試験 CSR Table 14.2.2.1.1 に、CL-004 試験については図 2.7.3-23 及び CL-004 試験 CSR Table 14.2.3.2 に概要を示した。

2.7.4.4.5.2 血液学的検査－Group 4

全ての血液学的検査パラメータの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で類似していた（ISS Table 20.5.1.3.1）。全体として、ベースラインか

らベースライン後の最高値及び最低値への推移は正常であった（ISS Table 20.5.1.3.2.1 及び Table 20.5.1.3.2.2）。

血小板数を除く血液学的検査パラメータ（ISS Table 20.5.1.3.3）に著しい異常値が報告された被験者は Group 4 の全投与群で認められた。アバトロンボパグ群［9.5%（12/126 例）］では、プラセボ群［4.5%（1/22 例）］及びエルトロンボパグ群（0%）と比較して、著しいヘモグロビン低値が高頻度で認められた。また、著しい好中球数低値が認められた被験者及び白血球数低値が認められた被験者の割合は、エルトロンボパグ群［各 9.1%（1/11 例）］と比較して、アバトロンボパグ群［各 2.4%（3/126 例）］及びプラセボ群［各 4.5%（1/22 例）］で低かった。Group 4 では、治験薬投与下で認められた血液学的検査の著しい異常値に、用量との相関性は認められなかった。

2.7.4.4.5.3　血液生化学的検査－Group 4

Group 4 では、血液生化学的検査パラメータの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で類似していた（ISS Table 20.5.2.3.1）。全体として、ベースラインからベースライン後の最高値及び最低値への推移は正常であった（ISS Table 20.5.2.3.2.1 及び Table 20.5.2.3.2.2）。

Group 4 で血液生化学的検査パラメータの著しい異常値を示した被験者の割合は、いずれの投与群でも 10%未満であった（ISS Table 20.5.1.3.3）。アバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群では、プラセボ群（0%）と比較して、著しいグルコース低値及びグルコース高値が報告された被験者の割合が高かった［アバトロンボパグ群 5.5%（7/127 例）、エルトロンボパグ群 7.9%（10/127 例）］。さらに、アバトロンボパグ群［5.5%（7/127 例）］では、プラセボ群（0%）と比較して、著しいトリグリセリド高値が報告された被験者の割合が高かった。Group 4 では、治験薬投与下で認められた血液生化学的検査の著しい異常値に用量との相関性は認められなかった。

2.7.4.4.5.3.1　肝機能検査－Group 4

臨床的に重要な肝機能検査値異常を注目すべき有害事象と定義した（2.7.4.4.4.3 項）。アバトロンボパグ群で、注目すべき有害事象に該当する ALT 増加が認められた被験者は 4/128 例（3.1%）、AST 増加が認められた被験者は 3/128 例（2.3%）であった。その他の臨床的に重要な肝機能検査値異常は、いずれの異常も 1 例のみの発現であった（2.7.4.4.4.3.7 項）。

全体として、いずれの投与群でも、被験者の大部分では、全ての肝機能検査でベースラインから高 Grade 又は低 Grade の異常値への変化は認められなかった。Group 4 の被験者の大部分で、ベースライン後の数値は正常であった（表 2.7.4-45）。アバトロンボパグ群では、ベースライン後に認められた高 Grade への変化の多くは Grade 0 から 1 であった（ALT：19.7%、AST：16.7%、ビリルビン：2.4%）。その他の肝機能検査では、ALT の Grade 0 から 2 への変化が 2 例に認められたことを除き、高 Grade への変化はいずれもアバトロンボパグ群の 1 例のみに認められた。いずれの肝機能検査でも Grade 4 への変化は認められなかった。

ベースラインからの変化が被験者の 10%超で認められた臨床検査項目は、ALT、AST 及び GGT であった。ALT が Grade 0 から 1 へ変化した被験者の割合は、プラセボ群［4.5%（1/22 例）］及びエルトロンボパグ群［9.1%（1/11 例）］と比較して、アバトロンボパグ群［19.7%（25/128 例）］で高かった。同様に、AST が Grade 0 から 1 へ変化した被験者の割合は、プラセボ群［4.5%（1/22 例）］及びエルトロンボパグ群（0 例）と比較して、アバトロンボパグ群［16.7%（21/128 例）］で高かった。全体として、慢性 ITP 患者に対するアバトロンボパグの投与で、肝毒性に関する重要な安全性シグナルは特定されなかった。

表 2.7.4-45 Group 4：肝機能検査におけるベースラインの CTCAE の Grade からベースライン後の CTCAE の最悪 Grade へのシフトテーブルー安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Laboratory Test	PBO (N=22) n (%)	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=128)[a] n (%)
Alanine Aminotransferase (U/L)			
Shift to Higher Grade			
Grade 0 to Grade 1	1 (4.5)	1 (9.1)	25 (19.7)
Grade 0 to Grade 2	0	0	2 (1.6)
Grade 0 to Grade 3	0	0	1 (0.8)
Grade 1 to Grade 2	1 (4.5)	0	1 (0.8)
Shift to Lower Grade			
Grade 1 to Grade 0	1 (4.5)	1 (9.1)	3 (2.4)
Albumin (g/L)			
Shift to Higher Grade			
Grade 0 to Grade 1	0	0	2 (1.6)
Grade 1 to Grade 2	0	0	1 (0.8)
Shift to Lower Grade			
Grade 1 to Grade 0	1 (4.5)	0	0
Alkaline Phosphatase (U/L)			
Shift to Higher Grade			
Grade 0 to Grade 1	2 (9.1)	0	12 (9.4)
Shift to Lower Grade			
Grade 1 to Grade 0	0	0	1 (0.8)
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
Shift to Higher Grade			
Grade 0 to Grade 1	1 (4.5)	0	21 (16.7)
Grade 0 to Grade 2	0	0	1 (0.8)
Grade 0 to Grade 3	0	0	1 (0.8)
Grade 1 to Grade 2	1 (4.5)	0	1 (0.8)
Shift to Lower Grade			
Grade 1 to Grade 0	0	0	1 (0.8)
Bilirubin (umol/L)			
Shift to Higher Grade			
Grade 0 to Grade 1	0	3 (27.3)	3 (2.4)
Grade 1 to Grade 2	1 (4.5)	0	0
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
Shift to Higher Grade			

Laboratory Test	PBO (N=22) n (%)	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=128)[a] n (%)
Grade 0 to Grade 1	0	0	9 (14.3)
Grade 0 to Grade 2	0	0	1 (1.6)
Grade 1 to Grade 2	0	0	1 (1.6)
Grade 2 to Grade 3	0	0	1 (1.6)
Shift to Lower Grade			
Grade 1 to Grade 0	1 (20.0)	0	0

Laboratory tests were graded using CTCAE version 4.03 per ISS SAP.
Percentages are based on the number of subjects with non-missing Baseline and post-Baseline data.
CTCAE = common terminology criteria for adverse events, ITP = immune thrombocytopenia, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group.
a: N denotes all subjects in the Core Study and Open-label Extension Phase who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.5.1.3.4a.

全ての投与群を通じて、ベースライン後の肝機能検査値異常はほとんど認められなかった（表 2.7.4-46）。2 例以上で報告されたベースライン後の肝機能検査値異常は、基準値上限の 3 倍以上の ALT 及び AST［アバトロンボパグ群 2.3%（3/128 例）、プラセボ群 4.5%（1/22 例）］、基準値上限の 3 倍以上の ALT［アバトロンボパグ群 3.1%（4/128 例）、プラセボ群 4.5%（1/22 例）］及び基準値上限の 3 倍以上の AST［アバトロンボパグ群 2.3%（3/128 例）、プラセボ群 4.5%（1/22 例）］のみであった。エルトロンボパグ群のベースライン後の肝検査値異常は、基準値上限の 1.5 倍超のアルカリホスファターゼ［9.1%（1/11 例）］のみであった。エルトロンボパグ群では、基準値上限の 3 倍以上のアミノトランスフェラーゼ及び基準値上限の 1.5 倍超の総ビリルビンは報告されなかった。アバトロンボパグ群で、肝毒性に関する重要な安全性シグナルは特定されなかった。

表 2.7.4-46 Group 4：ベースライン後の肝機能検査異常－安全性解析対象集団（CL-003 試験、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験）

Laboratory Criteria	Placebo (N=22) n (%)	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=128)[a] n (%)
≥5×ULN ALT and AST	0	0	1 (0.8)
≥3×ULN ALT and AST	1 (4.5)	0	3 (2.3)
≥5×ULN ALT	0	0	1 (0.8)
≥3×ULN ALT	1 (4.5)	0	4 (3.1)
≥5×ULN AST	0	0	1 (0.8)
≥3×ULN AST	1 (4.5)	0	3 (2.3)
>2.0×ULN total bilirubin	0	0	1 (0.8)
>1.5×ULN total bilirubin	1 (4.5)	0	1 (0.8)
>1.5×ULN alkaline phosphatase	0	1 (9.1)	1 (0.8)

Only nonzero rows are included in this table.
ALT = alanine aminotransferase, AST = aspartate aminotransferase, ITP = immune thrombocytopenia, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, ULN = upper level of normal.
a: N denotes all subjects in the Core Study and Extension Phase who received avatrombopag.
Source: ISS-ITP Table 20.5.1.3.5a.

2.7.4.4.5.4　尿検査－Group 4

Group 4 での尿検査パラメータの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で類似していた（ISS Table 20.5.3.3.1）。全体として、いずれの投与群でも、被験者の大部分で、ベースラインからベースライン後の最高値及び最低値までの推移はいずれの来院時点でも正常であった（ISS Table 20.5.3.3.2.1、Table 20.5.3.3.2.2）。

2.7.4.4.5.5　胃バイオマーカー－Group 4

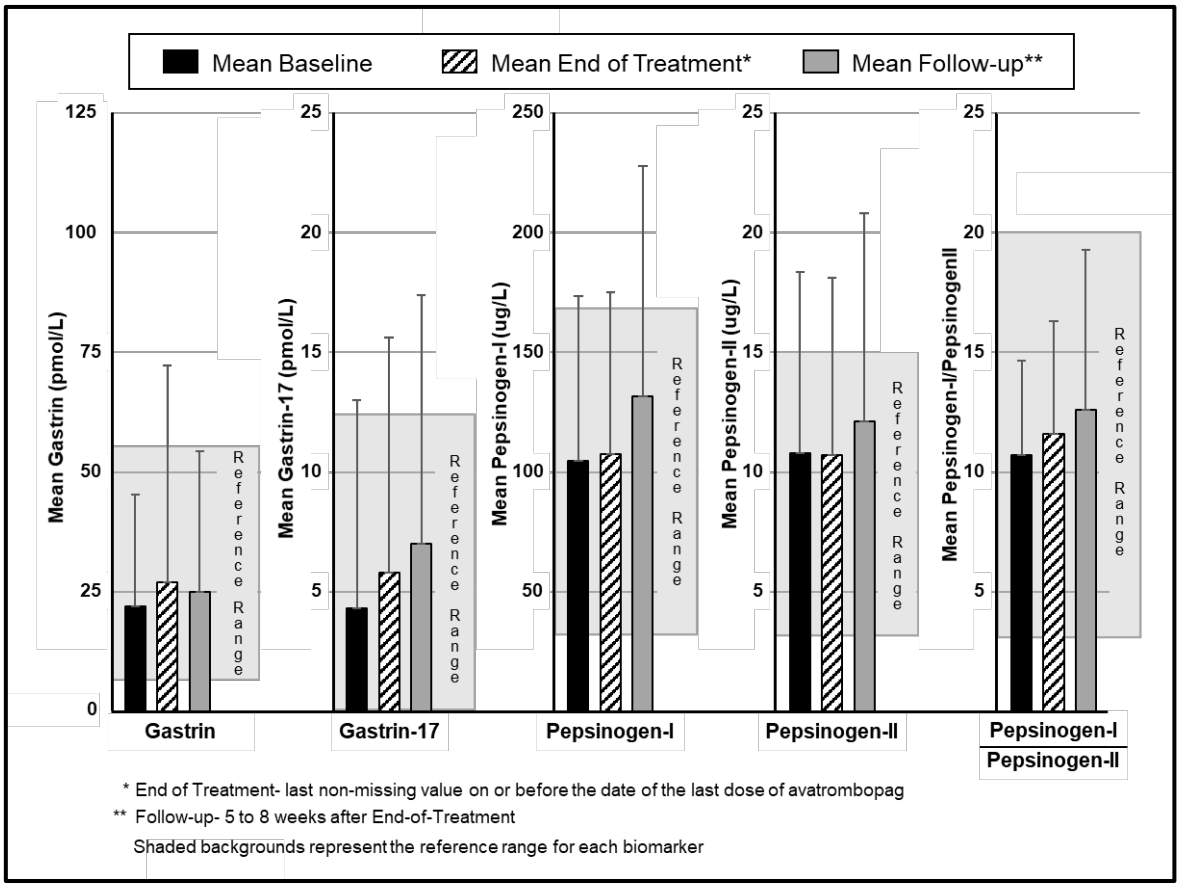
302 試験及び 305 試験では、非臨床の反復投与毒性試験で確認された可逆的な胃の組織学的変化（胃萎縮イベント）に基づき胃毒性の可能性を評価することを目的として、胃バイオマーカーのパネル（2.7.4.1.7.8.2 項）を評価した。これらのバイオマーカーは、胃酸分泌の減少及び血清ガストリン値の代償的上昇と関連していた。血清ガストリン値に加え、さらに胃の安全性を検討するために空腹時ガストリン-17、PG-I 及び PG-II も評価した。

Group 4 での胃バイオマーカーの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で類似していた（表 2.7.4-47）。アバトロンボパグ群では、ベースラインから Week 26（投与終了）までの空腹時ガストリン又は空腹時ガストリン-17 の平均値に重要な変化は認められなかった。また、アバトロンボパグ群では、PG-I、PG-II 及び PG-I/-II の比に臨床的に意味のある平均値の変化はいずれも認められなかった。全体として、いずれの投与群でも、被験者の大部分で、ベースライン後の最高値及び最低値にベースラインからの変化は認められなかった（ISS Table 20.5.5.3.2.1、Table 20.5.5.3.2.2）。アバトロンボパグ群で、ガストリン-17 のベースラインが低値であった被験者は、ベースライン後の最低値も低値であった［34.4%（22/128 例）］。

治験実施計画書に規定された胃の内視鏡評価又は被験者中止の基準（空腹時ガストリン-17 値が基準値上限の 5 倍超）を満たした被験者はいなかった。ただし、302 試験の試験中に 2 例が別の理由で内視鏡検査を受けた（上部消化管出血 1 例、ヘリコバクター・ピロリ感染歴 1 例）。

評価した全ての胃バイオマーカーで、ベースラインからの変化量に胃の安全性シグナルを示唆する傾向は認められなかった（図 2.7.4-1）。これらのデータは、アバトロンボパグを 1 日用量 5～40 mg で長期投与しても、胃毒性を示唆するバイオマーカーの上昇は認められず、臨床推奨用量での全身曝露量が、非臨床の反復投与毒性試験で観察された所見の全身曝露量を大きく下回っていることを裏付けている。

図 2.7.4-1　投与期間及び追跡調査期間のアバトロンボパグ群での胃バイオマーカー値の概要（302 試験及び 305 試験）



Source:　ISS Table 20.5.5.3.1.

表 2.7.4-47　胃バイオマーカーのベースラインの平均値並びに投与終了時及び追跡調査来院時のベースラインからの平均変化量の概要（302 試験及び 305 試験）

Laboratory Test (unit) [ref. range] Visit Statistic	**Placebo**	**Eltrombopag**	**Avatrombopag**
Gastrin (pmol/L) [6.25 to 55.32 pmol/L]			
Baseline (n)	17	11	63
Mean (SD)	26.2 (39.54)	16.9 (11.50)	21.9 (23.46)
End of Treatment (n)	7	5	56
Mean Change from Baseline (SD)	-13.7 (34.36)	-2.9 (8.55)	4.9 (37.61)
Follow-up (n)	1	3	40
Mean Change from Baseline (SD)	0.0 (-)	-0.3 (2.00)	3.7 (34.82)
Gastrin-17 (pmol/L) [1 to 10 pmol/L]			
Baseline (n)	17	11	64
Mean (SD)	6.1 (15.01)	3.5 (4.96)	4.3 (8.72)
End of Treatment (n)	7	5	58
Mean Change from Baseline (SD)	-6.7 (17.34)	0.1 (1.95)	1.4 (8.25)
Follow-up (n)	1	3	42

Laboratory Test (unit) [ref. range] Visit Statistic	Placebo	Eltrombopag	Avatrombopag
Mean Change from Baseline (SD)	0.0 (-)	-0.4 (1.20)	2.7 (13.20)
Pepsinogen-I (µg/L) [30 to 165 µg/L]			
Baseline (n)	17	11	63
Mean (SD)	96.9 (71.90)	112.0 (84.28)	104.7 (68.64)
End of Treatment (n)	7	5	57
Mean Change from Baseline (SD)	-30.9 (93.40)	1.8 (29.44)	1.6 (62.84)
Follow-up (n)	1	3	42
Mean Change from Baseline (SD)	-6.0 (-)	7.3 (16.77)	23.3 (91.47)
Pepsinogen-II (µg/L) [3 to 15 µg/L]			
Baseline (n)	17	11	62
Mean (SD)	8.5 (3.76)	10.8 (11.89)	10.8 (7.54)
End of Treatment (n)	7	5	56
Mean Change from Baseline (SD)	-0.9 (4.60)	1.0 (2.74)	-0.2 (4.91)
Follow-up (n)	1	3	41
Mean Change from Baseline (SD)	1.0 (-)	-0.3 (1.15)	1.7 (7.43)
Pepsinogen-I/Pepsinogen-II [3 to 20]			
Baseline (n)	17	11	62
Mean (SD)	11.6 (4.47)	11.9 (3.45)	10.7 (3.96)
End of Treatment (n)	7	5	56
Mean Change from Baseline (SD)	-1.7 (4.96)	-2.4 (5.32)	0.7 (3.79)
Follow-up (n)	1	2	41
Mean Change from Baseline (SD)	-6.0 (-)	3.0 (2.83)	1.2 (4.23)

ITP = immune thrombocytopenia, N = total number of subjects in the sample group, n = number of subjects in individual group, SD = standard deviation.
Source: ISS Table 20.5.5.3.1.

2.7.4.4.6 安全性に関連するバイタルサイン、身体所見及びその他の観察事項－Group 4

2.7.4.4.6.1 バイタルサイン－Group 4

バイタルサインの検査パラメータの平均値の経時的変化は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で概ね類似していた（ISS Table 20.6.1.3）。

2.7.4.4.6.2 心電図－Group 4

心電図検査値の平均値及びベースラインからの平均変化量は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群で概ね類似していた（ISS Table 20.6.2.3.1）。ベースラインで心電図異常が認められた被験者の割合は、アバトロンボパグ群（17.5%）、エルトロンボパグ群（20.0%）及びプラセボ群（19.0%）で概ね同程度であった（ISS Table 20.6.2.3.2）。投与終了時に心電図異常が認められた被験者の割合は、アバトロンボパグ群［27.1%（13/48 例）］はプラセボ群［38.1%（8/21 例）］より低かった。エルトロンボパグ群では、投与終了時に心電図異常が認められた被験者はいなかった。いずれの投与群でも、追跡調査期間に心電図異常が認められた被験者はいなかった。

全ての投与群で、ベースライン後の Bazett 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcB）又は Fridericia 補正式を用いて心拍数で補正した QT 間隔（QTcF）の異常値（450 msec 以上）が認められた（ISS Table 20.6.2.3.3）。さらに、QTcB の顕著な異常値（500 msec 以上）がアバトロンボパグ群の 1.0%（1/105 例）に認められたが、エルトロンボパグ群及びプラセボ群にはいなかった。いずれの投与群でも、ベースライン後に QTcF の顕著な異常値（500 msec 以上）が認められた被験者はいなかった。

2.7.4.4.7　結論－Group 4

海外 4 試験を統合した Group 4 の統合安全性データには、対象集団である少なくとも 1 種類の他の ITP 治療が無効であった慢性 ITP 患者を対象とした、第 3 相の 2 試験（302 試験及び 305 試験）及び第 2 相の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）のデータを含めた。Group 4 には、少なくとも 1 回の治験薬投与を受け、投与後安全性評価を受けた、ランダム割付けされた被験者 161 例（アバトロンボパグ群 128 例、プラセボ群 22 例、エルトロンボパグ群 11 例）の安全性解析対象集団が含まれた。統合安全性データの解析結果は、アバトロンボパグ群、エルトロンボパグ群及びプラセボ群の各投与群での安全性プロファイルを示した。さらに、治療期間中に血小板数を目標とする範囲内に維持するために、アバトロンボパグの開始用量を 20 mg とした後、被験者ごとに調節（1 日 5～40 mg）した試験のデータも含まれる。

人口統計学的及び他の基準値の特性、曝露量

Group 4 の人口統計学的及び他の基準値の特性は、投与群間で概ね均衡がとれていた。全体の平均年齢は 48.9 歳で、大部分の被験者が 65 歳未満（78.7%）であった。Group 4 全体では、女性（62.5%）の割合が高く、大部分の被験者が白人（83.1%）で、被験者の過半数（58.8%）が北米からの参加であった。被験者の過半数（65.4%）がベースライン時に ITP の治療薬を併用しており、脾臓摘出術の既往を有する被験者の割合は 32.4%であった。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（18.3×10^9/L）とエルトロンボパグ群（18.2×10^9/L）で同程度であり、プラセボ群（15.0×10^9/L）ではわずかに低かった。

曝露期間の中央値はアバトロンボパグ群で顕著に長く（プラセボ群の 5.0 倍、エルトロンボパグ群の 4.3 倍）、アバトロンボパグ群の過半数（63.3%）は 180 日以上投与を受けていた。曝露期間の平均値（標準偏差）は 206.4（135.57）日であり、最大曝露期間は 834 日（2.3 年）であった。アバトロンボパグの累積投与量は 5～29380 mg であり、アバトロンボパグ群の治験期間中の平均累積投与量は 4252.0 mg であった。被験者の 46.9%は累積投与量が 420 mg 超～3640 mg 以下であった。アバトロンボパグ群の平均 1 日用量（標準偏差）は 17.7（10.68）mg であった。

有害事象

全体として、Group 4 での有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（97.7%）及びエルトロンボパグ群（100%）で同程度であり、プラセボ群では低かった（63.6%）。しかし、曝露期

間で補正した発現率は、プラセボ群（4.233）及びエルトロンボパグ群（4.966）と比較して、アバトロンボパグ群（1.728）で低かった。

曝露期間で補正した有害事象の発現率（被験者－年あたり）は、アバトロンボパグ群で、プラセボ群及びエルトロンボパグ群と比較して、全ての SOC で低い又は同程度であった。特に発現割合の高かった有害事象は、アバトロンボパグ群とエルトロンボパグ群のいずれでも、頭痛（それぞれ 30.5%及び 27.3%）及び疲労（それぞれ 28.1%及び 45.5%）であった。アバトロンボパグ群の 15%超に発現したその他の有害事象は、挫傷（アバトロンボパグ群 25.8%、エルトロンボパグ群 18.2%）及び鼻出血（アバトロンボパグ群 18.8%、エルトロンボパグ群 18.2%）のみであった。同様に、プラセボ群で最も多く認められた有害事象は挫傷及び鼻出血（各 18.2%）であった。全体として、投与群間を通じて、個々の有害事象について、安全性シグナルを示唆するような一貫した発現パターンは特定されず、アバトロンボパグの忍容性は良好であった。

いずれの投与群でも、有害事象の重症度の多くは軽度から中等度であった。アバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は同程度であった（それぞれ 35.2%及び 27.3%）。プラセボ群では Grade 3 以上の有害事象は報告されなかった。同様に、Grade 3 又は 4 の有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、エルトロンボパグ群（1.354）と比較してアバトロンボパグ群（0.622）で低く、プラセボ群（0）ではさらに低かった。Group 4 での個々の Grade 3 又は 4 の有害事象の多くは、それぞれ 1 例の被験者でのみ発現した事象であった。血小板数の変化（血小板減少症 10.2%、血小板数増加 5.5%及び血小板数減少 3.9%）以外に、アバトロンボパグ群で 2 例超の被験者に報告された Grade 3 又は 4 の有害事象は嘔吐（2.3%）のみであった。これらの Grade 3 又は 4 の有害事象は、プラセボ群又はエルトロンボパグ群のいずれでも報告されなかったが、これは曝露期間が短かったためと考えられる。全体として、Group 4 での Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は低く、Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合に関する 3 群間の差は、安全性シグナルを示唆するものではなかった。

Group 4 の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で同程度（それぞれ 66.4%及び 72.7%）であったが、プラセボ群の方が低かった（18.2%）。これについても、曝露期間が短かったためと考えられる。治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、アバトロンボパグ群（1.175）及びプラセボ群（1.209）で同程度であり、エルトロンボパグ群（3.612）より低かった。アバトロンボパグ群で 10%超の被験者に認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、頭痛（20.3%）及び疲労（12.5%）の 2 事象のみであった。エルトロンボパグ群で最も多く認められた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、疲労、浮動性めまい及び下痢（各 18.2%）であり、プラセボ群で最もよくみられた治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は疲労及び頭痛（各 9.1%）であった。

重篤な有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（25.0%）がエルトロンボパグ群（0%）及びプラセボ群（4.5%）より高かった。この差についても、アバトロンボパグ群の曝露期間が

長かったことによる観察バイアスであると考えられる。曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、アバトロンボパグ群（0.442）及びプラセボ群（0.302）で同程度であった。アバトロンボパグ群で発現割合の高かった重篤な有害事象は主として原疾患に関連する事象であり、血小板減少症（6.3%）、嘔吐（3.1%）及び血小板数減少（2.3%）が含まれた。留意すべき点として、これらの事象の他に、アバトロンボパグ群で 2 例超の被験者に報告された重篤な有害事象はなかった。エルトロンボパグ群では重篤な有害事象の発現はなく、プラセボ群で認められた唯一の重篤な有害事象は免疫性血小板減少性紫斑病［4.5%（1/22 例）］であった。Group 4 では、いずれの試験でも死亡は認められなかった。全体として、重篤な有害事象の統合解析でアバトロンボパグの安全性シグナルは特定されなかった。

Group 4 のアバトロンボパグ群では、エルトロンボパグ群（9.1%）又はプラセボ群（0%）と比較して、治験薬の中止に至った有害事象が報告された割合が高かった（13.3%）。これは、アバトロンボパグ群の曝露期間が長かったことによると考えられる。曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、エルトロンボパグ群（0.451）と比較して、アバトロンボパグ群（0.235）の方が低かった。治験薬の投与中止に至った有害事象の種類に特定のパターンは認められなかった。アバトロンボパグ群で複数の被験者に報告された投与中止に至った有害事象は、血小板数増加（3.9%）及び頭痛（1.6%）のみであった。これらの事象の曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は、それぞれ 0.069 及び 0.028 であった。エルトロンボパグ群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は不快感（9.1%）のみであり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は 0.451 であった。全体として、アバトロンボパグの忍容性は良好であり、治験薬の中止に至った有害事象の発現率は低かった。

臨床検査値の評価

臨床検査値の評価では、投与終了時の血小板数の平均値が、アバトロンボパグ群（102.3×10^9/L）でエルトロンボパグ群（44.0×10^9/L）より高いことが示された。プラセボ群では、血小板数の平均値（14.1×10^9/L）はほぼ変化がなく、これは予期されたことであった。血小板数以外の血液学的検査パラメータの平均値の経時的な変化は 3 群で類似していた。Group 4 では、いずれの投与群でも血液学的検査パラメータに著しい異常値が報告されたが、これらの著しい異常値に特定のパターンは認められなかった。

血液生化学的検査パラメータの平均値の経時的な変化も 3 群で類似しており、全体として、Group 4 のベースラインからベースライン後の最高値及び最低値への変化に特定のパターンは認められず、著しい異常値が認められた被験者は 10%未満であった。さらに、肝機能検査値には重大な肝毒性を示唆する臨床的に意味のある変化は認められず、胃バイオマーカーにも変化は認められなかった。

Group 4 の血液学的検査パラメータ又は血液生化学的検査パラメータの著しい異常値に関して、投与群との相関は確認されず、全体として、予期されていた血小板数への影響以外に、臨床検査値に対するアバトロンボパグの臨床的に重要な影響は認められなかった。

注目すべき有害事象

第 3 相の 2 試験（302 試験及び 305 試験）で事前に定義され、第 2 相の 2 試験（CL-003 試験及び CL-004 試験）で後から特定された注目すべき有害事象の内訳は、血小板減少症の再発、血栓・塞栓イベント、出血イベント、胃萎縮イベント、新生物イベント、骨髄病理イベント及び臨床的に重要な肝機能検査値異常であった。

Group 4 では、プラセボ群での出血イベントを除いて、注目すべき有害事象は全てアバトロンボパグ群で発現しており、エルトロンボパグ群では注目すべき有害事象は報告されなかった。このことは、エルトロンボパグ群及びプラセボ群ではアバトロンボパグ群より曝露期間が短かったことに関連していると考えられる。いずれの投与群でも、骨髄病理イベント又は胃萎縮イベントは報告されなかった。アバトロンボパグ群での注目すべき有害事象の各カテゴリの発現割合は 3.9%～14.1%であり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）は 0.069～0.249 であった。主な注目すべき有害事象は出血イベント（14.1%）、血小板減少症の再発（8.6%）及び血栓・塞栓イベント（7.0%）であり、曝露期間で補正した発現率（被験者－年あたり）はそれぞれ 0.249、0.152 及び 0.124 であった。留意すべき点として、注目すべき有害事象の各事象は、ほとんどが 1 例のみの発現であった。

主な出血イベント（3%以上に発現）は、挫傷（3.9%）及び鼻出血（3.1%）が報告され、その他の事象は全て 3 例以下で発現した事象であった。出血イベントの注目すべき有害事象は、慢性 ITP 患者で予期される事象と一致しており、アバトロンボパグに安全性シグナルは特定されなかった。血小板減少症の再発はアバトロンボパグ群の 8.6%に報告され、被験者の大多数（90.9%）で発現時期が 26 週超であった（プラセボ群及びエルトロンボパグ群の曝露期間の中央値はそれぞれ 5.9 週及び 6.9 週）。血栓・塞栓イベントの注目すべき有害事象は全てアバトロンボパグ群で発現し、2 例（1.6%）で認められた脳血管発作を除き、いずれも各 1 例（0.8%）での発現であった。アバトロンボパグ群で血栓・塞栓イベントを発現した被験者のうち、3 例のみが Week 12 までの報告であった。血栓・塞栓イベントによる注目すべき有害事象で類似性のあるイベントタイプは認められず、アバトロンボパグによる安全性シグナルは特定されなかった。

臨床的に重要な肝機能検査値異常の注目すべき有害事象は、アバトロンボパグ群の 3.9%で報告され、最も多く認められた事象は ALT 増加（3.1%）、次いで AST 増加（2.3%）であり、いずれもビリルビンやアルカリホスファターゼの増加は伴わなかった。その他の事象は全て 1 例にのみ発現した。肝酵素上昇が 5 例に認められ、全て無症状で回復した。4 例は肝酵素上昇中もアバトロンボパグの用量変更なしで投与を継続し、5 例目はアバトロンボパグの投与を短期間中断したが同用量で再開した。これらのデータは、アバトロンボパグの投与による臨床的に重要な肝酵素の上昇を示唆するものではなく、アバトロンボパグによる肝毒性の明確なシグナルは特定されなかった。

TPO 受容体作動薬の長期投与を受けた ITP 患者で予期される事象である血小板減少症の再発を除き、注目すべき有害事象の各カテゴリで、アバトロンボパグの安全性シグナルは特定されなかった。

結論

全体として、アバトロンボパグの忍容性は良好であり、Group 4 で認められた有害事象は大部分のカテゴリで、アバトロンボパグ群及びエルトロンボパグ群で同程度であった。有害事象の発現割合の差は、エルトロンボパグ群及びプラセボ群の曝露期間が短かったことに起因すると考えられる。Group 4 の海外 4 試験では、アバトロンボパグの投与を受けている慢性 ITP 患者でのアバトロンボパグ投与による臨床的に重要な肝毒性を示唆するデータはなく、血栓・塞栓イベント又は出血イベントの発現割合の上昇を示唆するデータも認められなかった。

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下での安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

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

2.7.4.5.1.1　307 試験

307 試験では、年齢［65 歳未満（12 例）、65 歳以上（7 例）］、性別［男性（4 例）、女性（15 例）］、ベースライン時の血小板数［15×10^9/L 以下（8 例）、15×10^9/L 超（11 例）］、ベースライン時のクレアチニンクリアランス［30 以上 60 mL/min 未満（2 例）、60 以上 90 mL/min 未満（8 例）、90 mL/min 以上（9 例）］、脾臓摘出術の実施状況［あり（2 例）、なし（17 例）］及び併用する ITP 治療薬の有無［あり（9 例）、なし（10 例）］の部分集団別に、コア期に発現した有害事象を評価した（307 試験 CSR Table 14.3.1.2.1）。

年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満で 100%（12/12 例）、65 歳以上で 85.7%（6/7 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、65 歳未満で 16.7%（2/12 例）、65 歳以上で 14.3%（1/7 例）であった。重篤な有害事象が 65 歳未満の被験者の 3 例（25.0%）に発現したが、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

男女別の有害事象の発現割合は、男性で 100%（4/4 例）、女性で 93.3%（14/15 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、男性で 25.0%（1/4 例）、女性で 13.3%（2/15 例）であった。重篤な有害事象が女性被験者の 3 例（20.0%）に発現したが、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

ベースラインの血小板数別の有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 100%（8/8 例）、15×10^9/L 超の被験者で 90.9%（10/11 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 25.0%（2/8 例）、15×10^9/L 超の被験者で 9.1%（1/11 例）であった。重篤な有害事象が 15×10^9/L 以下の被験者の 1 例（12.5%）及び 15×10^9/L 超の被験者の 2 例（18.2%）に発現したが、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

併用する ITP 治療薬の有無別の有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 100%（9/9 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 90.0%（9/10 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 22.2%（2/9 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 10.0%（1/10 例）であった。重篤な有害事象が併用する ITP 治療薬ありの被験者の 1 例（11.1%）及び併用する ITP 治療薬なしの被験者の 2 例（20.0%）に発現したが、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

脾臓摘出術の実施状況別の有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 100%（2/2 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 94.1%（16/17 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 50.0%（1/2 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 11.8%（2/17 例）であった。重篤な有害事象が脾臓摘出術ありの被験者の 1 例（50.0%）及び脾臓摘出術なしの被験者の 2 例（11.8%）に発現したが、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

ベースライン時のクレアチニンクリアランス値別の有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 100%（2/2 例）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 100%（8/8 例）、90 mL/min 以上の被験者で 88.9%（8/9 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 0%、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 12.5%（1/8 例）、90 mL/min 以上の被験者で 22.2%（2/9 例）であった。重篤な有害事象が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者の 1 例（12.5%）及び 90 mL/min 以上の被験者の 2 例（22.2%）に発現したが、いずれもアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。

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

2.7.4.5.1.2　302 試験

302 試験でコア期にアバトロンボパグの投与を受けた被験者を対象に、年齢［65 歳未満（29 例）、65 歳以上（3 例）］、性別［男性（9 例）、女性（23 例）］、ベースライン時の血小板数［15×10^9/L 以下（18 例）、15×10^9/L 超（13 例）］、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（1 例）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満（4 例）、90 mL/min 以上（27 例）］、脾臓摘出術の実施状況［あり（11 例）、なし（21 例）］及び併用する ITP 治療

薬の有無［あり（15 例）、なし（17 例）］の部分集団別に追加解析を実施し、コア期に発現した有害事象を評価した。

年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者で 96.6%（28/29 例）、65 歳以上の被験者で 100%（3/3 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者で 62.1%（18/29 例）、65 歳以上の被験者で 66.7%（2/3 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者で 13.8%（4/29 例）、65 歳以上の被験者で 66.7%（2/3 例）であった。重篤な有害事象が 65 歳未満の被験者の 7 例（24.1%）及び 65 歳以上の被験者の 2 例（66.7%）に発現した。

男女別の有害事象の発現割合は、男性被験者で 88.9%（8/9 例）、女性被験者で 100%（23/23 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、男性被験者で 22.2%（2/9 例）、女性被験者で 78.3%（18/23 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、男性被験者で 0%、女性被験者で 26.1%（6/23 例）であった。重篤な有害事象が女性被験者の 9 例（39.1%）に発現した。

ベースラインの血小板数別の有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 100%（18/18 例）、15×10^9/L 超の被験者で 92.3%（12/13 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 55.6%（10/18 例）、15×10^9/L 超の被験者で 69.2%（9/13 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 22.2%（4/18 例）、15×10^9/L 超の被験者で 15.4%（2/13 例）であった。重篤な有害事象が 15×10^9/L 以下の被験者の 6 例（33.3%）及び 15×10^9/L 超の被験者の 3 例（23.1%）に発現した。

併用する ITP 治療薬の有無別の有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 93.3%（14/15 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 100%（17/17 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 53.3%（8/15 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 70.6%（12/17 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 33.3%（5/15 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 5.9%（1/17 例）であった。重篤な有害事象が併用する ITP 治療薬ありの被験者の 6 例（40.0%）及び併用する ITP 治療薬なしの被験者の 3 例（17.6%）に発現した。

脾臓摘出術の実施状況別の有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 100%（11/11 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 95.2%（20/21 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 54.5%（6/11 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 66.7%（14/21 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 18.2%（2/11 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 19.0%（4/21 例）であった。重篤な有害事象が脾臓摘出術ありの被験者の 3 例（27.3%）及び脾臓摘出術なしの被験者の 6 例（28.6%）に発現した。

ベースライン時のクレアチニンクリアランス値別の有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 100%（1/1 例）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 100%（4/4 例）、90 mL/min 以上の被験者で 96.3%（26/27 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 0%、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 75.0%（3/4 例）、90 mL/min 以上の被験者で 63.0%（17/27 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 0%、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 50.0%（2/4 例）、90 mL/min 以上の被験者で 14.8%（4/27 例）であった。重篤な有害事象が 60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者の 2 例（50.0%）及び 90 mL/min 以上の被験者の 7 例（25.9%）に発現した。

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

2.7.4.5.1.3　Group 4

Group 4 でアバトロンボパグの投与を受けた被験者を対象に、年齢［65 歳未満（100 例）、65 歳以上（28 例）］、性別［男性（47 例）、女性（81 例）］、ベースライン時の血小板数［15×10^9/L 以下（57 例）、15×10^9/L 超（71 例）］、ベースライン時のクレアチニンクリアランス［30 以上 60 mL/min 未満（11 例）、60 以上 90 mL/min 未満（30 例）、90 mL/min 以上（84 例）］、脾臓摘出術の実施状況［あり（44 例）、なし（84 例）］及び併用する ITP 治療薬の有無［あり（89 例）、なし（39 例）］の部分集団別に追加解析を実施し、有害事象を評価した。

年齢別の有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者で 97.0%（97/100 例）、65 歳以上の被験者で 100%（28/28 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者で 64.0%（64/100 例）、65 歳以上の被験者で 75.0%（21/28 例）であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、65 歳未満の被験者で 30.0%（30/100 例）、65 歳以上の被験者で 53.6%（15/28 例）であった。重篤な有害事象が 65 歳未満の被験者の 21 例（21.0%）及び 65 歳以上の被験者の 11 例（39.3%）に発現した。

男女別の有害事象の発現割合は、男性被験者で 95.7%（45/47 例）、女性被験者で 98.8%（80/81 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、男性被験者で 51.1%（24/47 例）、女性被験者で 75.3%（61/81 例）であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、男性被験者で 42.6%（20/47 例）、女性被験者で 30.9%（25/81 例）であった。重篤な有害事象が男性被験者の 12 例（25.5%）及び女性被験者の 20 例（24.7%）に発現した。

ベースラインの血小板数別の有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 94.7%（54/57 例）、15×10^9/L 超の被験者で 100%（71/71 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 59.6%（34/57 例）、15×10^9/L 超の被験者で 71.8%（51/71 例）であった。CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、15×10^9/L 以下の被験者で 38.6%（22/57 例）、15×10^9/L 超の被験者で 32.4%（23/71 例）であった。重篤な有害事象

が 15×10^9/L 以下の被験者の 17 例（29.8%）及び 15×10^9/L 超の被験者の 15 例（21.1%）に発現した。

併用する ITP 治療薬の有無別の有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 100%（89/89 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 92.3%（36/39 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 66.3%（59/89 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 66.7%（26/39 例）であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、併用する ITP 治療薬ありの被験者で 41.6%（37/89 例）、併用する ITP 治療薬なしの被験者で 20.5%（8/39 例）であった。重篤な有害事象が併用する ITP 治療薬ありの被験者の 20 例（22.5%）及び併用する ITP 治療薬なしの被験者の 12 例（30.8%）に発現した。

脾臓摘出術の実施状況別の有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 100%（44/44 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 96.4%（81/84 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 70.5%（31/44 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 64.3%（54/84 例）であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、脾臓摘出術ありの被験者で 40.9%（18/44 例）、脾臓摘出術なしの被験者で 32.1%（27/84 例）であった。重篤な有害事象が脾臓摘出術ありの被験者の 9 例（20.5%）及び脾臓摘出術なしの被験者の 23 例（27.4%）に発現した。

ベースライン時のクレアチニンクリアランス値別の有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 100%（11/11 例）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 100%（30/30 例）、90 mL/min 以上の被験者で 96.4%（81/84 例）であった。因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 63.6%（7/11 例）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 70.0%（21/30 例）、90 mL/min 以上の被験者で 65.5%（55/84 例）であった。CTCAE Grade 3 以上の有害事象の発現割合は、30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者で 18.2%（2/11 例）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者で 50.0%（15/30 例）、90 mL/min 以上の被験者で 32.1%（27/84 例）であった。重篤な有害事象が 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満の被験者の 3 例（27.3%）、60 mL/min 以上 90 mL/min 未満の被験者の 10 例（33.3%）及び 90 mL/min 以上の被験者の 18 例（21.4%）に発現した。

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

追加解析で実施した 302 試験及び Group 4 の有害事象の部分集団解析の結果は、それぞれ 302 試験 post-hoc additional analysis（5.3.5.1.3 項）及び ISS post-hoc additional analysis（5.3.5.3.1 項）に示した。

2.7.4.5.2　外因性要因

外因性要因に関する解析は実施しなかった。

2.7.4.5.3　薬物相互作用

アバトロンボパグは、チトクローム P450（CYP）3A4/5 及び CYP2C9 の両方に対する強い又は中程度の阻害薬、並びに誘導薬と臨床的に重要な相互作用を有する可能性が示されており、CYP3A4/5 の強い阻害薬及び CYP2C9 の中程度の阻害薬との相互作用も認められている。薬物相互作用の結果の詳細は、2.7.2.3.2.1 項を参照のこと。

2.7.4.5.4　非臨床試験の安全性データ

アバトロンボパグの毒性が、マウス、ラット、イヌ及びカニクイザルを用いた単回及び反復投与経口毒性試験において広く評価されている（マウスで 13 週間、ラットで 26 週間、イヌで 4 週間及びカニクイザルで 52 週間）。アバトロンボパグの遺伝毒性は *in vitro* 及び *in vivo* で評価された。がん原性試験は、マウス及びラットを用いて 2 年間実施された。ラットを用いて雄及び雌の受胎能に関する試験を実施することで生殖発生毒性が評価され、胚・胎児発生（EFD）毒性試験はラット及びウサギで、出生前及び出生後の発生試験はラットで、幼若動物試験はラットで実施された。また、アバトロンボパグによる皮膚及び眼への刺激の有無はウサギで、皮膚感作の有無はモルモットで、光毒症の有無は有色ラットで評価された。さらに、複数のメカニズム試験がマウス及びラットを用いて実施され、アバトロンボパグによる胃毒性が解明された。複数の局所刺激性試験及びラットを用いた胃毒性に関する 1 件のメカニズム試験を除いて、アバトロンボパグは、臨床で予定される投与経路である経口で投与された。これらの試験の結果は 2.7.4.1.3.1 項で要約されており、さらなる詳細については ISS Section 9 に記載されている。

要約すると、アバトロンボパグマレイン酸塩の忍容性は動物では概して良好であり、動物種全体で反復投与毒性により認められた、毒性の主な標的は胃であることが特定された。動物試験でアバトロンボパグマレイン酸塩は、遺伝毒性及び化合物に関連するがん原性を引き起こさず、繁殖行動、生殖能、EFD 及び出生後の発生にも影響しなかった。成体ラットで見られたのと同様の胃変化が、4 週又は 10 週の反復投与期間後に幼若ラットで認められた。アバトロンボパグは眼及び皮膚への刺激、皮膚感作、並びに光毒症を全く／ほとんど起こさなかった。非臨床の反復投与毒性試験で収集された、関連するトキシコキネティクスデータは、CLD の初回申請の CTD モジュール 2.4、表 2.4-3 に要約されている。

2.7.4.5.5　曝露-有効性／曝露-安全性の解析

307 試験及び海外 4 試験を対象とした母集団 PK/PD 解析の結果は、2.7.2.2.6 項を参照のこと。

なお、曝露と安全性との重要な関係が Group 4 の海外 4 試験で特定された（2.7.4.4 項）。これらの試験ではアバトロンボパグの 1 日用量は 2.5～40 mg、平均用量は 17.7 mg で、CL-004 試験、302 試験及び 305 試験では被験者ごとの血小板数の反応に基づく用量調節を治験実施計画

書で規定したとおり実施した（2.7.4.4.1.2 項）。アバトロンボパグ群の曝露期間はプラセボ群及びエルトロンボパグ群よりも顕著に長かったため、有害事象の曝露期間で補正した発現率も評価された（2.7.4.1.7.7.2 項）。これらの評価の結果、新たな毒性シグナルも予期せぬ安全性シグナルも特定されなかった。海外 4 試験で、アバトロンボパグ投与による臨床的に重大な肝毒性を示唆するデータも、アバトロンボパグの投与を受けた被験者で、血栓・塞栓イベント及び出血イベントの発現割合の上昇を示唆するデータもなかった。

2.7.4.5.6　妊娠中の影響

アバトロンボパグの妊婦への使用に関する臨床データはない。

妊娠ラットで胎盤移行性が確認されている。また、器官形成期のウサギ及びラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で胎児毒性が認められた（無毒性量でのウサギ及びラットの AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量の 35～53 倍）。器官形成期及び授乳期のラットを用いた生殖発生毒性試験において、臨床曝露量を超える曝露で出生児の生存率低下及び発育遅延が認められた（出生児における無毒性量での母動物及び出生児の AUC に基づく曝露量は、ヒトの曝露量のそれぞれ 14 及び 1 倍）。

2.7.4.5.7　離脱症状の影響及び過量投与

2.7.4.5.7.1　離脱症状及び反跳現象

アバトロンボパグで離脱症状の報告はない。本剤の投与中止による血小板減少症の反跳現象を示唆するデータはなく、アバトロンボパグ群での血栓・塞栓イベント及び出血イベントの発現割合の上昇を示唆するデータもない。

2.7.4.5.7.2　過量投与

アバトロンボパグで過量投与の報告はない。本剤の過量投与に対する特異的解毒薬はない。本剤は用量依存的に血小板数を増加させるため、過量投与時又はそれが疑われる場合は、血小板数を慎重に観察すること。

2.7.4.5.8　薬物乱用

アバトロンボパグの乱用に関する臨床データはない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

アバトロンボパグの自動車運転及び機械操作に対する影響はほとんどない。アバトロンボパグの精神機能の障害に関する臨床データはない。

2.7.4.5.10　日本人集団の解析

307 試験は日本人を対象とした試験であり、Group 4 に含まれる 4 試験は全て外国人を対象とした試験であった。本項では、日本人集団（307 試験）の安全性データを外国人集団（Group 4）の安全性データと比較して論ずる。

2.7.4.5.10.1　被験者の内訳

日本人集団（307 試験）の被験者の内訳は、2.7.4.2.1.1 項に示した。

2.7.4.5.10.2　人口統計学的特性及び他の基準値の特性

日本人集団（307 試験、コア期）及び外国人集団（Group 4、302 試験）の人口統計学的及び他の基準値の特性は、2.7.4.2.2 項、2.7.4.3.2 項及び 2.7.4.4.2 項に示した。

2.7.4.5.10.3　曝露状況

全体として、日本人集団（307 試験のコア期）のアバトロンボパグの曝露状況は、外国人集団（302 試験）の曝露状況と類似していた。

2.7.4.5.10.4　有害事象

日本人集団（307 試験のコア期）及び外国人集団（Group 4、302 試験）で報告された有害事象は、2.7.4.2.3 項、2.7.4.3.3 項及び 2.7.4.4.3 項に示した。

日本人集団（307 試験のコア期）で認められた有害事象、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は、外国人集団（Group 4、302 試験）と一貫していた。日本人集団に特有の安全性上の懸念は認められなかった。

2.7.4.6　市販後安全性データ

第 3 回定期的安全性最新報告（PSUR、報告期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の Executive summary を以下に示す。

本文書は Doptelet® (avatrombopag、アバトロンボパグ) の第 7 回 PSUR である。本 PSUR は、現地国の規制要件のみならず、The International Council for Harmonisation-E2C（R2）及び欧州連合（EU）の GVP Module VII guidelines に準拠した定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）のフォーマットで作成された。本 PSUR は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの 1 年間に世界中の情報源から得られた安全性情報を掲載している。

アバトロンボパグは低分子の c-Mpl 作動薬であり、*in vitro* 及び *in vivo* で TPO と同様の生物学的作用を発揮する。TPO は、造血幹細胞、巨核球系細胞及び血小板に発現している c-Mpl に結合し、c-Mpl を活性化することにより、巨核球及び血小板の産生に効果を発揮する。アバトロンボパグは、TPO 結合部位とは異なるレセプター上の部位に結合することにより、ヒト c-Mpl を活性化し、シグナル伝達を刺激して、内因性 TPO と同様の生物学的作用を発揮することが可能である。

アバトロンボパグ（Doptelet®）は、待機的な観血的手技を予定している CLD 患者が有する血小板減少症の治療を適応症として、2018 年 5 月 21 日に米国食品医薬品局（FDA）に最初に承認された。そして、この日が国際誕生日となった。引き続いて、これまでに受けた治療の効

果が不十分であった成人慢性 ITP 患者が有する血小板減少症の治療を適応症として、2019 年 6 月 26 日に FDA に承認された。

本 PSUR のデータ固定時点で、アバトロンボパグは CLD 及び ITP を対象に、アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、EU/欧州経済領域、英国、イスラエル、クウェート、ロシア、サウジアラビア、スイス、アラブ首長国連邦及び米国で市販されていた。中国及び日本では、CLD の治療薬として承認された。ブラジル、中国（ITP の治療薬として）、コロンビア及び韓国では、製造販売承認申請中であった。

アバトロンボパグは 20 mg フィルムコーティング錠として提供され、食物と一緒に服用することを推奨した。CLD 患者への推奨 1 日用量は、当該患者のベースラインの血小板数に基づいて決定し、40 mg（20 mg 錠を 2 錠）又は 60 mg（20 mg 錠を 3 錠）を 5 日間連続で服用することとした。大部分の ITP 患者では、開始用量を 1 日 20 mg で、1 日あたり 40 mg を超えないこととし、血小板数の反応に基づいて調節した。

本 PSUR の報告期間中、安全性上の理由による販売承認の取り消し、差し止め若しくは取り消し、販売承認更新の失敗、配布に関する制限、臨床試験の中止若しくは変更、推奨用量の変更、対象集団若しくは適応症の変更、剤型変更、並びに安全性上の緊急制限はいずれもなかった。

今回の報告期間中に、欧州医薬品庁（EMA）の通常のシグナル検出レビューにより、抗リン脂質抗体症候群（APS）のシグナルが検出された。本シグナルに対する Sobi 社の対応として、事象を明らかにするとともに、欧州製品概要 4.4 項を更新し、血栓・塞栓症の後天的リスク因子の例として APS を追記するという回答を 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に EMA に提出した。このことは、Revolade®（エルトロンボパグ）及び Nplate®（ロミプロスチム）と整合していた。全体的に、ベネフィットはリスクを依然として上回っているが、血栓・塞栓症のリスクが高い患者を注意深くモニタリングする必要がある。

安全性上の所見は企業中核データシート（CCDS）第 [redacted] 版の更新に反映され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日付の CCDS 第 [redacted] 版となり、APS を血栓・塞栓症の後天的リスク因子の例として追記した。CCDS はその後、編集上の更新を経て第 [redacted] 版となった。CCDS 第 [redacted] 版では、報告期間の最後の時点（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）での事実上の安全性参照情報（RSI）が掲載されている。

本 PSUR の報告期間中、臨床試験 2 試験（307 試験及び AVA-ITP-401 試験）が進行中で、AVA-PED-301 試験のコア期が完了した（継続期は依然進行中である）。また、前回の報告期間中に主要評価を完了した第 3 相試験（AVA-CIT-330 試験）で長期追跡調査が完了し、今回の報告期間中にそれらの情報を含む、更新された CSR の作成が完了した。

本 PSUR のデータ固定時点で、推計 1813 例の治験参加者がアバトロンボパグの臨床開発プログラムに登録され、アバトロンボパグ、プラセボ又は実薬対照薬の投与を受けた。完了した臨床試験では、合計 1441 例の治験参加者がアバトロンボパグの投与を受けた。その内訳は、健康被験者が 608 例、ITP、化学療法に伴う血小板減少症又は CLD を有する患者が 833 例で

あった。他の TPO 受容体作動薬から切り替えた患者を対象とした、進行中の第 4 相試験（AVA-ITP-401 試験）では、患者 60 例がアバトロンボパグの投与を受けた。慢性 ITP を有する日本人患者を対象とした、進行中の第 3 相非盲検試験（307 試験）では、患者 19 例がアバトロンボパグの投与を受けた。

本 PSUR の報告期間中、承認された全ての適応症の患者のマーケット環境での曝露量は、8793.8 患者ー年と推計された。アバトロンボパグの国際誕生日（2018 年 5 月 21 日）から本 PSUR のデータ固定時点（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで、承認された全ての適応症の患者のマーケット環境での累積曝露量は 19,133.3 患者ー年と推計された。

報告期間中に実施された EU の医薬品リスク管理計画書（Risk Management Plan）version [redacted]の安全性上の懸念の要約では、アバトロンボパグの重要なリスクとして、2 項目が特定された。

- 血栓イベント又は血栓・塞栓イベント
- 長期投与及び反復投与に関連する骨髄線維症

さらに、重要な潜在的リスクとして 2 項目が挙げられた。

- Child-Pugh class C の患者での肝機能の悪化
- 造血器腫瘍

小児患者を対象としたプラセボ対照試験の AVA-PED-301 試験では、持続性で慢性の ITP を有し、多くの前治療歴を持つ小児及び青少年被験者に対し、救援療法としてアバトロンボパグを投与した結果、すべての血小板数に関する評価項目の有意な有効性及び関連症状の有意な改善が認められ、新たな有効性データが示された。

有効性、安全性プロファイル及び報告期間中に得られたデータに基づく評価で、承認された適応症を対象として、ベネフィットはリスクを依然として上回っている。安全性に関連する追加的な措置が必要であるとは考えられなかった。Sobi 社は、本 PSUR の記載内容に従って、アバトロンボパグのベネフィット及びリスクのモニタリングを継続する。

2.7.4.7　付録

2.7.4.7.1　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

表 2.7.4-48　安全性の評価に用いた臨床試験の一覧

試験名（添付資料）	相	単施設/多施設共同 治験実施医療機関数（地域）	被験者数（組入れ／完了）	対象疾患	性別、年齢の中央値（範囲）、人種	試験期間	試験薬、投与方法、投与経路	投与頻度
AVA-ITP-307（307 試験） 評価資料 (5.3.5.2.1)	第 3 相	多施設共同 19 施設（日本）	組入れ 19 例、コア期完了（継続期移行）15 例	慢性 ITP	性別：男性 4 例、女性 15 例 年齢（歳）：60.0（19～74） 日本人	2022 年 6 月 8 日～ 進行中（投与後 1 年データカットオフ日：20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）	アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回経口投与した後、20 mg 週 1 回投与から 40 mg 1 日 1 回投与の範囲で増減	週 1 回～1 日 1 回
E5501-G000-302（302 試験） 参考資料 (5.3.5.1.3)	第 3 相	多施設共同 27 施設（オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、スロバキア、南アフリカ及びウクライナ）	アバトロンボパグ群： ランダム化 32 例、コア期完了 22 例 プラセボ群： ランダム化 17 例、コア期完了 1 例	慢性 ITP	アバトロンボパグ群 性別：男性 9 例、女性 23 例 年齢（歳）：45.0（20～69） 人種：白人 31 例、中国人 1 例 プラセボ群 性別：男性 9 例、女性 8 例 年齢（歳）：43.0（18～65） 人種：白人 15 例、黒人 1 例、中国人 1 例	2012 年 2 月 6 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	アバトロンボパグ群： アバトロンボパグ 20 mg を 1 日 1 回経口投与した後、可変用量デザインにより、アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg を経口投与 プラセボ群：可変用量デザインにより、対応するプラセボを経口投与	QD

試験名（添付資料）	相	単施設/多施設共同治験実施医療機関数（地域）	被験者数（組入れ／完了）	対象疾患	性別、年齢の中央値（範囲）、人種	試験期間	試験薬、投与方法、投与経路	投与頻度
E5501-G000-305（305 試験） 参考資料 (5.3.5.1.4)	第 3 相 [a]	多施設共同 72 施設（オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、韓国、オランダ、スペイン、米国及び英国）	アバトロンボパグ群： ランダム化 12 例、コア期完了 1 例 エルトロンボパグ群： ランダム化 11 例、コア期完了 0 例	慢性 ITP	アバトロンボパグ群 性別：男性 5 例、女性 7 例 年齢（歳）：55.0（19～88） 人種：白人 11 例、その他のアジア人 1 例 エルトロンボパグ群 性別：男性 4 例、女性 7 例 年齢（歳）：50.0（20～71） 人種：白人 8 例、黒人 2 例、その他 1 例	2012 年 3 月 26 日～2013 年 9 月 [redacted] 日	アバトロンボパグ群： アバトロンボパグ 20 mg を経口投与した後、5～40 mg の範囲で増減 エルトロンボパグ群： エルトロンボパグ 50 mg を経口投与した後、25～75 mg の範囲で増減	QD
501-CL-003（CL-003 試験） 参考資料 (5.3.5.1.1)	第 2 相	多施設共同 25 施設（米国）	アバトロンボパグ群： ランダム化 59 例、完了 52 例 プラセボ群： ランダム化 5 例、完了 5 例	慢性 ITP	アバトロンボパグ群: 性別：男性 22 例、女性 37 例 年齢（歳）：57.0（18～82） 人種：白人 44 例、黒人 5 例、アジア人 4 例、ヒスパニック 4 例、その他 2 例 プラセボ群 性別：男性 2 例、女性 3 例 年齢（歳）：29.0（23～73） 人種：白人 4 例、ヒスパニック 1 例	2007 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 2009 年 1 月 [redacted] 日	アバトロンボパグ群： アバトロンボパグ 2.5、5、10 又は 20 mg を経口投与 プラセボ群：対応するプラセボを経口投与	QD

試験名（添付資料）	相	単施設/多施設共同治験実施医療機関数（地域）	被験者数（組入れ／完了）	対象疾患	性別、年齢の中央値（範囲）、人種	試験期間	試験薬、投与方法、投与経路	投与頻度
501-CL-004（CL-004 試験） 参考資料 (5.3.5.1.2)	第 2 相	多施設共同 17 施設（米国）	組入れ 53 例、 完了 35 例	慢性 ITP	性別：男性 24 例、女性 40 例 年齢（歳）：55.5（18～82） 人種：白人 48 例、黒人 5 例、ヒスパニック 5 例、アジア人 4 例、その他 2 例	2007 年 5 月 [redacted] 日～ 2009 年 6 月 [redacted] 日	CL-003 試験のレスポンダーは、CL-003 試験での二重盲検下の用量を継続した後、その用量と非盲検下で 1 日用量 20 mg の合計まで増量を可とした。 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 10 mg 投与を開始して、1 日用量 40 mg まで増量を可とした。	QD（最低用量では 2 日に 1 回投与）

略語：QD = 1 日 1 回
a:　305 試験は、被験者の募集が難しいことから早期に中止された。