# 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
## 2.7.6 個々の試験のまとめ

Swedish Orphan Biovitrum Japan 株式会社

Property of the SOBI group - strictly confidential

目次

2.7.6　個々の試験のまとめ.....3
2.7.6.1　慢性免疫性血小板減少症を有する日本人成人患者を対象とした国内第 3 相試験［307 試験―コア期及び継続期（投与後 1 年まで)］.....6
2.7.6.2　慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 2 相試験（CL-003 試験）.....47
2.7.6.3　慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 2 相長期投与試験（CL-004 試験）.....64
2.7.6.4　慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 3 相試験（302 試験）.....82
2.7.6.5　慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 3 相試験（305 試験）.....168

## 2.7.6　個々の試験のまとめ

本申請データパッケージに含めた臨床試験一覧を表 2.7.6-1 に示した。本申請に用いた評価資料（1 試験）及び参考資料（4 試験）の計画及び結果の概要を 2.7.6.1 項～2.7.6.5 項に記載した。

## 表 2.7.6-1　臨床試験一覧

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

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

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

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

## 2.7.6.1 慢性免疫性血小板減少症を有する日本人成人患者を対象とした国内第 3 相試験［307 試験—コア期及び継続期（投与後 1 年まで）］

添付資料 5.3.5.2.1（評価資料）

### 2.7.6.1.1 試験の標題

慢性免疫性血小板減少症（特発性血小板減少性紫斑病）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非盲検試験

### 2.7.6.1.2 試験方法

#### 2.7.6.1.2.1 目的

(1) 主要評価期（コア期）

**主要目的**

- 26 週間のうち血小板反応が認められた累積週数に基づき、日本人成人免疫性血小板減少症（ITP）患者におけるアバトロンボパグの有効性を評価する。

**副次目的**

- Day 8 における血小板反応率を評価する。
- 日本人成人 ITP 患者におけるアバトロンボパグの安全性を評価する。

**探索的目的**

- 持続血小板反応率を評価する。
- 出血の発現割合及び救援療法の実施を評価する。
- 日本人成人 ITP 患者におけるアバトロンボパグの血漿中曝露量について母集団薬物動態（PK）データを収集する。

(2) 継続期

**主要目的**

- 日本人慢性 ITP 患者におけるアバトロンボパグの長期投与の安全性及び忍容性を評価する。

**副次目的**

- 血小板反応、出血及び救援療法の実施に基づきアバトロンボパグの長期投与の有効性を評価する。

#### 2.7.6.1.2.2 フェーズ

第 3 相

#### 2.7.6.1.2.3 試験方法

本試験は、慢性 ITP を有する 18 歳以上の日本人男女を対象としたアバトロンボパグの非盲検試験であった。組入れ基準を全て満たした患者約 19 例を組み入れることとした。

本試験は、組入れ前期、主要評価期（コア期）及び継続期の 3 期で構成された。組入れ前期は、1 回のスクリーニング期（最長 4 週間）で構成された。コア期は、ベースライン期（1 日間）、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 期に分けられた。26 週間のコア期間中は、規定された血小板数、出血イベント及びその他の有害事象に関するデータを収集するため、被験者は 1 又は 2 週間に 1 回の頻度で来院した。また、PK 評価用血液検体を採取するため、被験者はコア期の Week 1、2、4、6、10、16 及び 26 に来院した。コア期を完了した被験者で、継続期移行の適格性基準を全て満たし、かつ継続期への移行を希望しそれが可能な被験者は、継続期に移行し、日本で販売が承認されるまで、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。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。継続期では、安全性及び有効性のデータを月 1 回収集することとした。継続期間中にアバトロンボパグの用量調節が必要な被験者、併用する ITP 治療薬を減量する被験者又は救援療法を受ける被験者は、週 1 回 3 週間連続して来院することとした。

#### 2.7.6.1.2.4 対象

##### 2.7.6.1.2.4.1 選択基準

**(1) コア期**

以下の全ての選択基準を満たす患者をコア期の参加に適格とした。

1. 18 歳以上の男女の患者
2. 同意能力がある患者
3. 慢性 ITP（12 ヵ月以上持続）と確定診断され、過去の ITP 治療の効果が不十分と治験責任医師により判断された患者
4. 2 回測定した血小板数の平均値が $30 \times 10^9$/L 未満であった患者（いずれの測定値も $35 \times 10^9$/L を超えない）。2 回の測定は、48 時間以上及び 2 週間以内の間隔で実施することとした

**(2) 継続期**

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

##### 2.7.6.1.2.4.2 除外基準

**(1) コア期**

以下のいずれかの除外基準に抵触する患者は本試験に参加することができないこととした。

1. 既知の二次性 ITP 患者［例：既知の *Helicobacter pylori* 菌感染による ITP、既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）若しくは C 型肝炎ウイルス（HCV）感染患者、又は既知の全身性エリテマトーデス患者］
2. 既知の遺伝性血小板減少症（例：MYH-9 異常症）又は遺伝性血栓性障害（例：第 V 因子ライデン、アンチトロンビン III 欠乏症）の患者
3. 骨髄異形成症候群の既往のある患者

4. 動脈又は静脈血栓症の既往のある患者
5. 重大な心血管系疾患の既往のある患者［例：ニューヨーク心臓協会グレード III／IV に該当するうっ血性心不全、血栓塞栓性事象のリスク上昇への関与が既知の不整脈（例：心房細動）、狭心症、冠動脈ステント留置術、血管形成術、冠動脈バイパス術］
6. 肝硬変、門脈圧亢進症又は慢性活動性肝炎の既往のある患者
7. 悪性疾患を併発している、又は ITP 治療以外の理由で細胞障害性化学療法を受けている患者
8. Day 1（ベースライン）前 1 週間以内に免疫グロブリン（免疫グロブリン大量静注療法及び抗 D ヒト免疫グロブリン製剤）を使用又は副腎皮質ステロイド救援療法を実施した患者
9. Day 1（ベースライン）前 12 週間以内に脾臓摘出術を実施又はリツキシマブを使用した患者
10. Day 1（ベースライン）前 1 週間以内にロミプロスチム又はエルトロンボパグを使用した患者
11. Day 1（ベースライン）前 4 週間以内に長期の副腎皮質ステロイド投与を実施又はアザチオプリンを使用した患者。ただし、少なくとも 4 週間、用量が一定であれば参加可能とした
12. Day 1（ベースライン）前 4 週間以内にミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン A 又はダナゾールを使用した患者。ただし、少なくとも 12 週間、用量が一定であれば参加可能とした
13. Day 1（ベースライン）前 4 週間以内にシクロホスファミド又はビンカアルカロイドのレジメンを使用した患者
14. 中程度又は強力なチトクローム P450（CYP）2C9 及び CYP3A4 の二重阻害薬／誘導薬を現在投与中の患者
15. 血清クレアチニンが正常値上限の 1.5 倍以上の患者
16. 血清ビリルビンが正常値上限の 2 倍以上の患者
17. アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が正常値上限の 3 倍以上の患者
18. 妊娠中（ヒト絨毛性ゴナドトロピン β サブユニット検査陽性）又は授乳中の女性の患者
19. アバトロンボパグ又はその添加剤に対して既知のアレルギーを有する患者
20. Day 1（ベースライン）前 30 日以内、又は半減期 5 倍以上の期間のうちいずれか長い方の期間内に、他の治験薬を投与された患者
21. 臨床的に重要な異常により治験参加が望ましくないと治験責任医師が判断した患者

22. 治験実施計画書の要件を遵守することができない、又はその意思がないとみなされた患者

(2) 継続期

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

### 2.7.6.1.2.5 治験薬・投与量・投与方法

**治験薬**：

- アバトロンボパグマレイン酸塩 フィルムコーティング錠（アバトロンボパグ 20 mg 相当）

**投与量・投与方法**：

- アバトロンボパグは、全ての被験者で 20 mg 1 日 1 回から食後に経口投与を開始した。用量調節期では、用量調節ガイドライン（表 2.7.6.1-1、表 2.7.6.1-2）に従って、最大用量を 40 mg 1 日 1 回、最小用量を 20 mg 週 1 回として、アバトロンボパグの用量を開始用量から調節した。併用する ITP 治療薬の減量期では、併用する ITP 治療薬の減量を可能とした。維持期では、血小板数を $50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満に維持することを目標にアバトロンボパグの投与を継続した。
- 投与終了 Visit 時に、被験者は継続期に移行してアバトロンボパグの投与を継続するかどうか選択できた。継続期に移行しなかった被験者は、用量漸減期（最長 4 週間）に週 1 回の頻度で来院し、アバトロンボパグを毎週 1 レベルずつ減量し、投与中止となるまで減量を継続した。用量漸減期間中は、血小板減少症の再発を防ぐため、治験責任医師の判断により、併用する ITP 薬の再増量又は追加を検討することとした。

**表 2.7.6.1-1 アバトロンボパグの用量調節レベル**

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

*1 日 1 回より少ない頻度でアバトロンボパグを投与する被験者は、週ごとに一貫した方法で服薬する必要がある。
用量レベル 3：週 3 回の連続していない日（例：月曜日、水曜日、金曜日）
用量レベル 2：週 2 回の連続していない日（例：月曜日、金曜日）
用量レベル 1：各週の同じ曜日（例：月曜日）
Source: Study 307 CSR Table 2

表 2.7.6.1-2 アバトロンボパグの用量調節方法

| 血小板数（× $10^9$/L） | 用量調節又は処置 |
|---|---|
| 50 未満（アバトロンボパグを 2 週間以上投与後） | • 表 2.7.6.1-1 の用量レベルを 1 段階ずつ上げる。<br>• 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。 |
| 50 以上 200 未満 | • 現在の用量を維持。 |
| 200 以上 400 以下 | • 表 2.7.6.1-1 の用量レベルを 1 段階ずつ下げる。<br>• 現在のレジメン及びその後の用量調節の効果を確認するため、2 週間は同一用量を維持。 |
| 400 超 | • アバトロンボパグの休薬。<br>• 血小板数の測定頻度を週 2 回に増やす。<br>• 血小板数が 150 × $10^9$/L 未満の場合は、表 2.7.6.1-1 の用量レベルを 1 段階下げて投与を再開。 |
| 50 未満（アバトロンボパグ 40 mg を 1 日 1 回、4 週間投与後） | • アバトロンボパグの投与中止。 |
| 400 超（アバトロンボパグ 20 mg を週 1 回、2 週間投与後） | • アバトロンボパグの投与中止。 |

Source: Study 307 CSR Table 3

**投与期間**：

- 組入れ前期：最長 4 週間（スクリーニング期）
- コア期：26 週間［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 を含む 8 週間）］
- 継続期：日本での承認取得まで

組入れ前期及びコア期の合計試験期間は最長 7 ヵ月とした。

### 2.7.6.1.2.6 評価方法

#### 2.7.6.1.2.6.1 有効性

**(1) コア期**

**主要評価項目**：

- 血小板反応の累積週数（26 週間の投与期間中、救援療法を実施せずに、血小板数が 50 × $10^9$/L 以上となった累積週数と定義）

**重要な副次評価項目**：

- Day 8 の血小板反応率（Day 8 に 50 × $10^9$/L 以上の血小板数が認められた被験者の割合と定義）

**その他の評価項目**：

- 持続血小板反応率［26 週間の投与期間中に救援療法を実施せず、最後の 8 週間のうち 6 週間以上（すなわち、75%以上）で血小板数 50 × $10^9$/L 以上が認められた被験者の割合と定義］

- 世界保健機関（WHO）出血スコアに基づく、出血、挫傷、点状出血を含む ITP 関連の出血症状の発現割合及び重症度
- 各被験者の連続した血小板反応の最長持続期間（週）［救援療法を実施せず、血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上を連続して達成した週数と定義］
- 26 週間の投与期間中に救援療法を実施した被験者の割合
- ベースライン以降に併用する ITP 治療薬を減量／中止した被験者の割合
- International Working Group（IWG）の定義による完全奏効（血小板数が $100 \times 10^9$/L 以上であり、出血が認められないこと）
- IWG の定義による奏効（血小板数が $30 \times 10^9$/L 以上かつベースラインから 2 倍以上増加し、出血が認められないこと）

(2)　**継続期**

- 特定の時点での全被験者の血小板数の中央値（毎月）
- 救援療法を必要とした被験者の割合
- 出血の発現割合及び重症度（WHO 出血スコアに準拠）

2.7.6.1.2.6.2　**安全性**

- 有害事象（注目すべき有害事象を含む）

  本試験では、以下に該当する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た［本試験の統計解析計画書（SAP）第[redacted]版 13.2 項］。

  血栓塞栓性イベント：「塞栓および血栓［ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）］」に該当する有害事象

  出血イベント：「出血関連用語（臨床検査用語を除く）（SMQ）」に該当し、有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade が 3 又は 4 の有害事象

  ただし、本試験の計画時点では出血イベントの WHO Grade を用いる計画としていたが、本試験の SAP で CTCAE Grade を用いた集計に変更となった［本試験の治験総括報告書（CSR）9.8 項］。
- 臨床検査値
- バイタルサイン
- 身体所見

2.7.6.1.2.7　**目標被験者数**

19 例（計画時）

**設定根拠**

日本人成人慢性 ITP 患者を対象としたエルトロンボパグの 26 週間非盲検継続試験である TRA108109 試験のデータに基づき、本試験の臨床的に意味のある有効性の閾値を決定した。TRA108109 試験では、本試験と同様の被験者集団を対象にエルトロンボパグを 26 週間投与したときの血小板反応（$50 \times 10^9$/L 以上）の累積週数が評価された。その結果、血小板反応の累

積週数の平均値は 11.2 週、95%信頼区間（CI）は 8.02～14.38 週と報告され、海外 302 試験でアバトロンボパグを投与された被験者での結果と同様であった。TRA108109 試験での血小板反応の累積週数の平均値の 95% CI の下限値である 8.02 週を本試験の 95% CI の下限値の有効性閾値と設定した。302 試験と同様の結果分布であると仮定すると（累積週数の平均値 12.0 週及び標準偏差 8.75）、本試験の有効性の主要評価項目の閾値を満たすためには、被験者数を 19 例とする必要があった。

#### 2.7.6.1.2.8　解析方法

本申請では、コア期及び進行中の継続期［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。

##### 2.7.6.1.2.8.1　解析対象集団

**最大の解析対象集団**（FAS）

- 本試験に組み入れられた全ての被験者とした。

**治験実施計画書に適合した解析対象集団**（PPS）

- 組み入れられた全ての被験者のうち、治験実施計画書で割り付けられた治験薬投与を受け、予め規定された基準には該当しなかった被験者とした。PPS からの除外基準の全一覧は、治験チームの同意を得て、データベース固定前に文書化した。

**安全性解析対象集団**

- 治験薬を 1 回以上投与され、投与後の安全性評価を受けた全ての被験者とした。

##### 2.7.6.1.2.8.2　被験者の内訳、並びに人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者の内訳は、安全性解析対象集団を対象に要約した。また、スクリーニング例数、スクリーニング脱落例数及びスクリーニング脱落理由も要約表に示した。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を対象に要約した。既往歴及び併用薬は、MedDRA version 26.1 及び WHO Drug Dictionary を用いてコード化し、安全性解析対象集団を対象に要約した。

##### 2.7.6.1.2.8.3　有効性

**(1)　コア期**

有効性の主要評価項目である血小板反応の累積週数及び重要な副次評価項目である Day 8 の血小板反応率は、FAS を対象に評価した。PPS での解析は、裏付けとして使用した。血小板数の解析は全て治験実施医療機関の検査データに基づいて実施した。

有効性の主要評価項目の閾値設定は、血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となる累積週数の平均値の 95% CI の下限値が 8.02 週以上となることとし、事前に設定した。

有効性の評価項目は記述統計量を用いて以下のように要約した。

- 連続変数は、被験者数、平均値、中央値、最大値及び最小値を用いて、適宜要約した

- カテゴリ変数は、被験者数及びその割合を用いて、適宜要約した

(2)　**継続期**

有効性データの評価は、本試験の CSR に要約表及びデータ一覧表として添付した。

2.7.6.1.2.8.4　**安全性**

安全性は、安全性解析対象集団を対象に評価した。有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを含む安全性データを評価の対象とした。全ての有害事象は、MedDRA version 26.1 を用いて器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化した。有害事象全体及び治験責任医師に治験薬との因果関係ありと判断された有害事象をそれぞれ示した。全体的な毒性の発現頻度は、CTCAE の Grade 1～5 に分類して記述した。治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）は、発現割合を示して要約した。臨床検査値、バイタルサイン及びこれらのベースラインからの変化量の記述統計量（平均値及び標準偏差、中央値及び範囲）を評価した。

2.7.6.1.2.9　**中間解析**

本試験では、正式な中間解析は計画しておらず、実施もしていない。

2.7.6.1.2.10　**試験実施期間**

コア期：2022 年 6 月～2024 年 1 月

継続期：実施中（データカットオフ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

2.7.6.1.2.11　**試験実施国及び施設数**

日本、19 施設

2.7.6.1.3　**結果**

2.7.6.1.3.1　**被験者の内訳・解析対象集団**

2.7.6.1.3.1.1　**被験者の内訳**

2.7.6.1.3.1.1.1　**コア期**

本試験では 24 例にスクリーニングが実施され、このうち 5 例がスクリーニングで脱落し、19 例が本試験に組み入れられた。5 例の脱落理由はいずれも、血小板数の選択基準への不適合であった。

本試験では組み入れられた 19 例が治験薬の投与を受けた。このうち 15 例がコア期を完了し、4 例がコア期を中止した。コア期での試験中止理由は、併用禁止薬の投与が 2 例（10.5%）、有害事象が 1 例（5.3%）、最大用量（レベル 6）での治療効果不十分が 1 例（5.3%）であった。

コア期では、重大な治験実施計画書からの逸脱は 6 例（31.6%）に認められた。主な重大な治験実施計画書からの逸脱は治験薬の投与に関するものであった［5 例（26.3%）］。

#### 2.7.6.1.3.1.1.2 継続期（投与後 1 年まで）

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。

継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日時点で、重大な治験実施計画書からの逸脱は 2 例（13.3%）に認められた。重大な治験実施計画書からの逸脱は、「併用療法、並びに禁止された薬物療法又は非薬物療法」及び「安全性」に関するものが各 1 例（6.7%）であった。

#### 2.7.6.1.3.1.2 解析対象集団

##### 2.7.6.1.3.1.2.1 コア期

本試験では 19 例が組み入れられ、このうち 19 例を FAS 及び安全性解析対象集団に含めた。このうち、PPS からの除外基準（評価項目の評価に影響を及ぼす可能性のある重大な治験実施計画書からの逸脱）に該当した 2 例を除く 17 例を PPS に含めた。

##### 2.7.6.1.3.1.2.2 継続期（投与後 1 年まで）

本試験に組み入れられた 19 例をコア期の安全性解析対象集団に含め、コア期及び継続期の安全性解析に用いた。継続期に移行した 15 例を継続期の FAS に含め、継続期の有効性解析に用いた。また、継続期に移行した 15 例を対象に、継続期の臨床検査値及びバイタルサインを要約した。

#### 2.7.6.1.3.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

被験者は全例［19 例（100.0%）］が日本人であった。年齢の平均値は 56.0 歳で、12 例（63.2%）は 65 歳未満であった。本試験に参加した被験者の性別の割合は女性（78.9%）が男性（21.1%）を上回った。ベースラインの血小板数が低値の区分（$15 \times 10^9$/L 以下）に該当した被験者の割合は 42.1%、脾臓摘出術を受けていなかった被験者の割合は 89.5%であった（表 2.7.6.1-3）。

**表 2.7.6.1-3 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） |
|---|---|
| 年齢（歳） | |
| 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、例数（%） | |
| 65 歳未満 | 12 (63.2) |
| 65 歳以上 | 7 (36.8) |
| 性別、例数（%） | |
| 男性 | 4 (21.1) |
| 女性 | 15 (78.9) |
| 妊娠可能な被験者[a]、例数（%） | |
| はい | 4 (26.7) |

| | アバトロンボパグ（N=19） |
|---|---|
| いいえ | 11 (73.3) |
| 人種、例数（%） | |
| 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 |
| 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、例数（%） | |
| 有り | 18 (94.7) |
| 無し | 1 (5.3) |
| ベースラインの ITP 治療薬の併用、例数（%） | |
| 有り | 9 (47.4) |
| 無し | 10 (52.6) |
| 手術歴、例数（%） | |
| 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]、例数（%） | |
| 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]、例数（%） | |
| 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]、例数（%） | |
| 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、例数（%） | |
| $15\times10^9$/L 以下 | 8 (42.1) |
| $15\times10^9$/L 超 | 11 (57.9) |
| 脾臓摘出術の実施歴、例数（%） | |
| 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、例数（%） | |
| 30 mL/min 以上 60 mL/min 未満 | 2 (10.5) |

| | アバトロンボパグ（N=19） |
|---|---|
| 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 9

治験責任医師に ITP 以外で重要な既往歴を有すると判断された被験者は 18 例（94.7%）であった。主な既往歴は、高血圧［8 例（42.1%）］及び骨粗鬆症［6 例（31.6%）］であった。19 例全例（100.0%）が 1 種類以上の併用薬を使用していた。主な併用薬は、プレドニゾロン［11 例（57.9%）］、パラセタモール［6 例（31.6%）］及びランソプラゾール［5 例（26.3%）］であった。

#### 2.7.6.1.3.3 曝露状況

##### 2.7.6.1.3.3.1 コア期

コア期でのアバトロンボパグの曝露期間の平均値（標準偏差）は 24.56 週（4.045 週）であった。コア期では 19 例全例（100.0%）が 6 週間以上、17 例（89.5%）が 18 週間以上の投与を受けた。

##### 2.7.6.1.3.3.2 継続期（投与後 1 年まで）

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時点で、19 例のうち継続期に移行した 15 例全例（100.0%）が 32 週間以上、14 例（93.3%）が 52 週間以上の投与を受けた。

#### 2.7.6.1.3.4 有効性

##### 2.7.6.1.3.4.1 コア期

###### 2.7.6.1.3.4.1.1 主要評価項目

コア期では、26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数の平均値は 13.47 週（95% CI：9.13～17.80）であった。95% CI の下限値は、事前に規定した本試験の有効性閾値（8.02 週）以上であり、有効性の主要評価項目を達成した（表 2.7.6.1-4）。

表 2.7.6.1-4 血小板反応の累積週数（コア期、FAS）

| 血小板反応の累積週数 [a] | アバトロンボパグ（N=19） |
|---|---|
| 例数 | 19 |
| 平均値（SD） | 13.47 (9.002) |
| 平均値の 95% CI | [9.13, 17.80] |
| 中央値 | 16.57 |
| [第 1 四分位数、第 3 四分位数] | [3.00, 20.43] |

| | |
|---|---|
| [最小値、最大値] | [0.0, 25.1] |

CI=信頼区間、FAS=最大の解析対象集団、SD=標準偏差
a: 26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数
Source: Study 307 CSR Table 10

#### 2.7.6.1.3.4.1.2 重要な副次評価項目

コア期では、Day 8 に血小板反応（血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上）が認められた被験者の割合は 63.2%（95% CI：38.4～83.7）であった。

#### 2.7.6.1.3.4.1.3 その他の評価項目

- コア期では、持続血小板反応率は 42.1%（95% CI：20.3～66.5）であった。
- WHO 出血スコアに基づく、出血、挫傷、点状出血を含む ITP 関連の出血症状の発現割合及び重症度を評価した結果、認められた出血イベントの重症度は多くの被験者［14 例（73.7%）］で WHO Grade 1 であった。出血イベントの重症度が WHO Grade 2 であった被験者は 1 例（5.3%）であった。WHO Grade 3 又は 4 の出血イベントが認められた被験者はいなかった。
- コア期では、各被験者の連続した血小板反応の最長持続期間の平均値は 7.63 週であった。
- コア期では、26 週間の投与期間中に救援療法を 1 回以上実施した被験者の割合は 26.3%であった。
- コア期では、ベースライン時に併用する ITP 治療薬を使用していた 9 例のうち、ベースライン以降に併用する ITP 治療薬を減量した被験者は 5 例（55.6%）、ベースライン以降に併用する ITP 治療薬を中止した被験者は 1 例（11.1%）であった。
- コア期では、IWG の定義による完全奏効が認められた被験者は、Day 8 で 19 例中 5 例（26.3%）、Week 26 で 15 例中 4 例（26.7%）であった。
- コア期では、IWG の定義による奏効が認められた被験者は、Day 8 で 19 例中 9 例（47.4%）、Week 26 で 15 例中 9 例（60.0%）であった。

#### 2.7.6.1.3.4.2 継続期（投与後 1 年まで）

- 血小板数（中央値）は、継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日まで $50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満の範囲内に維持された。
- 継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日までに救援療法を実施しなかった被験者は 9 例（60.0%）であった。
- 継続期（投与後 1 年まで）に WHO 出血スコアに基づく出血イベントが 11 例（73.3%）に認められた。多くの被験者（9 例、60.0%）で出血イベントの重症度は WHO Grade 1 であり、重症度が WHO Grade 2 であった被験者は 2 例（13.3%）のみであった。継続期（投与後 1 年まで）に WHO Grade 3 又は 4 の出血イベントが認められた被験者はいなかった。

#### 2.7.6.1.3.5 薬物動態

コア期の血漿中アバトロンボパグ濃度は、本試験の CSR Table 14.2.14.1 に要約した。母集団 PK 解析の結果は、本概要に含めない。

#### 2.7.6.1.3.6 安全性

##### 2.7.6.1.3.6.1 コア期

- コア期では、19 例中 18 例（94.7%）に有害事象が発現した。コア期中に発現した主な有害事象（10%以上）は、COVID-19 及び上気道感染［各 3 例（15.8%)］であり、次いで上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹［各 2 例（10.5%)］であった（表 2.7.6.1-5)。
- コア期では、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 3 例（15.8%）に 5 件（白血球増加症、動悸、血圧上昇、頭痛及び蕁麻疹）発現した（表 2.7.6.1-6)。
- コア期では、CTCAE Grade 5 の有害事象は報告されなかった。大部分の有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。CTCAE 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 2 例（10.5%）に、CTCAE Grade 4 の有害事象（自己免疫性肝炎）が 1 例（5.3%）に発現した。
- 本試験期間中に死亡例はなかった。
- コア期では、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 細胞リンパ腫）は 3 例（15.8%）に報告され（表 2.7.6.1-7)、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。重篤な有害事象を発現した被験者の叙述は 2.7.6.1.5 項に示した。
- 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、治験薬の投与を中止した。
- コア期では、注目すべき有害事象として出血イベント（重度月経出血）が 1 例に報告された。本事象は CTCAE Grade 3 でアバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。
- コア期では、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所見に重要又は治験薬投与に関連する明らかな変化は認められなかった。

**表 2.7.6.1-5 コア期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）**

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現被験者数 | 18 (94.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (10.5) |
| 貧血 | 1 (5.3) |
| 白血球増加症 | 1 (5.3) |

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ<br>(N=19)<br>n (%) |
|---|---|
| 心臓障害 | 1 (5.3) |
| 　動悸 | 1 (5.3) |
| 内分泌障害 | 1 (5.3) |
| 　クッシング様症状 | 1 (5.3) |
| 眼障害 | 1 (5.3) |
| 　強膜出血 | 1 (5.3) |
| 胃腸障害 | 3 (15.8) |
| 　悪心 | 2 (10.5) |
| 　歯牙破折 | 1 (5.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 3 (15.8) |
| 　倦怠感 | 1 (5.3) |
| 　末梢性浮腫 | 1 (5.3) |
| 　発熱 | 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 | 9 (47.4) |
| 　細菌感染 | 1 (5.3) |
| 　COVID-19 | 3 (15.8) |
| 　慢性副鼻腔炎 | 1 (5.3) |
| 　膀胱炎 | 1 (5.3) |
| 　上咽頭炎 | 2 (10.5) |
| 　腎盂腎炎 | 1 (5.3) |
| 　上気道感染 | 3 (15.8) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 1 (5.3) |
| 　挫傷 | 1 (5.3) |
| 臨床検査 | 3 (15.8) |
| 　血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (5.3) |
| 　血圧低下 | 1 (5.3) |
| 　血圧上昇 | 1 (5.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (15.8) |
| 　背部痛 | 1 (5.3) |
| 　椎間板突出 | 1 (5.3) |
| 　関節リウマチ | 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) |
| 神経系障害 | 2 (10.5) |
| 　頭痛 | 1 (5.3) |
| 　坐骨神経痛 | 1 (5.3) |
| 精神障害 | 1 (5.3) |
| 　不眠症 | 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) |
| 　子宮出血 | 1 (5.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (5.3) |
| 　咳嗽 | 1 (5.3) |
| 　口腔咽頭痛 | 1 (5.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (15.8) |
| 　脱毛症 | 1 (5.3) |

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 紫斑 | 1 (5.3) |
| 蕁麻疹 | 2 (10.5) |
| 血管障害 | 1 (5.3) |
| 低血圧 | 1 (5.3) |

MedDRA ver. 26.1
Source: Study 307 CSR Table 14.3.1.3.1

**表 2.7.6.1-6 コア期中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の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）**

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数 | 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) |

MedDRA ver. 26.1
Source: Study 307 CSR Table 14.3.1.6.1

**表 2.7.6.1-7 コア期中に発現した重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）**

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 重篤な有害事象発現被験者数 | 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) |

MedDRA ver. 26.1
Source: Study 307 CSR Table 14.3.1.7.1

### 2.7.6.1.3.6.2　コア期及び継続期（投与後 1 年まで）

- コア期及び継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日時点で 19 例全例（100.0%）に有害事象が発現した。コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通して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［各 3 例（15.8%）］、便秘、悪心、倦怠感、発熱、コロナウイルス感染、歯肉炎、背部痛、椎間板突出、変形性関節症、頭痛、脱毛症及び蕁麻疹［各 2 例（10.5%）］であった（表 2.7.6.1-8）。
- 継続期（投与後 1 年まで）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 1 例（5.3%）に 2 件（軟部組織壊死及び脳卒中）発現した（表 2.7.6.1-6 及び表 2.7.6.1-9）。
- コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じて、CTCAE Grade 5 の有害事象は報告されず、大部分の有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。継続期（投与後 1 年まで）に、CTCAE Grade 3 の有害事象（イレウス、敗血症、軟部組織壊死、結腸直腸癌、及び末梢動脈閉塞性疾患）が 2 例（10.5%）に、CTCAE Grade 4 の有害事象（血小板数減少）が 1 例（5.3%）に発現した。
- 本試験期間中に死亡例はなかった。
- 継続期（投与後 1 年まで）に、重篤な有害事象（イレウス、敗血症、及び結腸直腸癌）が 2 例（10.5%）に報告され（表 2.7.6.1-7 及び表 2.7.6.1-10）、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。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。
- 継続期（投与後 1 年まで）に、重篤な有害事象であるびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫及び敗血症に対する処置として 2 例が治験薬の投与を中止した。びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が発現した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のリスクに基づく医師の判断として記録され、敗血症が発現した被験者の中止理由は重大な医学的状態として記録された。
- 注目すべき有害事象として、コア期の追跡調査期間に重篤な有害事象の出血イベント［重度月経出血（アバトロンボパグと因果関係なし）］が 1 例に、継続期（投与後 1 年まで）に非重篤な有害事象の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因果関係あり）］が 1 例に報告された。治験担当医師は、末梢動脈閉塞性疾患について注目すべき有害事象ではないと判断した。
- コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じて、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所見に重要又は治験薬投与に関連する明らかな変化は認められなかった。

表 2.7.6.1-8　コア期及び継続期（投与後 1 年まで）に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現被験者数 | 19 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (10.5) |
| 貧血 | 1 (5.3) |
| 白血球増加症 | 1 (5.3) |
| 心臓障害 | 1 (5.3) |
| 動悸 | 1 (5.3) |
| 耳および迷路障害 | 1 (5.3) |
| 回転性めまい | 1 (5.3) |
| 内分泌障害 | 1 (5.3) |
| クッシング様症状 | 1 (5.3) |
| 眼障害 | 3 (15.8) |
| 角膜びらん | 1 (5.3) |
| 黄斑浮腫 | 1 (5.3) |
| 網膜出血 | 1 (5.3) |
| 強膜出血 | 1 (5.3) |
| 胃腸障害 | 7 (36.8) |
| 慢性胃炎 | 1 (5.3) |
| 虚血性大腸炎 | 1 (5.3) |
| 便秘 | 2 (10.5) |
| 齲歯 | 1 (5.3) |
| 下痢 | 1 (5.3) |
| 胃腸出血 | 1 (5.3) |
| イレウス | 1 (5.3) |
| 悪心 | 2 (10.5) |
| 歯牙破折 | 1 (5.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 5 (26.3) |
| 倦怠感 | 2 (10.5) |
| 末梢性浮腫 | 1 (5.3) |
| 発熱 | 2 (10.5) |
| 肝胆道系障害 | 2 (10.5) |
| 自己免疫性肝炎 | 1 (5.3) |
| 肝機能異常 | 1 (5.3) |
| 感染症および寄生虫症 | 13 (68.4) |
| 細菌感染 | 1 (5.3) |
| COVID-19 | 4 (21.1) |
| 慢性副鼻腔炎 | 1 (5.3) |
| コロナウイルス感染 | 2 (10.5) |
| 膀胱炎 | 1 (5.3) |
| 歯肉炎 | 2 (10.5) |
| 上咽頭炎 | 3 (15.8) |
| 腎盂腎炎 | 1 (5.3) |
| 敗血症 | 1 (5.3) |
| 副鼻腔炎 | 1 (5.3) |
| 上気道感染 | 3 (15.8) |
| 創傷感染 | 1 (5.3) |

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ<br>(N=19)<br>n (%) |
|---|---|
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (21.1) |
| 挫傷 | 1 (5.3) |
| 靭帯捻挫 | 1 (5.3) |
| 肋骨骨折 | 1 (5.3) |
| 創傷 | 1 (5.3) |
| 臨床検査 | 5 (26.3) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (5.3) |
| 血圧低下 | 1 (5.3) |
| 血圧上昇 | 1 (5.3) |
| C-反応性蛋白増加 | 1 (5.3) |
| フィブリンDダイマー増加 | 1 (5.3) |
| 血小板数減少 | 1 (5.3) |
| 白血球数増加 | 1 (5.3) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 7 (36.8) |
| 背部痛 | 2 (10.5) |
| 椎間板突出 | 2 (10.5) |
| 結節性変形性関節症 | 1 (5.3) |
| 変形性関節症 | 2 (10.5) |
| 関節周囲炎 | 1 (5.3) |
| 関節リウマチ | 1 (5.3) |
| 軟部組織壊死 | 1 (5.3) |
| 弾発指 | 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） | 3 (15.8) |
| 結腸直腸腺腫 | 1 (5.3) |
| 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) |
| 神経系障害 | 6 (31.6) |
| 脳卒中 | 1 (5.3) |
| 頭痛 | 2 (10.5) |
| 重症筋無力症 | 1 (5.3) |
| 失神寸前の状態 | 1 (5.3) |
| 坐骨神経痛 | 1 (5.3) |
| 傾眠 | 1 (5.3) |
| 精神障害 | 4 (21.1) |
| 不眠症 | 3 (15.8) |
| 落ち着きのなさ | 1 (5.3) |
| 腎および尿路障害 | 1 (5.3) |
| 尿路痛 | 1 (5.3) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (10.5) |
| 月経困難症 | 1 (5.3) |
| 重度月経出血 | 1 (5.3) |
| 子宮出血 | 1 (5.3) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (15.8) |
| 咳嗽 | 1 (5.3) |
| 口腔咽頭痛 | 3 (15.8) |
| アレルギー性鼻炎 | 1 (5.3) |
| 鼻漏 | 1 (5.3) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 6 (31.6) |

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 脱毛症 | 2 (10.5) |
| 湿疹 | 1 (5.3) |
| 手皮膚炎 | 1 (5.3) |
| 紫斑 | 1 (5.3) |
| うっ滞性皮膚炎 | 1 (5.3) |
| 蕁麻疹 | 2 (10.5) |
| 乾皮症 | 1 (5.3) |
| 血管障害 | 2 (10.5) |
| 低血圧 | 1 (5.3) |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 1 (5.3) |

MedDRA ver. 27.0
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.3.2

**表 2.7.6.1-9　コア期及び継続期（投与後 1 年まで）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の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）**

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 治験薬との因果関係を否定できない有害事象発現被験者数 | 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) |

MedDRA ver. 27.0
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.6.2

表 2.7.6.1-10 コア期及び継続期（投与後 1 年まで）に発現した重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ (N=19) n (%) |
|---|---|
| 重篤な有害事象発現被験者数 | 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) |

MedDRA ver. 27.0
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Table 14.3.1.7.2

### 2.7.6.1.4 結論

本試験のコア期では、有効性の主要評価項目を達成し、臨床的に意味のある結果が得られた。26 週間の投与期間中に救援療法を行わず血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった累積週数の平均値は 13.47 週（95% CI：9.13～17.80）であった。本 95% CI 下限値は、事前に規定した本試験の有効性閾値（8.02 週）以上であり、有効性の主要評価項目を達成した。Day 8 の血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上であった被験者の割合は 63.2%であった。血小板数の中央値は、継続期（投与後 1 年まで）のデータカットオフ日まで $50 \times 10^9$/L 以上 $200 \times 10^9$/L 未満の範囲内に維持された。これらの有効性データにより、過去の治療で十分な効果が得られない日本人成人慢性 ITP 患者の血小板数を増加及び維持するアバトロンボパグの良好な治療効果が示され、投与後 1 年まで維持された。

コア期中に発現した主な有害事象は COVID-19 及び上気道感染であり、次いで上咽頭炎、悪心及び蕁麻疹であった。CTCAE Grade 5 の有害事象は報告されなかった。大部分の有害事象は CTCAE Grade 1 又は 2 であった。コア期間中に血栓塞栓性イベントは発現しなかった。注目すべき有害事象の出血イベントとして重度月経出血が報告され、アバトロンボパグとの因果関係なしと判断された。臨床検査パラメータ及びバイタルサインに臨床的に懸念される結果はなかった。

コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じて発現した主な有害事象は COVID-19 であり、次いで不眠症、上咽頭炎、口腔咽頭痛及び上気道感染であった。コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じて重篤な有害事象は 5 例に認められ、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。継続期（投与後 1 年まで）には、注目すべき有害事象として、非重篤な有

害事象の血栓塞栓性イベント（末梢動脈閉塞性疾患及び脳卒中）が 1 例に報告され、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。コア期及び継続期（投与後 1 年まで）を通じて、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所見に重要又は治験薬投与に関連する明らかな変化は認められなかった。

本試験で認められたアバトロンボパグの安全性プロファイルは、慢性 ITP 患者を対象とした海外試験の結果と一貫していた。本試験期間中に、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、アバトロンボパグの有効性及び安全性が示され、忍容性も良好であった。

### 2.7.6.1.5　叙述

**死亡の叙述**

死亡又は死亡に至った有害事象は報告されなかった。

**重篤な有害事象の叙述**

コア期及び継続期に重篤な有害事象を発現した被験者の叙述を以下に示す。

**被験者識別コード：** [redacted]

| | |
|---|---|
| 年齢[a]、人種、性別 | 5[redacted]歳、日本人、女性 |
| コア期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／最終投与日[b] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 113） |
| 継続期 | |
| 治験薬投与 | NA |
| 治験薬の初回投与日／最終投与日 | NA |
| 叙述記載理由 | 重篤な有害事象 |
| 事象名（医師記載名／MedDRA/J基本語） | 自己免疫性肝炎／自己免疫性肝炎 |
| 発現日[c]／持続期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）／継続中 |
| CTCAE Grade／治験薬との因果関係 | Grade 4／関連なし（not related） |
| 治験薬の処置 | 投与中止 |
| 転帰 | 軽快（Day 289） |
| その他の事象 | 上気道感染、不眠症 |

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable
MedDRA ver. 26.1
a: ベースライン時の年齢
b: 最終投与日 − 初回投与日 ＋1
c: 初めて症状が認められた日
Source: Study 307 CSR Section 14.3.3

本被験者は 5[redacted] 歳の日本人女性で、20[redacted] 年から慢性免疫性血小板減少症（ITP）に罹患していた。治験薬投与開始後の併用 ITP 治療薬として、carbazochrome sodium sulfonate 100 mg（1 日 1 回静脈内投与）（20[redacted] 年 [redacted] 月）を使用していた。

試験前に消失していた病歴又は処置歴の報告はなかった。試験組入れ時に継続していた疾患は、ドライアイ（20[redacted] 年～継続中）、抗リン脂質抗体症候群（20[redacted] 年 [redacted] 月～継続中）及び頭痛（20[redacted] 年 [redacted] 月～継続中）であった。重篤な有害事象（自己免疫性肝炎）の発現時の併用薬として、paracetamol 400 mg（必要に応じて経口投与）（開始日不明～継続中）及び hyaluronate sodium 2 滴（必要に応じて点眼）（開始日不明～継続中）があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day −7）、本被験者はスクリーニングを受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 1）にコア期に組み入れられた。治験実施計画書に従い非盲検下でアバトロンボパグの用量を漸増又は漸減する投与を開始し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 64）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 78）まで 40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 113）まで 40 mg（1 日 1 回）のアバトロンボパグが投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 113）、本被験者はコア期でのアバトロンボパグの最終投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 141）、本被験者は有害事象のため試験を中止し、継続期には移行しなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 99）、自己免疫性肝炎が発現し、入院が必要な重篤な有害事象［有害事象共通用語規準（CTCAE）Grade 4］であった。本事象に対する治験薬の処置は投与中止であった。

事象の経過：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 99）、血液検査の結果、血小板数は 82 × $10^3$/UL（低値）（基準範囲：158～348 × $10^3$/UL）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値は 78 U/L（高値）（基準値範囲：13～30 U/L）、総ビリルビン値は 0.8 mg/dL（基準値範囲：0.4～1.5 mg/dL）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）値は 95 U/L（高値）（基準値範囲：7～23 U/L）であった。治験責任医師の判断で、アバトロンボパグ 40 mg（1 日 1 回）の投与が継続され、glutathione 50 mg（1 日 3 回経口投与）が投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 113）、血液検査の結果、重度の肝機能障害（肝障害）が認められたため、被験者は原因の精査と治療のために緊急入院した。同日、治験責任医師の判断で治験薬の投与が中止された。被験者は、肝臓内科でコンピュータ断層撮影（CT）検査及び腹部超音波検査を受けた結果、肝胆道系疾患の所見は認められなかった。被験者が ITP に罹患していることから治験責任医師は自己免疫性肝炎の可能性を考慮し、後日、肝生検を行う予定とした。その時点で血小板数低値に対し prednisolone 60 mg（1 日 1 回静脈内投与）による治療が行われており、肝生検は近日中に実施される予定であった。本事象に対して blood substitutes and perfusion solutions（glucose、potassium chloride、sodium chloride、sodium lactate）500 mL（1 日 3 回静脈

内投与）、sodium chloride 100 mL（1 日 1 回静脈内投与）、vitamins（ascorbic acid、riboflavin sodium phosphate、thiamine hydrochloride）5 mL（1 日 1 回静脈内投与）が投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 114）、腹部超音波検査が行われたが結果の報告はなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 117）、治験責任医師の報告によると、本事象に関して認められた臨床症状は食思不振及び全身疲労であった。肝酵素検査とともに、考えうる原因について精査されており、以下の結果が得られた；サイトメガロウイルス（CMV）、Epstein-Barr ウイルス（EBV）、B 型肝炎ウイルス（HBV）、A 型肝炎ウイルス（HAV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）、E 型肝炎ウイルス（HEV）の抗原はいずれも陰性、抗核抗体（ANA）及び抗ヒトグロブリン（AHG）は陽性。同日、被験者は食事を開始した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 118）、自己免疫性肝炎の疑いのため、被験者は血液内科から肝臓内科へ移った。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 120）、prednisolone が 40 mg（1 日 1 回静脈内投与）に減量され、核医学（RI）検査が実施された（結果の提供なし）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 124）、この週に肝生検が予定されていたが実施されず、被験者の全身状態、肝機能及び血小板数が安定した後で実施されることとなった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 127）、prednisolone が 30 mg（1 日 1 回静脈内点滴投与）に減量され、腹部磁気共鳴画像（MRI）検査が実施された（結果の提供なし）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 134）、prednisolone 錠が 20 mg（1 日 1 回経口投与）に減量され、超音波ガイド下肝生検が実施された（結果の提供なし）。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 138）、臨床検査結果及び全身状態が改善したため被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 145）、被験者は肝臓内科及び血液内科を受診した。肝生検の結果、自己免疫性肝炎が示唆された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 159）、被験者は肝臓内科及び血液内科を受診した。血液検査の結果、肝機能検査値は Grade 1 に回復した。prednisolone 錠が 15 mg に減量され、投与を継続された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 289、治験薬投与中止から 176 日後）、自己免疫性肝炎は肝臓内科で低用量ステロイド療法による治療が行われ、軽快と判断された。

治験責任医師は、本事象とアバトロンボパグとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。本事象の主原因は自己免疫性と考えられたことから、治験責任医師は治験薬と関連なしと判断した。

治験依頼者の見解：

治験薬（アバトロンボパグ）の初回投与から 112 日後、5[redacted] 歳の女性被験者に予測できない高度の重篤な有害事象（自己免疫性肝炎）が発現した。基礎疾患である ITP が交絡因子である

と考えられた。特筆すべき重要な点は、本事象が治験薬（アバトロンボパグ）の初回投与から112日後、かつ40 mg/日に増量してから3日後に発現したことである。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象が潜在的な自己免疫過程の結果によるものと考えられることから治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

| Date | ALT (NR: 7-23) (U/L) | AST (NR: 13-30) (U/L) | Total Bilirubin (NR: 0.4-1.5) (mg/dL) | Platelet count (NR: 158-348) (× $10^3$/μL) |
|---|---|---|---|---|
| [redacted] 20[redacted] (Day 1) | 17 | 21 | 0.7 | 23 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 99) | 95 (H) | 78 (H) | 0.8 | 82 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 113) | 1565 (H) | 1426 (H) | 3.5 (H) | 18 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 115) | 1233 (H) | 1036 (H) | 3.4 (H) | 29 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 116) | 1214 (H) | 922 (H) | 3.2 (H) | 38 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 117) | 1186 (H) | 786 (H) | 3.2 (H) | 58 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 120) | 987 (H) | 500 (H) | 2.9 (H) | 123 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 124) | 886 (H) | 486 (H) | 4.1 (H) | 87 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 127) | 761 (H) | 445 (H) | 4.4 (H) | 71 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 130) | 663 (H) | 388 (H) | 3.7 (H) | 66 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 134) | 580 (H) | 289 (H) | 3.0 (H) | 80 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 141) | 249 (H) | 79 (H) | 1.5 | 126 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 145) | 129 (H) | 39 (H) | 1.3 | 146 (L) |
| [redacted] 20[redacted] (Day 159) | 24 (H) | 19 | 1.0 | 166 |

ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; NR=normal range; H=high; L=low

**被験者識別コード：[redacted]**

| | |
|---|---|
| 年齢[a]、人種、性別 | 5[redacted]歳、日本人、女性 |
| コア期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日[b] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183） |
| 継続期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 269） |
| 叙述記載理由 | 重篤な有害事象 |
| 事象名<br>（医師記載名／MedDRA/J基本語） | びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫／びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫 |
| 発現日[c]／持続期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）／227日 |
| CTCAE Grade／治験薬との因果関係 | Grade 3／関連なし（not related） |
| 治験薬の処置 | 投与中止<br>（中止理由：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） |
| 転帰 | 回復（Day 368） |
| その他の事象 | 慢性副鼻腔炎、齲歯、コロナウイルス感染、倦怠感、傾眠、脱毛症 |

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities
MedDRA ver. 27.0
a: ベースライン時の年齢
b: 最終投与日 − 初回投与日 ＋1
c: 初めて症状が認められた日
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Section 14.3.3

本被験者は 5[redacted]歳の日本人女性で、20[redacted]年[redacted]月から慢性 ITP に罹患していた。治験薬投与開始前からの併用 ITP 治療薬として、prednisolone 20 mg（1 日 1 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）及び carbazochrome sodium sulfonate 30 mg（1 日 3 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）を使用していた。治験薬投与開始後の併用 ITP 治療薬として prednisolone 5 mg（1 日 1 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）を使用していた。

病歴又は処置歴として、胃癌及び胃癌摘除術（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）があった。試験組入れ時に継続していた疾患は、高血圧（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、背部痛（20[redacted]年～継続中）、筋痙縮（20[redacted]年～継続中）及び歯周病（20[redacted]年～継続中）であった。重篤な有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）の発現時の併用薬として、olmesartan medoxomil 20 mg（1 日 1 回経口投与）（開始日不明～継続中）、unspecified herbal and traditional medicine（glycyrrhiza spp. root、paeonia lactiflora root）4 錠（必要に応じて経口投与）（開始日不明～継続中）及び ketoprofen tape 40 mg（1 日 1 回局所投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −11）、本被験者はスクリーニングを受け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）にコア期に組み入れられた。治験実施計画書に従い非盲検下でアバトロンボパグの用量を漸増又は漸減する投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 15）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted]年[redacted]月

[redacted]日（Day 57）まで 20 mg（週 3 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 78）まで 20 mg（1 日 1 回）のアバトロンボパグが投与され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 88）まで投与中断した。被験者はアバトロンボパグの投与を再開し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 127）まで 20 mg（週 3 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）まで 20 mg（1 日 1 回）のアバトロンボパグが投与され、コア期でのアバトロンボパグ最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、本被験者は治験実施計画書に従い継続期に移行し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）まで 40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 204）まで 20 mg（1 日 1 回）のアバトロンボパグが投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）に用法用量不明でアバトロンボパグが投与された後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 207）まで投与が中断された。アバトロンボパグの投与が 20 mg（週 3 回）で再開され 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 218）までこの用量での投与が継続された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 225）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）まで 40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日のアバトロンボパグが投与された。治験実施計画書に従い 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252）まで治験薬の投与を中断した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 267）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 269）まで 20 mg（週 3 回）のアバトロンボパグが投与された後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 270）に本事象のためアバトロンボパグの投与を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が発現し、入院が必要な重篤な有害事象（CTCAE Grade 3）であった。本事象に対する治験薬の処置は投与中止であった。

事象の経過：

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 142）、被験者は左首に腫れを感じた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 148）、被験者が左首の腫脹を訴え、エコー検査が実施された。検査の結果、反応性のリンパ節腫脹が疑われたが、悪性リンパ腫を否定できなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 155）、β2-ミクログロブリンが 2.7 μg/mL（基準値範囲：0.8～2.5 μg/mL）、インターロイキン 2 受容体が 973 U/mL（基準値範囲：121～613 U/mL）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 164）、ポジトロン断層撮影（PET）検査の結果、左頸部リンパ節にフルオロデオキシグルコース（FDG）集積を伴う腫脹及びリンパ節融合を認めた。原発巣を疑う異常高集積部位を確認できなかったことから悪性リンパ腫が疑われた。口蓋扁桃も左側優位に集積がみられ、リンパ節病変が示唆された。悪性の経過を示す他の追加所見は報告されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 169）、穿刺吸引細胞診が実施され、クラス V のリンパ腫であった。ギムザ染色により異型リンパ球の細胞質に好塩基性が示され、核内に網状クロマチンの増加と

核小体が観察された。背景には、核分裂を伴う複数の変形細胞も認められた。リンパ腫を推定する細胞像であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 172）、CT 検査の結果、内部の造影効果が均一で融合傾向のあるリンパ節腫脹が左首に複数認められ、悪性リンパ腫が疑われた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 173）、CT 検査、穿刺吸引細胞診及び PET 検査の結果が確認された。報告によると、頸部リンパ節生検及びびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫についての病理学検査のため 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 198）～[redacted]日（Day 200）に被験者は入院した。被験者にびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫が疑われたが、生命を脅かすような状態ではなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 193）、paracetamol 600 mg（必要に応じて経口投与）が投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 199）、左頸部リンパ節腫脹に対する生検が実施された。病理組織学的細胞診も行われた結果、中～大サイズの異常リンパ球の密集が確認された。多数の核分裂像が認められ、異型分裂像も確認された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205）、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫と最終診断された。免疫染色の結果は、CD3（陰性）、CD5（陰性）、CD20（陽性）、CD10（陰性）、BCL6（陽性）、MUM1/IRF4（陽性）、BCL2（陽性）、MYC（陰性）及び Ki67（陽性）であった。用法用量不明でアバトロンボパグが投与された後、投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 208）、被験者は抗がん治療のため入院したが、正午頃に発熱（38.1℃）した。被験者は退院し、自宅療養を開始した。血小板数が 150000 を下回ったため、治験実施計画書に従い 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 208）にアバトロンボパグの投与を再開した。骨髄生検の結果、骨髄クロット及び生検組織共に、含まれる造血巣は非常に小さかったが、やや低形成であるように見えた（M/E 比：5:1）。様々な分化段階の顆粒球が認められた。赤芽球島は不明瞭であった。巨核球数は 0～2 個/HPF であり、少数の CD3 陽性 T 細胞及び CD20 陽性 B 細胞が散発的に認められた。異型リンパ球又は異型リンパ球の集簇は認められなかった。リンパ腫の浸潤は認められなかった。リンパ腫の所見なしとの診断が報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 219）、被験者は抗がん剤による治療のために入院した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 220）に R-CHOP 療法を開始し、合計 6 コースが実施される予定となった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 222）、被験者は退院した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 239）、血小板数が $400 \times 10^9$/L を超えたため、治験実施計画書に従い 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 240）～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 252）まで治験薬の投与を中断した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 247）、R-CHOP 療法を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 253）、血小板数が $150 \times 10^9$/L を下回ったため、治験実施計画書に従いアバトロンボパグの投与を再開した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 270）、血小板数の大幅な変動による身体への著しい負担に加え、治験薬、ステロイド及びリツキシマブの併用による血栓症のリスクがあることから、治験責任医師により、アバトロンボパグの投与が中止され、被験者の試験参加が中止された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 291）、R-CHOP 療法（4 回目）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 295）、本事象と治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係は「関連なし」であり、更なる追跡調査は不要と判断された。しかし、本事象は治験薬投与中に発現した重篤な有害事象であることから、再検討の結果、全 6 回の R-CHOP 療法を完了し、有効性を評価して、本事象が軽快若しくは症状が慢性化又は安定化するまで臨床試験の一環として経過観察を行うこととなった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 312）、R-CHOP 療法（5 回目）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 333）、R-CHOP 療法（6 回目）を開始した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 362）、FDG-PET/CT 検査が実施された。左頸部リンパ節の縮小がみられ、異常集積は認められず、左扁桃の集積も減少していた。新規病変が疑われる集積は認められなかった。完全奏効（complete metabolic response）と考えられた。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 368）、被験者は血液・腫瘍内科を受診した。乳酸脱水素酵素（LDH）が 210 U/L、β2-ミクログロブリンが 1.9 μg/mL、インターロイキン 2 受容体が 398 U/mL であった。FDG-PET/CT 検査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び血液検査（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の結果に基づき、治験責任医師は被験者の症状が消失し、本試験での更なる追跡調査は不要と判断した。

治験責任医師は、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫は重篤（入院及び重要な医学的事象）で、アバトロンボパグとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。本事象の発現に寄与した可能性のある他の要因として、試験対象疾患（ITP）が報告された。

治験依頼者の見解：

5[redacted]歳の女性被験者に発現した重篤な有害事象（びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫）は、アバトロンボパグの安全性情報（治験薬概要書第[redacted]版）によると、アバトロンボパグ使用中に認められた事象として挙げられていない。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

| Date | LDH (NR: 124-222 U/L) (U/L) | Platelet count (NR: Unknown) (× $10^3$/μL) |
|---|---|---|
| [redacted] 20[redacted] (Day 155) | 256 | 67 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 162) | 278 | 66 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 169) | 272 | 94 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 176) | 277 | 59 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 183) | 283 | 47 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 193) | 410 | 70 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 198) | 327 | 218 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 204) | 317 | 402 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 207) | – | 273 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 208) | – | 129 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 218) | 220 | 49 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 225) | – | 19 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 233) | – | 99 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 239) | – | 484 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 242) | – | 518 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 247) | – | 287 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 253) | – | 31 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 260) | – | 22 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 267) | – | 311 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 270) | – | 417 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 368) | 210 | – |

LDH=lactate dehydrogenase; NR=normal range

**被験者識別コード：[redacted]**

| | |
|---|---|
| 年齢[a]、人種、性別 | 4[redacted]歳、日本人、女性 |
| コア期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日[b] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 172） |
| 継続期 | |
| 治験薬投与 | NA |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日 | NA |
| 叙述記載理由 | 重篤な有害事象 |
| 事象名<br>（医師記載名／MedDRA/J基本語） | 月経過多／重度月経出血 |
| 発現日[c]／持続期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）／11日間 |
| CTCAE Grade／治験薬との因果関係 | Grade 3／関連なし（not related） |
| 治験薬の処置 | NA |
| 転帰 | 回復（Day 194） |
| その他の事象 | 強膜出血、子宮出血、頭痛、挫傷 |

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable
MedDRA ver. 26.1
a: ベースライン時の年齢
b: 最終投与日 – 初回投与日 +1
c: 初めて症状が認められた日
Source: Study 307 CSR Section 14.3.3

本被験者は4[redacted]歳の日本人女性で、20[redacted]年から慢性ITPに罹患していた。治験薬投与開始後の併用ITP治療薬として、eltrombopag olamine 25 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]日）、eltrombopag olamine 50 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～継続中）、immunoglobulin human normal 5 g（1日4回静脈内投与）（20[redacted]年[redacted]月）、prednisolone 30 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）を使用していた。

試験前に消失していた病歴又は処置歴の報告はなかった。試験組入れ時に継続していた疾患は、混合性結合組織病（20[redacted]年～継続中）であった。重篤な有害事象（重度月経出血）の発現時の併用薬として、alendronate sodium 35 mg（週1回経口投与）（開始日不明～継続中）、eldecalcitol 0.75 μg（1日1回経口投与）（開始日不明～継続中）、hydroxychloroquine sulfate 200 mg（1日1回経口投与）（開始日不明～継続中）、lansoprazole 15 mg（1日1回経口投与）（開始日不明～継続中）があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −3）、本被験者はスクリーニングを受け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）にコア期に組み入れられた。治験実施計画書に従い非盲検下でアバトロンボパグの用量を漸増又は漸減する投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 21）まで20 mg（1日1回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 96）まで20 mg（週3回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 131）まで20 mg（1日1回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 145）まで40 mgを週3回及び20 mgを各週の残り4日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 153）まで40 mg（1日1回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 160）まで40 mgを週3回及び20 mg

を各週の残り 4 日、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 167）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 172）まで 20 mg（週 3 回）のアバトロンボパグが投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 (Day 172)、本被験者はコア期でのアバトロンボパグの最終投与を受けた。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 197）、本被験者は併用禁止薬の投与が必要なため試験を中止した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 184）、重度月経出血（月経過多）が発現し、入院が必要な重篤な有害事象（CTCAE Grade 3）であった。本事象に対する治験薬の処置は該当せずであった。

事象の経過：

本試験への参加前に被験者には月経過多の既往歴があり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 日に入院歴があった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 184）、月経が始まり、被験者は月経出血が普段よりも多いと報告した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 186）、月経過多に伴って起立性低血圧の症状が認められた。被験者は救急車で近隣の病院に搬送され、入院した。複数の検査が行われた。被験者は月経過多（重度月経出血）を呈し、入院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 187）、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 188）、被験者は治験実施医療機関を受診した。月経過多は継続しており、貧血の治療のため被験者は入院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 190）、red blood cells 400 mL（静脈内投与 1 回）が投与された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 192）、月経出血が止まり、紫斑は改善傾向が認められた。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 193）、被験者は退院した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 194）、月経過多は消失したと報告された。

治験責任医師は、重度月経出血は重篤（入院）かつ高度で、アバトロンボパグとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

治験依頼者の見解：

4[redacted] 歳の女性被験者に発現した高度の有害事象（重度月経出血）は、アバトロンボパグの安全性情報（治験薬概要書第 [redacted] 版）によると、アバトロンボパグ使用中に認められた事象として挙げられていない。基礎疾患である ITP 及び既往歴の月経過多が本事象のリスク因子である。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

| Date | Hemoglobin (NR: Unknown) (mg/dL) | Platelet Count (NR: Unknown) ($\times 10^3/\mu L$) |
|---|---|---|
| [redacted] 20[redacted] (Day 186) | 7.8 | 12 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 188) | 6.2 | 14 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 189) | 6.0 | 14 |
| [redacted] 20[redacted] (Day 190) | 5.8 | 14 |

NR=normal range

**被験者識別コード：[redacted]**

| | |
|---|---|
| 年齢[a]、人種、性別 | 7[redacted]歳、日本人、男性 |
| コア期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日[b] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184） |
| 継続期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 408） |
| 叙述記載理由 | 1. 重篤な有害事象<br>2. 注目すべき有害事象<br>3. 注目すべき有害事象<br>4. 重篤な有害事象 |
| 事象名<br>（医師記載名／MedDRA/J基本語） | 1. 敗血症／敗血症<br>2. 閉塞性動脈硬化症／末梢動脈閉塞性疾患<br>3. 脳卒中／脳卒中<br>4. イレウス／イレウス |
| 発現日[c]／持続期間 | 1. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 404）／24日間<br>2. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 404）／継続中<br>3. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 408）／継続中<br>4. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 416）／8日間 |
| CTCAE Grade／治験薬との因果関係 | 1. Grade 3／関連なし（not related）<br>2. Grade 3／関連なし（not related）<br>3. Grade 2／関連あり（related）<br>4. Grade 3／関連なし（not related） |
| 治験薬の処置 | 1. 投与中止（中止理由：重大な医学的状態）<br>2. 変更なし<br>3. 変更なし<br>4. 変更なし |
| 転帰 | 1. 回復（Day 427）<br>2. 未回復（Day 604）（データカットオフ日）<br>3. 未回復（Day 604）（データカットオフ日）<br>4. 回復（Day 423） |
| その他の事象 | 発熱、便秘、下痢、C-反応性蛋白増加、フィブリンDダイマー増加、白血球数増加、うっ滞性皮膚炎、軟部組織壊死、落ち着きのなさ、湿疹 |

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=not applicable
MedDRA ver. 27.0
a: ベースライン時の年齢
b: 最終投与日 – 初回投与日 +1
c: 初めて症状が認められた日
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Section 14.3.3

本被験者は7[redacted]歳の日本人男性で、20[redacted]年から慢性ITPに罹患していた。治験薬投与開始前のITP治療薬として、romiplostim 250 µg（週1回皮下投与）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）があった。治験薬投与開始後の併用ITP治療薬として、prednisolone 5 mg（1日1回経口投与）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）、prednisolone 10 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）、prednisolone 5 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）を使用していた。

試験前に消失していた病歴又は処置歴の報告はなかった。試験組入れ時に継続していた疾患は、糖尿病（20[redacted]年～継続中）、高血圧（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、白内障（20[redacted]年[redacted]月～継続中）であった。重篤な有害事象の発現時の併用薬として、amlodipine 2.5 mg（1 日 1 回経口投与）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）、telmisartan 40 mg（1 日 1 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、esomeprazole 20 mg（1 日 1 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、eldecalcitol 0.75 μg（1 日 1 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、paracetamol 400 mg（1 日 3 回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、sennoside a+b calcium 24 mg（必要に応じて経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、sodium picosulfate 10 滴（必要に応じて経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、paracetamol 500 mg（1 日 1 回静脈内投与）（20[redacted]年[redacted]月）、heparinoid（1 日 2 回局所投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、hydrocortisone sodium succinate（1 日 2 回静脈内投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、meropenem 0.5 g（1 日 3 回静脈内投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、omeprazole 20 mg（1 日 1 回静脈内投与）（20[redacted]年[redacted]月）があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −11）、本被験者はスクリーニングを受け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）にコア期に組み入れられた。治験実施計画書に従い非盲検下でアバトロンボパグの用量を漸増又は漸減する投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 16）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 44）まで 40 mg を週 3 回及び 20 mg を各週の残り 4 日、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）まで 40 mg（1 日 1 回）のアバトロンボパグが投与され、コア期でのアバトロンボパグ最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 185）、本被験者は治験実施計画書に従い継続期に移行し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 403）まで 40 mg を 1 日 1 回のアバトロンボパグが投与された後、データカットオフ日まで投与が中断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 404）、敗血症が発現し、入院が必要な重篤な有害事象（CTCAE Grade 3）であった。本事象に対する治験薬の処置は投与中止（投与中断）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 404）、末梢動脈閉塞性疾患（CTCAE Grade 3）が発現し、本事象に対する治験薬の処置は変更なしであった。末梢動脈閉塞性疾患は、注目すべき有害事象として SAP に規定された MedDRA の基本語であった。本事象の医師記載名は閉塞性動脈硬化症であり、血栓塞栓性イベントではなく、動脈のアテローム硬化性疾患によるものであった。治験責任医師は、本事象を注目すべき有害事象と判断しなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 404）、非重篤な有害事象である軟部組織壊死（CTCAE Grade 3）が発現し、治験責任医師はアバトロンボパグとの因果関係を「関連あり（related）」と判断した。であった。本事象に対する治験薬の処置は変更なしであり、データカットオフ日時点で転帰は未回復であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 408）、脳卒中が発現し、注目すべき有害事象（CTCAE Grade 2）であった。治験責任医師は、入院又は入院期間の延長は不要と判断した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 416）、イレウスが発現し、入院が必要な重篤な有害事象（CTCAE Grade 3）であった。

事象の経過：

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 401）、被験者は来院（Visit E7）する予定であったが、体調不良及び足の痛みのため来院しなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 403）、prednisolone の投与が中止された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 404）、被験者は来院した（Visit E7）。高熱があり（38.8℃）、意識障害がみられた。身体検査で両下肢に壊死病変が認められ、治験責任医師はおそらく敗血症性塞栓症が原因と判断した。血液検査の結果、C-反応性蛋白の増加が認められた（22.661 mg/dL）。敗血症の治療薬として抗生物質及びコルチコステロイドの静脈内投与が開始された。治験責任医師は治験薬の投与を中止しなかったが、被験者は自身の判断で 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から治験薬を服用していなかった。血液培養の結果は陰性であった。血小板数は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 366）に 83 × $10^9$/L、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 404）に 122 × $10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 407）、抗生物質及びコルチコステロイドの静脈内投与が継続された。発熱はおさまり、意識障害は改善した。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 408）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日の入院以来、被験者に意識障害が認められたため、頭部 MRI 検査が実施された。頭部 MRI 検査の結果、脳卒中の所見が確認された。MRI 所見で急性梗塞が認められたあと、脳卒中に伴う症状は認められなかった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 409）、hydrocortisone sodium succinate の静脈内投与が中止された。血小板数が減少したため、prednisolone の投与が再開された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 416）、被験者が嘔吐し、X 線検査及び CT スキャンが実施された。被験者はイレウスと診断された。イレウスは、データカットオフ日以降に継続期に発現した重篤な有害事象として報告された。胃管が挿入され、飲食が禁止された。経口薬はすべて静脈内投与の薬剤に変更された。経口薬の服用が困難な状況が続くと判断されたため、被験者は試験を中止した。血小板減少症のため、脳卒中に対する抗血小板療法は延期された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 417）、血小板数は 20 × $10^9$/L であった。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 422）、胃管が抜去された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 423）、腹部に症状がなかったため、被験者は食事を開始した。イレウスは消失したと判断された。

20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（Day 428）、MRI 所見には陳旧性梗塞のみが認められた。1 ヵ月を超える経過観察後、懸念する症状は認められず、脳卒中の有害事象について更なる追跡調査は不要と判断された。治験薬の投与中止後、脳卒中を疑う新たな症状は認められなかったが、MRI 検査で古い梗塞の所見が示されたため、脳卒中の転帰は未消失のままであった。血液培養の結果は陰性であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 448）、これまでの経過から、発熱がなく、食事が可能で、CRP の減少が認められた 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 427）頃に、敗血症は消失したと判断された。

治験責任医師は、敗血症は重篤（入院）で、アバトロンボパグとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。敗血症の要因は特定されず、不明であった。

治験責任医師は、脳卒中は意識障害の原因ではなく、重症度を CTCAE Grade 2（入院を必要としない）と判断した。したがって、入院又は入院の延長は不要であり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 422）に脳卒中は重篤な有害事象ではないと再考された。治験責任医師は、脳卒中が敗血症によって発現した可能性があると評価した。治験薬の作用機序を考慮すると、治験薬との因果関係を否定することは出来ず、他に考えられる要因として敗血症が報告された。MRI 検査で急性梗塞の所見が認められたことから、被験者は一過性脳虚血発作ではなく脳卒中と診断された。意識消失の原因は不明であった（ただし、脳卒中は意識消失の原因ではないと判断された）。

治験責任医師は、イレウスは重篤（入院）で、アバトロンボパグとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。本事象の発現に寄与した可能性のある他の要因は特定されず不明であったが、治験責任医師は脾摘が原因である可能性を考えた。

治験依頼者の見解：

7[redacted]歳の男性被験者に発現した高度の重篤な有害事象（敗血症）は、アバトロンボパグの安全性情報（治験薬概要書第[redacted]版）によると、アバトロンボパグ使用中に認められた事象として挙げられていない。病歴及びリスク因子に関する情報が限定的である。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

7[redacted]歳の男性被験者に発現した高度の重篤な有害事象（イレウス）は、アバトロンボパグの安全性情報（治験薬概要書第[redacted]版）によると、アバトロンボパグ使用中に認められた事象として挙げられていない。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断し、他に考えられる要因として脾摘がリスク因子である可能性があるとした。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

| Date | CRP (NR: 0.000-0.300 mg/dL) | White blood cell count (NR: 4.0-8.0×10$^3$/UL) | Platelet count (NR: Unknown) |
|---|---|---|---|
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 331) | – | – | 67×10$^9$/L |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 366) | – | – | 83×10$^9$/L |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 404) | 22.661 mg/dL | 18.3×10$^3$/UL | 122×10$^9$/L |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 405) | 24.805 mg/dL | 18.3×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 406) | 14.865 mg/dL | 21.1×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 408) | 8.742 mg/dL | 13.7×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 410) | 6.825 mg/dL | 15.6×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 413) | 6.176 mg/dL | 14.4×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 415) | 4.895 mg/dL | 17.9×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 416) | 5.432 mg/dL | 19.7×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 417) | 9.196 mg/dL | 19.7×10$^3$/UL | 20×10$^9$/L |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 418) | 6.093 mg/dL | 18.3×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 420) | 4.045 mg/dL | 14.2×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 422) | 4.219 mg/dL | 15.0×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 424) | 2.572 mg/dL | 13.7×10$^3$/UL | – |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 427) | 0.929 mg/dL | 13.7×10$^3$/UL | – |

CRP=C-reactive protein, NR=normal range

**被験者識別コード：[redacted]**

| | |
|---|---|
| 年齢[a]、人種、性別 | 7[redacted]歳、日本人、女性 |
| コア期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日[b] | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）／<br>20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183） |
| 継続期 | |
| 治験薬投与 | 非盲検下でアバトロンボパグ経口投与 |
| 治験薬の初回投与日／<br>最終投与日 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）／<br>継続中 |
| 叙述記載理由 | 重篤な有害事象 |
| 事象名<br>（医師記載名／MedDRA/J基本語） | 結腸直腸癌／結腸直腸癌 |
| 発現日[c]／持続期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315）／65日間 |
| CTCAE Grade／治験薬との因果関係 | Grade 3／関連なし（not related） |
| 治験薬の処置 | 変更なし |
| 転帰 | 回復（Day 379） |
| その他の事象 | 坐骨神経痛、腎盂腎炎、失神寸前の状態、不眠症、肝機能異常、創傷感染 |

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities MedDRA ver. 27.0
a: ベースライン時の年齢
b: 最終投与日 – 初回投与日 +1
c: 初めて症状が認められた日
Source: Study 307 CSR 1-year data addendum Section 14.3.3

本被験者は7[redacted]歳の日本人女性で、20[redacted]年から慢性ITPに罹患していた。治験薬投与開始前のITP治療薬として、eltrombopag olamine（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）を使用していた。

病歴又は処置歴として、子宮癌（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）、白内障（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）、及び慢性硬膜下血腫（20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月）があった。試験組入れ時に継続していた疾患は、脂質異常症（20[redacted]年～継続中）、高血圧（20[redacted]年～継続中）、及び骨粗鬆症（20[redacted]年～継続中）であった。重篤な有害事象の発現時の併用薬として、telmisartan 10 mg（1日1回経口投与）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）、atorvastatin 2.5 mg（1日1回）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）、alfacalcidol 1 μg（1日1回経口投与）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）、alendronate sodium 35 mg（週1回経口投与）（開始日不明～20[redacted]年[redacted]月）、hydroxyzine hydrochloride 25 mg（1回静脈内投与）（20[redacted]年[redacted]月）、eszopiclone 1 mg（1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月）、lemborexant 2.5 mg（必要に応じて経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、iodoform（必要に応じて局所投与）（20[redacted]年[redacted]月）、telmisartan 10 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、atorvastatin calcium trihydrate 2.5 mg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、alfacalcidol 1 μg（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、alendronate sodium 35 mg（週1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）、collagen 125 mL（1日1回経口投与）（20[redacted]年[redacted]月～継続中）があった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day −26）、本被験者はスクリーニングを受け、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）にコア期に組み入れられた。治験実施計画書に従い非盲検下でアバトロンボパグの用量を漸増

又は漸減する投与を開始し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 14）まで 20 mg（1 日 1 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 133）まで 20 mg（週 3 回）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）まで 20 mg（週 2 回）のアバトロンボパグが投与され、コア期でのアバトロンボパグ最終投与日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、本被験者は治験実施計画書に従い継続期に移行し、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 357）まで 20 mg（週 2 回）のアバトロンボパグが投与された後、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 364）まで投与が中断された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）、アバトロンボパグの投与が 20 mg（週 2 回）で再開されデータカットオフ日までこの用量での投与が継続された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315）、結腸直腸癌が発現し、入院が必要な重篤な有害事象（CTCAE Grade 3）であった。本事象に対する治験薬の処置は変更なしであった。

事象の経過：

20[redacted]年（月日不明）以来、ポリープの除去及び経過観察の目的で内視鏡検査が複数回実施されていた。内視鏡検査が最後に実施された日は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日であった。20[redacted]年より前、被験者は定期的に内視鏡検査を受け、複数のポリープが認められたものの悪性腫瘍は確認されなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 302）、被験者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に他院で受けた便潜血検査の結果が陽性であったことを報告した。被験者に症状があったためではなく、定期健康診断の一環として便潜血検査が実施された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 315）、内視鏡検査が実施され、同日に生検も行われた。病理組織学的診断は、結腸生検組織の腺癌［グループ 5、管状腺癌の高分化型（tub 1）～中分化型（tub 2）］と報告された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 322）、内視鏡検査及び生検の結果から、被験者は結腸直腸癌と診断された。被験者の血小板数は維持されており、治験薬が結腸直腸癌又は結腸直腸癌に対する手術に影響を及ぼさないと考えられたため、治験責任医師は本試験の継続が可能と判断した。更に、治験薬投与開始前には良性と考えられたポリープが時間の経過とともに癌化した可能性が高かったことから、治験薬との因果関係は関連なしと判断された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 324）、CT 検査が実施された。肺転移及び肝転移はなく、明らかな骨転移も認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 330）、上部消化管内視鏡検査及び X 線検査が実施された。術前検査で注目すべき所見は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 336）、腹部超音波検査が実施された。術前検査で注目すべき所見は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 351）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に予定されている腹腔鏡下手術のため被験者は入院した。退院は20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の予定であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 352）、腹腔鏡下手術が実施されたが、過去の手術が原因で結腸と腸間膜の間にかなりの癒着がみられたため、開腹S状結腸切除術に切り替えられた。手術前に血小板輸血が行われた。移動型X線装置による検査の結果、術前に注目すべき所見は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 353）、移動型X線装置による検査の結果、術後に注目すべき所見は認められなかった。生検が実施され、病理組織学的検査の結果、下行結腸の表在癌（タイプ：O-IIc、サイズ：15×11 mm）と診断された。組織学的に管状腺癌であった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 356）、移動型X線装置による検査の結果、術後に注目すべき所見は認められなかった。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 358）、血液検査の結果、肝機能に悪化傾向が認められた。治験薬が肝機能に有害な影響を及ぼす可能性があるため、治験薬の投与が一時中断された。未だ排便がなかったため、退院が延期された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 365）、血液検査の結果、肝機能に改善傾向が認められ、治験薬投与は問題ないと判断された。血小板数が $181 \times 10^9$/L であったため、治験薬の投与が再開された（20 mg を週2回）。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 379）、病理組織学的診断が「ステージ1の結腸直腸癌で、更なる治療は必要なく、経過観察」であり、被験者は回復したと判断された。創傷治療が継続中であったため、退院は延期された。

治験責任医師は、結腸直腸癌は重篤（重要な医学的イベント）かつ高度で、アバトロンボパグとの因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。本事象の発現に寄与した可能性のある要因は、不特定の他の要因と考えられた。

治験依頼者の見解：

7[redacted]歳の女性被験者に発現した重篤な有害事象（結腸直腸癌）は、アバトロンボパグの安全性情報（治験薬概要書第[redacted]版）によると、アバトロンボパグ使用中に認められた事象として挙げられていない。治験責任医師の判断と一致して、治験依頼者は、本事象と治験薬（アバトロンボパグ）との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。本事象の発現後も試験が継続された。子宮癌の病歴が、本事象の発現に寄与したリスク因子である。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

| Date | AST (NR: Unknown) | ALT (NR: Unknown) | LDH (NR: Unknown) | ALP (NR: Unknown) | GGT (NR: Unknown) | Platelet Count (NR: Unknown) ($\times 10^9$/μL) |
|---|---|---|---|---|---|---|

| | (U/L) | (U/L) | (U/L) | (U/L) | (U/L) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 358) | 187 | 218 | 251 | 377 | 430 | 192 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 365) | 39 | 83 | 264 | 361 | 379 | 181 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 372) | 27 | 34 | 133 | 194 | 198 | 96 |
| [redacted] 20[redacted] (Study Day 379) | 25 | 24 | 136 | 142 | 140 | 94 |

ALP=alkaline phosphatase, ALT=alanine aminotransferase, AST=aspartate aminotransferase, GGT=gamma glutamyl transpeptidase, LDH=lactate dehydrogenase, NR=normal range

### 2.7.6.2 慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 2 相試験（CL-003 試験）

添付資料 5.3.5.1.1（参考資料）

#### 2.7.6.2.1 試験の標題

慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした AKR-501 錠 1 日 1 回 28 日間経口投与の第 2 相・ランダム化・二重盲検・プラセボ対照・用量設定・並行群間比較試験

#### 2.7.6.2.2 試験方法

##### 2.7.6.2.2.1 目的

**主要目的**

- 免疫性血小板減少症（ITP）患者にアバトロンボパグ（AKR-501）を投与して Day 28 の血小板数のレスポンダーの割合を評価する（詳細は 2.7.6.2.2.6 項）。

**副次目的**

- アバトロンボパグの薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的作用を評価する。
- 末梢血血小板数を含む、他の有効性指標を評価する。
- アバトロンボパグの安全性及び忍容性を評価する。

##### 2.7.6.2.2.2 フェーズ

第 2 相

##### 2.7.6.2.2.3 試験方法

本試験は、ITP の成人患者に 4 用量（2.5、5、10 又は 20 mg）のアバトロンボパグを 1 日 1 回 28 日間投与する、前向き、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。試験に組み入れた全ての被験者について、毎週（Day 7、14、21 及び 28）評価を行った。

##### 2.7.6.2.2.4 対象

**主な組入れ基準**

- Day 1（スクリーニング Visit B）の 3 ヵ月以上前に米国血液学会ガイドラインに従い ITP と確定診断され、同意文書に署名が得られた 18 歳以上の被験者
- スクリーニング Visit A の時点とスクリーニング Visit B（Day 1）の 48 時間以内の時点で、ステロイド薬使用被験者は血小板数が 50000/$mm^3$ 未満、ステロイド薬非使用被験者（スクリーニング Visit A 前 2 週間以内の使用がない）は血小板数が 30000/$mm^3$ 未満であること
- 適切な腎機能［クレアチニンが基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下］及び適切な肝機能［総ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）が ULN のそれぞれ 3 倍以下］を有する者

- 心血管疾患、血栓塞栓性疾患、深部静脈血栓症及び 6 ヵ月を超える全身抗凝固療法を必要とする内科的疾患の病歴がない者
- アバトロンボパグ投与前 4 週間以内に脾臓摘出術を受けていない者

以下の患者は組み入れなかった。

- 妊娠中若しくは授乳中の者、又は重大な内科的疾患（精神疾患を含む）を有すると治験担当医師が判断した者
- ループスアンチコアグラント陽性若しくは抗カルジオリピン抗体症候群、又は抗 $\beta_2$ グリコプロテイン抗体陽性の病歴のある者
- 血小板機能に影響する他の薬剤を使用している者

#### 2.7.6.2.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩 錠剤（2.5、5、10 又は 20 mg を含む）

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ

投与量・投与方法：空腹時（食事／軽食の 1 時間以上前、又は 2 時間以上後）にアバトロンボパグ（2.5、5、10 又は 20 mg 錠）又はマッチング・プラセボを 1 日 1 回 28 日間、毎朝ほぼ同じ時刻に経口投与した。

投与期間：以下の中止基準のいずれかに抵触しない限り、投与を 28 日間継続することとした。

- 女性被験者が妊娠した場合
- 被験者が治験実施計画書を遵守してないと治験担当医師が判断した場合
- 被験者が ITP の救援療法を受けた場合
- 被験者が同意を撤回した場合、又は治験担当医師が被験者にとって治験中止が最善の選択であると判断した場合
- 被験者の血小板数が 500000/$mm^3$ 超に増加した場合
- 重篤な有害事象、若しくは Grade 3 又は 4 の有害事象が発現し、（治験担当医師により）治験薬と関連ありと判断された場合

#### 2.7.6.2.2.6 評価方法

**(1) 有効性**

**主要評価項目**

レスポンダーの割合：Day 1 の血小板数が 30000/$mm^3$ 未満の被験者のうち Day 28 の血小板数が 50000/$mm^3$ 以上に達した被験者の割合と、Day 1 の血小板数が 30000/$mm^3$ 以上 50000/$mm^3$ 未満のステロイド薬使用被験者のうち Day 28 の血小板数が Day 1 から 20000/$mm^3$ 以上増加した被験者の割合を合計して算出した。

**副次評価項目**

1） 血小板数のベースラインからの変化量

2） 血小板数が 50000/mm$^3$ 以上及び 100000/mm$^3$ 以上に達した被験者の割合

3） 投与中に血小板数が倍増した被験者の割合

**(2) 薬物動態及び薬力学**

Day 7、14、21 及び 28 に血液検体を採取した。Day 21 及び Day 28 の検体採取は治験薬投与前とした。Day 28 には治験薬投与後の検体採取も行うことを推奨した。評価項目は、アバトロンボパグの母集団 PK モデルとそのパラメータ、並びにアバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係についての母集団 PK/PD モデルとそのパラメータとした。

**(3) 安全性**

ベースライン及び試験期間中の有害事象、病歴、身体所見、バイタルサイン、併用薬、心電図及び臨床検査に基づき安全性を評価した。

#### 2.7.6.2.2.7 目標被験者数

65 例（計画時）

#### 2.7.6.2.2.8 解析方法

**(1) 解析対象集団**

有効性の主解析には、最大の解析対象集団（FAS）を用いた。また、治験実施計画書に適合した（PP）解析対象集団についても有効性の解析を実施した。

| | |
|---|---|
| FAS： | 二重盲検投与にランダム割付けされ、ベースライン後の血小板数の測定値を 1 つ以上有する全ての被験者集団 |
| PP 解析対象集団： | 試験を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者集団 |
| ランダム割付け集団： | ランダム割付けされた全ての被験者集団（すなわち、intent-to-treat 集団） |
| 安全性解析対象集団： | 治験薬が 1 回以上投与され、ベースライン後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者集団 |
| PK 解析対象集団： | PK 評価のための採血が 1 回以上実施された全ての被験者集団 |

**(2) 有効性**

**主要評価項目**

Last observation carried forward（LOCF）法及び observed case（OC）法を用いて、被験者数とその割合から算出したレスポンダーの割合を投与群別に要約し、探索的なペアワイズ解析として Fisher の正確確率検定により比較した。

**副次評価項目**

他の定義のよるレスポンダーの割合の評価項目については、LOCF 法及び OC 法を用いて被験者数とその割合を示した。

(3)　**薬物動態及び薬力学**

母集団 PK 及び PK/PD 関係を検討した。

(4)　**安全性**

記述統計量を示した。

2.7.6.2.2.9　**試験実施期間**

2007 年[redacted]月～2009 年 1 月

2.7.6.2.2.10　**試験実施国**

米国

2.7.6.2.3　**結果**

2.7.6.2.3.1　**被験者の内訳・解析対象集団**

登録された 64 例の被験者を、4 用量のアバトロンボパグ群（2.5、5、10 又は 20 mg）又はプラセボ群のいずれかに 3:3:3:3:1 の比でランダム割付けした。割付け結果の内訳は、10 mg 群が 14 例であった以外は、各用量のアバトロンボパグ群に 15 例ずつ、プラセボ群は 5 例であった。試験を完了した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（88.1%、52/59 例）でプラセボ群（100%、5/5 例）よりやや低かった。アバトロンボパグ群で治験薬を中止した 7 例（11.9%）の中止理由は、有害事象、500000/$mm^3$ 以上への血小板数増加、同意撤回が各 2 例（3.4%）ずつ、他の理由が 1 例（1.7%）であった。治験薬の投与中止はアバトロンボパグの全ての用量群でみられた（5 mg 群で 1 例、他の 3 用量群で 2 例ずつ）。500000/$mm^3$ 以上への血小板数増加により中止した被験者 2 例はいずれも 20 mg 群であった。血小板数増加以外の中止理由は、偏りなく分布していた。64 例の被験者全てを、有効性及び安全性解析に含めた。

2.7.6.2.3.2　**人口統計学的及び他の基準値の特性**

64 例の被験者のうち、男性は 24 例、女性は 40 例であった。被験者の多くは白人（48 例、75%）であり、平均年齢はアバトロンボパグ群で 53.4 歳（範囲：18～82 歳）、プラセボ群で 39.6 歳（範囲：23～73 歳）であった。ベースラインの血小板数が 15000/$mm^3$ 以下の被験者は 18 例であった。

2.7.6.2.3.3　**有効性**

(1)　**有効性の主要評価項目：レスポンダーの割合**

Day 28 のレスポンダーの割合（FAS、LOCF 法）は、プラセボ群で 0%（0 例）、2.5 mg 群で 13.3%（2 例）、5 mg 群で 53.3%（8 例）、10 mg 群で 50.0%（7 例）、20 mg 群で 80.0%（12 例）であり、用量との関連がみられた。20 mg 群のレスポンダーの割合は、プラセボ群及び 2.5 mg 群に比べて統計学的に有意に高かった（それぞれ P=0.0036、P=0.0007）。

レスポンダーの割合のサブグループ解析

実施医療機関別（Site 132 vs それ以外の実施医療機関併合）、ベースラインの血小板数別（15000/mm$^3$ 以下 vs 15000/mm$^3$ 超）、前治療のライン数別（2 以下 vs 3 以上）、又は脾臓摘出術の有無別（あり vs なし）のサブグループ解析の結果、各部分集団間でレスポンダーの割合に違いは認められなかった。

血小板数データの解析

血小板数の反応は、Day 7 までに認められた。10 mg 群及び 20 mg 群では、血小板数の中央値は経時的に増加し、Day 14 に最大値を示した。2.5 mg 群及び 5 mg 群では、血小板数の中央値は Day 7 に最大値を示した。

Site 132 の被験者では、ベースライン以降の多くの測定時点の血小板数の中央値が、それ以外の実施医療機関併合の被験者に比べて高かった。

サブグループ解析の結果、アバトロンボパグ 20 mg に対する反応は、ベースラインの血小板数、ITP の前治療及び脾臓摘出術の有無によらず、大多数の被験者に認められた。

(2) 有効性の副次評価項目（別に記載しない限り FAS、LOCF 法）

Visit 別の反応

10 mg 群及び 20 mg 群では、血小板数の増加は Day 7 までに認められ、Day 14 で最大値を示した。

Day 28 に血小板数が 50000/mm$^3$ 以上に達した被験者の割合は、20 mg 群（80.0%）の方がプラセボ群（0%）及び 2.5 mg 群（13.3%）に比べて有意に高かった（それぞれ P=0.0036、P=0.0007）。

Day 28 に血小板数が 100000/mm$^3$ 以上に達した被験者の割合は、20 mg 群（53.3%）の方が 2.5 mg 群（6.7%）に比べて有意に高かったが（P=0.0142）、プラセボ群（0%）との比較では有意差は認められなかった（P=0.0547）。

Day 28 に血小板数が倍増した被験者の割合は、10 mg 群（57.1%）及び 20 mg 群（86.7%）の方が 2.5 mg 群（13.3%）に比べて有意に高かった（それぞれ P=0.0209、P=0.0001）。また、20 mg 群はプラセボ群（20.0%）に比べて有意に高かった（P=0.0139）。

PP 解析対象集団を対象とした解析結果及び FAS を対象として OC 法を用いた解析結果でも、概ね一貫した同様の傾向が認められた。

2.7.6.2.3.4 母集団 PK/PD

アバトロンボパグの血漿中濃度推移は、1 次及び 0 次の吸収過程と吸収時のラグタイムを持つ 1-コンパートメント PK モデルにより適切に表現することができた。ITP 患者にアバトロンボパグ錠剤を投与したときのバイオアベイラビリティは、懸濁液製剤を投与したときの 71%であり、42.7%の中程度～大きな個体間変動を示した。また、ITP 患者でのアバトロンボパグの見かけのクリアランスは 4.05 L/h であり、健康被験者より約 29%低く、見かけの分布容積は

健康被験者と同程度であった（162 L）。これら見かけのクリアランス及び分布容積は用量に依存しなかった。

健康被験者及び ITP 患者での血小板数推移は、2 つの PK コンパートメント及び 4 つの PD コンパートメントからなる 6-コンパートメント PK/PD life span モデルにより適切に表現することができた。アバトロンボパグに対する血小板数の反応は、ITP 患者が健康被験者と比較して平均で 34%高く、アバトロンボパグ濃度が 100 ng/mL 増加するごとに約 270%増加した。

混合 PK/PD モデル（good responder と poor responder の混合）により、全ての ITP 被験者がアバトロンボパグのレスポンダーであることを確認した。しかし、ITP 患者の反応には大きなばらつきが認められ、モデルから得た SLOP（アバトロンボパグ血漿中濃度に依存した血小板前駆体の産生促進比例速度定数）は被験者により 0.007 mL/ng（poor responder）～0.1262 mL/ng（good responder）までの幅があった（平均値は 0.0348 mL/ng、変動係数は 65%）。ベースラインの血小板数に依存して反応（SLOP）が変化する明確な兆候は認められなかった。

反応の大きなばらつきは、内因性要因に加えて、アバトロンボパグの曝露量のばらつきに一部起因すると考えられる。健康被験者に比べて ITP 患者でばらつきが大きくなった要因は、モデルでは説明できなかった。

PK/PD モデルでは、血小板産生に及ぼすステロイド薬の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

#### 2.7.6.2.3.5 安全性

アバトロンボパグ併合群で 5%以上の被験者に発現した有害事象を、重度の有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象の発現割合とともに表 2.7.6.2-1 に示す。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.2-2 に、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.2-3 に、重篤な有害事象を表 2.7.6.2-4 に示す。

二重盲検下での投与期間中、アバトロンボパグ群の 50 例（84.7%）、プラセボ群の 4 例（80.0%）に 1 件以上の治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）が発現した。よくみられた有害事象（アバトロンボパグ群の被験者の 10%以上で発現）は疲労、頭痛及び鼻出血であり、プラセボ群でも同様であった。アバトロンボパグ群の 3 例以上かつプラセボ群より高い割合で発現した有害事象は、下痢、挫傷、血小板数増加、嘔吐、斑状出血、悪心、四肢痛及び上気道感染であった。20 mg 群の 4 例で発現した血小板数増加を除き、有害事象の発現割合に用量との関連は認められなかった。血小板数増加は、血栓イベントや血栓・塞栓イベントを伴わなかった。

有害事象の多くは、治験担当医師によりアバトロンボパグと関連ありと判断されたが、投与中止に至った有害事象及び投与中断に至った有害事象の発現は、それぞれ 4 例（6.8%）及び 3 例（5.1%）と少なかった。

重篤な有害事象について、用量又は器官別大分類（SOC）に関連する傾向は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例の被験者で発現し、いずれもアバトロンボパグ群であった（5.1%）

（表 2.7.6.2-4）。2.5 mg 群で血小板減少症（1 例）、出血性胃炎（1 例）、10 mg 群で心筋梗塞、一過性脳虚血発作、肺炎及び網膜動脈閉塞（1 例、同一被験者）が発現した。このうち、心筋梗塞、一過性脳虚血発作及び網膜動脈閉塞は、アバトロンボパグと「関連するかもしれない（possibly related）」と治験担当医師が判断した。治験依頼者は、重篤な血小板減少症とアバトロンボパグの因果関係を否定できなかった。死亡の報告はなかった。

**表 2.7.6.2-1 アバトロンボパグ併合群で 5%以上の被験者に発現した有害事象、並びに対応する重度の有害事象及び因果関係ありと判断された有害事象（安全性解析対象集団）**

| TEAEs in ≥5% of Avatrombopag-Treated Subjects | Placebo (N=5) | Total Avatrombopag (N=59) | | |
|---|---|---|---|---|
| Preferred term | All AE [a)] | All AE [a)] | Severe AE [b)] | Related AE [c)] |
| Total n (%) of subjects with: | | | | |
| ≥1 total TEAE | 4 (80.0) | 50 (84.7) | 10 (16.9) | 35 (59.3) |
| 疲労 | 1 (20.0) [d)] | 12 (20.3) | 0 | 8 (13.6) |
| 頭痛 | 1 (20.0) [d)] | 12 (20.3) | 1 (1.7) | 10 (16.9) |
| 鼻出血 | 1 (20.0) | 9 (15.3) | 0 | 4 (6.8) |
| 下痢 | 0 | 5 (8.5) | 0 | 4 (6.8) |
| 挫傷 | 0 | 4 (6.8) | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 0 | 4 (6.8) [e)] | 4 (6.8) | 4 (6.8) |
| 嘔吐 | 0 | 4 (6.8) | 1 (1.7) | 3 (5.1) |
| 斑状出血 | 0 | 3 (5.1) | 0 | 0 |
| 悪心 | 0 | 3 (5.1) | 1 (1.7) | 3 (5.1) |
| 四肢痛 | 0 | 3 (5.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 上気道感染 | 0 | 3 (5.1) | 0 | 1 (1.7) |

AE=adverse event; n and N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Table sorted in descending order based on total incidence of AEs for Avatrombopag.
a) Any grade or relationship
b) Grade 3 or 4
c) Related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
d) Event considered drug related
e) All 4 events were Grade 3 and occurred in the 20-mg dose group
MedDRA ver. 10.1
Source: Study CL-003 CSR Table 14.3.1.3, Table 14.3.1.7, Table 14.3.1.5

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

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%) | E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現被験者数 | 4 (80.0) | 12 (80.0) | 13 (86.7) | 11 (78.6) | 14 (93.3) | 50 (84.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (40.0) | 1 (6.7) | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 貧血 | 2 (40.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 白血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 血小板減少症 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 頻脈 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 耳および迷路障害 | 1 (20.0) | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 耳垢栓塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 聴覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 耳鳴 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 鼓膜障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 耳介腫脹 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 内分泌障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| クッシング様 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 4 (6.8) |
| 眼の異常感 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 流涙増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 羞明 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |

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

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%) | E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | 1 (20.0) | 6 (40.0) | 6 (40.0) | 5 (35.7) | 4 (26.7) | 21 (35.6) |
| 下痢 | 0 | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 0 | 2 (13.3) | 5 (8.5) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 (7.1) | 2 (13.3) | 4 (6.8) |
| 悪心 | 0 | 0 | 0 | 2 (14.3) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 腹痛 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 0 | 2 (3.4) |
| 腹部圧痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 消化不良 | 1 (20.0) | 1 (6.7) | 0 | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 歯肉出血 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 出血性胃炎 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 血便排泄 | 1 (20.0) | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 痔核 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 口腔内出血 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 口腔粘膜点状出血 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 舌障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 歯痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 腸雑音異常 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (20.0) | 2 (13.3) | 5 (33.3) | 4 (28.6) | 5 (33.3) | 16 (27.1) |
| 疲労 | 1 (20.0) | 2 (13.3) | 4 (26.7) | 4 (28.6) | 2 (13.3) | 12 (20.3) |
| 無力症 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 空腹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 粘膜出血 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 末梢性浮腫 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |

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

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | 5 mg (N=15) n (%) | 10 mg (N=14) n (%) | 20 mg (N=15) n (%) | 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 2 (13.3) | 1 (6.7) | 4 (28.6) | 1 (6.7) | 8 (13.6) |
| 上気道感染 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 2 (14.3) | 0 | 3 (5.1) |
| 細菌感染 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| せつ | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 麦粒腫 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 1 (7.1) | 2 (13.3) | 6 (10.2) |
| 挫傷 | 0 | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 4 (6.8) |
| 熱傷 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 外傷性血腫 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 3 (20.0) | 2 (14.3) | 4 (26.7) | 9 (15.3) |
| 血小板数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (26.7) | 4 (6.8) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 血小板数減少 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (20.0) | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 脱水 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 高トリグリセリド血症 | 1 (20.0) | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 低カリウム血症 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 高コレステロール血症 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 高脂血症 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

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

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%) | E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (6.7) | 4 (26.7) | 1 (7.1) | 2 (13.3) | 8 (13.6) |
| 四肢痛 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 関節痛 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 四肢不快感 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 筋痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 4 (26.7) | 3 (20.0) | 3 (21.4) | 5 (33.3) | 15 (25.4) |
| 頭痛 | 1 (20.0) | 4 (26.7) | 3 (20.0) | 1 (7.1) | 4 (26.7) | 12 (20.3) |
| 片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 2 (3.4) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 不安 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 尿管結石 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 生殖系および乳房障害 | 1 (20.0) | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 不規則月経 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 乳房痛 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 (20.0) | 5 (33.3) | 5 (33.3) | 1 (7.1) | 3 (20.0) | 14 (23.7) |
| 鼻出血 | 1 (20.0) | 4 (26.7) | 2 (13.3) | 1 (7.1) | 2 (13.3) | 9 (15.3) |
| 咳嗽 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 呼吸困難 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |

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

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | 5 mg (N=15) n (%) | 10 mg (N=14) n (%) | 20 mg (N=15) n (%) | 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 労作性呼吸困難 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 喀血 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 咽喉頭疼痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 3 (60.0) | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 4 (28.6) | 3 (20.0) | 10 (16.9) |
| 斑状出血 | 0 | 0 | 0 | 3 (21.4) | 0 | 3 (5.1) |
| 点状出血 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 2 (3.4) |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 色素沈着障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 発疹 | 1 (20.0) | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 皮膚変色 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 皮膚障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 蕁麻疹 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 脱毛症 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 血管収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |

MedDRA ver. 10.1
Source: Study CL-003 CSR Table 14.3.1.2

表 2.7.6.2-3　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%) | E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象発現被験者数 | 1 (20.0) | 6 (40.0) | 11 (73.3) | 8 (57.1) | 10 (66.7) | 35 (59.3) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　白血球増加症 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 耳および迷路障害 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 　聴覚過敏 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 　耳介腫脹 | 1 (20.0) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 眼障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 　眼の異常感 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　流涙増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　羞明 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 　網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 3 (20.0) | 2 (13.3) | 3 (21.4) | 3 (20.0) | 11 (18.6) |
| 　下痢 | 0 | 1 (6.7) | 1 (6.7) | 0 | 2 (13.3) | 4 (6.8) |
| 　悪心 | 0 | 0 | 0 | 2 (14.3) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 　嘔吐 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 3 (5.1) |
| 　消化不良 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 　上腹部痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 　鼓腸 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　舌障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 全身障害および投与局所様態 | 1 (20.0) | 1 (6.7) | 4 (26.7) | 2 (14.3) | 3 (20.0) | 10 (16.9) |
| 　疲労 | 1 (20.0) | 1 (6.7) | 4 (26.7) | 2 (14.3) | 1 (6.7) | 8 (13.6) |
| 　無力症 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　空腹 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 　疼痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |

表 2.7.6.2-3　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | 5 mg (N=15) n (%) | 10 mg (N=14) n (%) | 20 mg (N=15) n (%) | 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 　せつ | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　上気道感染 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 臨床検査 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 4 (26.7) | 6 (10.2) |
| 　血小板数増加 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 (26.7) | 4 (6.8) |
| 　アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　ヘモグロビン減少 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 0 | 2 (3.4) |
| 　脱水 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　高トリグリセリド血症 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 0 | 3 (20.0) | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 5 (8.5) |
| 　四肢痛 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 0 | 2 (3.4) |
| 　背部痛 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　筋痙縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 　筋骨格系胸痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　筋痛 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 神経系障害 | 1 (20.0) | 2 (13.3) | 3 (20.0) | 3 (21.4) | 5 (33.3) | 13 (22.0) |
| 　頭痛 | 1 (20.0) | 2 (13.3) | 3 (20.0) | 1 (7.1) | 4 (26.7) | 10 (16.9) |
| 　片頭痛 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 (13.3) | 2 (3.4) |
| 　傾眠 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 　浮動性めまい | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 精神障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　不眠症 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |

表 2.7.6.2-3　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | 5 mg (N=15) n (%) | 10 mg (N=14) n (%) | 20 mg (N=15) n (%) | 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 2 (13.3) | 2 (13.3) | 1 (7.1) | 0 | 5 (8.5) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (6.7) | 2 (13.3) | 1 (7.1) | 0 | 4 (6.8) |
| 喀血 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (7.1) | 3 (20.0) | 5 (8.5) |
| ざ瘡 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 点状出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 色素沈着障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 発疹 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |
| 血管障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 1 (6.7) | 2 (3.4) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 血管収縮 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (6.7) | 1 (1.7) |

MedDRA ver. 10.1
Related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
Source: Study CL-003 CSR Table 14.3.1.5

表 2.7.6.2-4　重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ投与群 (N=5) n (%) | E5501 投与群 2.5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 5 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 10 mg (N=14) n (%) | E5501 投与群 20 mg (N=15) n (%) | E5501 投与群 全体 (N=59) n (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現被験者数 | 0 | 2 (13.3) | 0 | 1 (7.1) | 0 | 3 (5.1) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　血小板減少症 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 心臓障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　心筋梗塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 眼障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　網膜動脈閉塞 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 胃腸障害 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 　出血性胃炎 | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 1 (1.7) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　肺炎 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 神経系障害 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |
| 　一過性脳虚血発作 | 0 | 0 | 0 | 1 (7.1) | 0 | 1 (1.7) |

MedDRA ver. 10.1
Source: Study CL-003 CSR Table 14.3.1.8

試験対象集団の原疾患（ITP）の特性から、いずれの被験者もベースラインの血小板数が異常に低値であった。その他の臨床検査パラメータ、バイタルサイン、身体所見及び補正 QT 間隔（QTc）について、臨床的に重要な変化は認められなかった。試験期間中、心電図の平均間隔は正常範囲内にあった。1 例の被験者に心筋梗塞及び一過性脳虚血発作が発現し、これらの事象は被験者の冠状動脈疾患及び脳血管疾患の病歴によるものである可能性が高いと考えられたが、治験薬との因果関係は否定できない。肝機能や腎機能への影響は認められなかった。

#### 2.7.6.2.4　結論

ITP 患者を対象として、アバトロンボパグの 28 日間経口投与の有効性はプラセボより優れていることが示された。レスポンダーの割合は用量とともに増加し、20 mg 群で最も高く、プラセボ群及び 2.5 mg 群より有意に高かった。この結果は、有効性の副次評価項目の結果から裏付けられた。OC 法を用いた解析結果では、10 mg 群でもレスポンダーの割合がプラセボ群及び 2.5 mg 群より有意に高いことも示唆された。10 mg 群と 20 mg 群の間には有意差は認められなかった。重度の有害事象、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象の発現割合は低く、検討した全ての用量で、アバトロンボパグは良好な忍容性と安全性プロファイルを示した。

### 2.7.6.3 慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 2 相長期投与試験（CL-004 試験）

添付資料 5.3.5.1.2（参考資料）

#### 2.7.6.3.1 試験の標題

CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与を完了した慢性免疫性血小板減少症患者を対象とした AKR-501 の第 2 相・並行群間比較・延長試験

#### 2.7.6.3.2 試験方法

##### 2.7.6.3.2.1 目的

**主要目的**

- CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与期間を完了した慢性免疫性血小板減少症（ITP）患者を対象として、アバトロンボパグ（AKR-501）を 6 ヵ月間継続投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

**副次目的**

- アバトロンボパグの有効性を示す指標として、末梢血血小板数の変化及び持続性、並びに併用する ITP 治療薬の必要性の低下を評価する。
- ITP 患者を対象として、アバトロンボパグの薬物動態（PK）及び PK/薬力学（PD）関係を評価する。

##### 2.7.6.3.2.2 フェーズ

第 2 相

##### 2.7.6.3.2.3 試験方法

本試験は、CL-003 試験に登録され、28 日間の治験薬投与期間を完了した慢性 ITP 患者を対象とするアバトロンボパグの第 2 相、並行群間比較、延長試験であった。CL-003 試験を完了し、かつ本延長試験の組入れ基準に合致した全ての被験者を登録し、CL-003 試験での Day 28 の最終 Visit 後、可能な限り速やかに治験薬の投与を開始した。

本試験での治験薬の投与開始にあたり、被験者を 2 つのグループに分け、1 つ目のグループには CL-003 試験の有効性主要評価項目のレスポンダー基準に合致した被験者（レスポンダー）を、2 つ目のグループには CL-003 試験の有効性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）を含めた［2.7.6.3.2.4 項］。

CL-003 試験での Day 28 に有効性のレスポンダー基準に合致した被験者では、本試験の参加登録時に、CL-003 試験での二重盲検下の用量（アバトロンボパグ 2.5、5、10 又は 20 mg）をそのまま継続投与した。一方、CL-003 試験での Day 28 に有効性のレスポンダー基準に合致しなかった被験者では、非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg の 1 日 1 回投与を開始した。

本試験では、全ての被験者に対して、非盲検下での治験薬の用量増量と、併用する ITP 治療薬（例：ステロイド薬）の減量を許容した。増量可能な最大用量は、ノンレスポンダーに対しては非盲検下でアバトロンボパグ 1 日用量として 40 mg、レスポンダーに対しては二重盲検下で割り付けられた用量と非盲検下での 1 日用量として 20 mg の合計とした。アバトロンボパグの用量増量や、併用する ITP 治療薬の減量を行う期間中は、血小板数測定検体を毎週採取した。

安全性及び有効性の評価は、本試験の Day 1 と、2 ヵ月までは 2 週ごと、その後 6 ヵ月までは 1 ヵ月ごとに行った。非盲検下でアバトロンボパグを投与した被験者では、Day 7 にも評価を行った。治験薬の最終投与後、被験者は 4 週間の追跡調査期に移行した。追跡調査期の Week 1 及び 2 では 1 週間に 2 回、Week 3 及び 4 では 1 週間に 1 回、血小板数及びトロンボポエチン濃度を評価した。追跡調査期中、アバトロンボパグの血漿中濃度は測定しなかった。

治験薬の投与中止後に血小板減少症（血小板数が 10000/mm$^3$ 未満と定義）が再発した場合、当該被験者は治験薬の漸減プログラムへの参加が可能であった。

#### 2.7.6.3.2.4　対象

**主な組入れ基準**

CL-003 試験で 28 日間の治験薬投与期間を完了し、有効性の主要評価項目である Day 28 のレスポンダー基準に合致した被験者を組み入れた。有効性のレスポンダー基準は、以下のとおりであった。

- ベースラインの血小板数が 30000/mm$^3$ 未満の被験者：血小板数が 50000/mm$^3$ 以上に達した
- ベースラインの血小板数が 30000/mm$^3$ 以上 50000/mm$^3$ 未満のステロイド薬使用被験者：血小板数がベースラインから 20000/mm$^3$ 以上増加した

CL-003 試験での有効性のレスポンダー基準に合致しなかった被験者も本試験に登録可能であり、これらの被験者には非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg を 1 日 1 回投与した。

妊娠可能な女性被験者は、CL-003 試験での Day 28 の妊娠検査が陰性であることが必要で、本試験中は医学的に承認された避妊法を使用しなければならないこととした。

#### 2.7.6.3.2.5　治験薬・投与量・投与方法

治験薬：アバトロンボパグマレイン酸塩 錠剤（2.5、5、10 及び 20 mg を含む）

投与量・投与方法：空腹時（食事／軽食の 1 時間以上前、又は 2 時間以上後）にアバトロンボパグ 2.5～40 mg を 1 日 1 回投与した。

投与期間：許容できない有害事象が発現、又は他の中止基準に抵触しない限り、6 ヵ月間投与を継続した。

2.7.6.3.2.6 評価方法

(1) 有効性

血小板数の変化及び併用する ITP 治療薬の使用状況の変化に基づき、レスポンダーの割合を探索的に検討した［これら有効性指標の詳細な定義は、本試験の治験総括報告書（CSR）9.9.1.6 項参照］。

- CL-004 試験の各 Visit での血小板数及びベースラインからの変化量：Visit 別に記述統計量（被験者数、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）により要約した。
- CL-004 試験の各 Visit での血小板数及び CL-004 試験の Day 1 からの変化量：Visit 別に記述統計量により要約した。
- 血小板数がレスポンダー基準に達した被験者数及びその割合：Visit 別に要約した。
- 血小板数が 100000/$mm^3$ 以上に達した被験者数及びその割合：Visit 別に要約した。
- 持続的反応を示した被験者の割合（第 3 相試験の有効性主要評価項目として計画）
- 一時的反応を示した被験者の割合
- 総合的反応（持続的反応又は一時的反応）を示した被験者の割合
- 血小板数がレスポンダー基準を維持した被験者の割合
- 血小板数が 100000/$mm^3$ 以上を維持した被験者の割合
- ステロイド薬使用被験者のうち、併用ステロイド薬の使用を恒久的に中止することができた被験者数及びその割合
- ITP を適応とするステロイド薬使用被験者のうち、併用ステロイド薬を CL-004 試験開始前と比較して 50%以上減量することができた被験者数及びその割合
- ITP 治療薬を併用した被験者数及びその割合、並びに救援療法が行われた被験者数及びその割合

さらに、有効性の感度分析として、CL-004 試験に参加しなかったものの、CL-003 試験でアバトロンボパグ 10 mg が投与され、そのデータが血小板数の持続的反応の解析に重要と判断された 2 例を含めた解析を実施した（総被験者数：55 例）。

(2) 薬物動態及び薬力学

血小板数及びアバトロンボパグの血漿中濃度の測定のため、24 週間のアバトロンボパグ投与期間中の各規定 Visit で血液検体を採取した。評価項目は、アバトロンボパグの母集団 PK モデル及びそのパラメータ、並びにアバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係についての母集団 PK/PD モデルとそのパラメータとした。

(3) 安全性

有害事象、病歴、身体所見、バイタルサイン、併用薬、12 誘導心電図、臨床検査及び脾臓の超音波検査の結果に基づき安全性を評価した。

#### 2.7.6.3.2.7 目標被験者数

64 例（CL-003 試験に登録された被験者）

#### 2.7.6.3.2.8 解析方法

**(1) 解析対象集団**

最大の解析対象集団（FAS）：CL-003 試験及び CL-004 試験の両方に参加し、CL-004 試験の有効性評価指標を 1 つ以上評価するために必要なデータを有する全ての被験者と定義した。有効性の結果は、CL-004 試験期間中にアバトロンボパグが投与された 53 例のデータに基づくものとし、CL-003 試験のデータは含めなかった。ただし、ベースライン値及び CL-004 試験でのアバトロンボパグ初回投与前 2 週間以内に使用された ITP 治療薬に関するデータは例外とした。全ての有効性の要約には FAS を用いた。

Sufficient Exposure（SE）集団：FAS のうち、投与期間が 12 週間に満たなかった被験者及び治験薬の用量漸増が必要なときに用量が変更されなかった被験者を除外した全ての被験者と定義した（被験者数：36 例）。

安全性解析対象集団：CL-003 試験又は CL-004 試験で治験薬が 1 回以上投与され、治験薬投与後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者と定義した。「治験薬投与後」とは、被験者に治験薬を少なくとも 1 回投与した後の評価時点を意味する。アバトロンボパグの安全性プロファイルをより包括的に理解するため、CL-003 試験と CL-004 試験を併合した安全性データを用いて安全性解析を実施した（被験者数：64 例）。全ての安全性の要約には安全性解析対象集団を用いた。

**(2) 有効性**

**主要評価項目**

CL-003 試験で投与された用量別及び Day 28 での反応の有無（レスポンダー又はノンレスポンダー）別に分類した被験者数及び割合に基づきレスポンダーの割合を算出し、observed case（OC）法を用いて要約した。

**(3) 薬物動態及び薬力学**

母集団 PK 及び PK/PD 関係を検討した。

**(4) 安全性**

CL-003 試験及び CL-004 試験のデータを併合し、両試験でのアバトロンボパグの 1 日平均用量により被験者を低、中及び高用量に 3 分し、記述統計量により要約した。

#### 2.7.6.3.2.9 試験実施期間

2007 年 5 月～2009 年 6 月

#### 2.7.6.3.2.10 試験実施国

米国

### 2.7.6.3.3　結果

#### 2.7.6.3.3.1　被験者の内訳・解析対象集団

53 例の被験者が登録され、このうち 25 例（CL-003 試験でのレスポンダー）には、初期用量として、二重盲検下でアバトロンボパグの 4 つの用量のうちの 1 つを投与した（2.5 mg : 2 例、5 mg : 6 例、10 mg : 7 例、20 mg : 10 例）。残りの 28 例（CL-003 試験でのノンレスポンダー）には、非盲検下でアバトロンボパグ 10 mg を投与した。

CL-003 試験と併せて、両試験の計 64 例について安全性を解析した。また、CL-004 試験に登録された 53 例について有効性を評価した。

#### 2.7.6.3.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

安全性評価対象集団の 64 例のうち、男性は 24 例、女性は 40 例であった。被験者の多くは白人（48 例、75%）であり、平均年齢は 52.3 歳（範囲：18～82 歳）であった。

FAS の 53 例のうち、男性は 15 例、女性は 38 例であった。被験者の多くは白人（40 例、75.5%）であり、平均年齢は 50.1 歳（範囲：18～81 歳）であった。ベースラインの血小板数が 15000/$mm^3$ 以下の被験者は 18 例（28.1%）であった。

#### 2.7.6.3.3.3　有効性

**(1)　血小板数の反応**

CL-004 試験では、被験者全体の 50%超がアバトロンボパグに対し総合的反応又は持続的反応を示した。CL-003 試験でのレスポンダー及びノンレスポンダーのいずれでも反応が認められた。

- 血小板数の持続的反応の割合：
  FAS：全体の 52.8%、CL-003 試験レスポンダーの 72.0%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 35.7%
  SE 集団：全体の 75.0%、CL-003 試験レスポンダーの 85.7%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 60.0%
  感度分析（被験者数：55 例）：全体の 50.9%、CL-003 試験レスポンダーの 72.0%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 33.3%
- 血小板数の総合的反応の割合：
  FAS：全体の 75.5%、CL-003 試験レスポンダーの 88.0%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 64.3%
  SE 集団：全体の 94.4%、CL-003 試験レスポンダーの 100%、CL-003 試験ノンレスポンダーの 86.7%
- ノンレスポンダーでは、CL-003 試験でプラセボ又はアバトロンボパグ 2.5 mg 若しくは 5 mg が投与された被験者の方が、CL-003 試験でアバトロンボパグ 10 mg 又は 20 mg が投与された被験者よりも総合的反応を示す割合が高かった。持続的反応についても同様の傾向が認められた。

- CL-003 試験レスポンダーの多く（76%）では、6 ヵ月の継続投与期間でも当初の用量レベルが維持された。
- 治験実施計画書に従い用量の漸増が必要とされた被験者は 26 例［レスポンダー5/25 例（20.0%）、ノンレスポンダー21/28 例（75.0%）］であり、このうち 13 例［レスポンダー3 例、ノンレスポンダー10 例］に増量が実施された。
- 用量を漸量した 13 例のうち 10 例（76.9%）は、増量後に血小板数の総合的反応がみられ、このうち 7 例（レスポンダー3 例、ノンレスポンダー4 例）では持続的反応が認められた。用量の漸量が必要であったものの漸量しなかった 13 例のうち持続的反応が認められたのは 1 例（ノンレスポンダー）のみであった。

**(2) ステロイド薬の使用**

全体で、ステロイド薬を使用していた被験者の 33.3%が恒久的にステロイド薬の使用を中止し、54.2%がステロイド薬の使用を 50%以上減量した。レスポンダーとノンレスポンダーで差は認められなかった。

**(3) 反応のサブグループ解析**

血小板数の持続的反応及び総合的反応の割合は、以下のベースライン特性により高くなることが示された。

- 血小板数が 15000/mm$^3$ 超
- ITP の前治療薬ラインが 2 以下
- 脾臓摘出術の手術歴なし

**(4) SE 集団での有効性**

SE 集団での有効性の結果は、FAS の結果と概ね同様であった。

### 2.7.6.3.3.4 母集団 PK/PD

アバトロンボパグの血漿中濃度時間推移は、1 次及び 0 次の吸収過程と吸収時のラグタイムを持つ 1-コンパートメント PK モデルにより適切に表現することができた。ITP 患者に 20 mg 錠を投与したときのバイオアベイラビリティは、懸濁液製剤を投与したときの 71%であり、42.7%の中程度～大きな個体間変動を示した。また、ITP 患者でのアバトロンボパグの見かけのクリアランスは 4.05 L/h であり、健康被験者より約 29%低く、見かけの分布容積は健康被験者と同程度であった。これら見かけのクリアランス及び分布容積は用量に依存しなかった。

健康被験者及び ITP 患者での血小板数推移は、2 つの PK コンパートメント及び 4 つの PD コンパートメントからなる 6-コンパートメント PK/PD life span モデルにより適切に表現することができた。アバトロンボパグに対する血小板数の反応は、ITP 患者が健康被験者と比較して平均で 34%高く、アバトロンボパグ濃度が 100 ng/mL 増加するごとに約 270%増加した。

混合 PK/PD モデル（good responder と poor responder の混合）により、全ての ITP 被験者がアバトロンボパグのレスポンダーであることを確認した。しかし、ITP 患者の反応には大きなばらつきが認められ、モデルから得た SLOP（アバトロンボパグ血漿中濃度に依存した血小板

前駆体の産生促進比例速度定数）は被験者により 0.007 mL/ng（poor responder）～0.1262 mL/ng（good responder）までの幅があった（平均値は 0.0348 mL/ng、変動係数は 65%）。ベースラインの血小板数に依存して反応（SLOP）が変化する明確な兆候は認められなかった。

反応の大きなばらつきは、内因性要因に加えて、アバトロンボパグの曝露量のばらつきに一部起因すると考えられる。健康被験者に比べて ITP 患者でばらつきが大きくなった要因は、モデルでは説明できなかった。

PK/PD モデルでは、血小板産生に及ぼすステロイド薬の臨床的に意味のある影響は認められなかった。

### 2.7.6.3.3.5 安全性

#### CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間

CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間でのアバトロンボパグの安全性プロファイルの概要を表 2.7.6.3-1 に示す。全ての被験者（100%）で 1 件以上の治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）が発現した。重度の有害事象の発現割合は高用量群で最も高かったものの、全体として、有害事象の発現に用量との関連は認められなかった。治験薬の投与中止又は投与中断に至った有害事象は少なかった。

**表 2.7.6.3-1 平均 1 日用量別のアバトロンボパグの安全性プロファイルの概要（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間）**

| | Mean Daily Dose of Avatrombopag | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Lower 1/3 (<8.85 mg) (N=22) | Middle 1/3 (≥8.85 – <13.5 mg) (N=22) | Upper 1/3 (≥13.5 mg) (N=20) | Total Avatrombopag (N=64) |
| AE Category [a)] | No.(%) of subjects with: | | | |
| ≥1 TEAE during treatment | 22 (100.0) | 22 (100.0) | 20 (100.0) | 64 (100.0) |
| Severe (Grade 3-4) TEAEs | 7 (31.8) | 7 (31.8) | 12 (60.0) | 26 (40.6) |
| Suspected drug-related AEs [b)] | 13 (59.1) | 15 (68.2) | 14 (70.0) | 42 (65.6) |
| Serious TEAEs | 3 (13.6) | 6 (27.3) | 3 (15.0) | 12 (18.8) |
| Serious treatment-related TEAEs | 1 (4.5) | 3 (13.6) | 0 | 4 (6.3) |
| Withdrawal of study drug due to TEAE | 4 (18.2) | 3 (13.6) | 3 (15.0) | 10 (15.6) |
| Dose interruption due to TEAE | 3 (13.6) | 3 (13.6) | 2 (10.0) | 8 (12.5) |
| Deaths | 0 | 0 | 0 | 0 |

AE= adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event during combined study periods of 501-CL-003 and 501-CL-004.

a) Subjects may fall into more than one category.

b) Suspected drug-related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.

MedDRA ver. 10.1

Source: Study CL-004 CSR Table 26

併合試験期間中に 5%以上の被験者に発現した有害事象を、重度及び重篤な事象の発現割合とともに表 2.7.6.3-2 に示す。本試験で発現した全ての有害事象を表 2.7.6.3-3 に、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象を表 2.7.6.3-4 に、重篤な有害事象を表 2.7.6.3-5 に示す。

よくみられた有害事象は、疲労、頭痛、鼻出血及び挫傷であった。鼻出血及び挫傷は被験者の原疾患に関連する可能性がある。過度（500000/$mm^3$ 超）の血小板数増加は、血栓性イベントや血栓塞栓性イベントを伴わなかった。

**表 2.7.6.3-2　5%以上の被験者で発現した有害事象、並びに対応する重度及び重篤な事象の発現割合（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間）**

| Most Frequent TEAEs | Total Avatrobopag (N=64) | | |
|---|---|---|---|
| | No.(%) of subjects with: | | |
| Preferred term | Any AEs [a)] | Severe AEs [b)] | Serious AEs |
| ≥1 total TEAE | 64 (100.0) | 26 (40.6) | 12 (18.8) |
| 疲労 | 24 (37.5) | 2 (3.1) | 0 |
| 頭痛 | 21 (32.8) | 1 (1.6) | 0 |
| 鼻出血 | 16 (25.0) | 1 (1.6) | 0 |
| 挫傷 | 13 (20.3) | 0 | 0 |
| 関節痛 | 9 (14.1) | 0 | 0 |
| 下痢 | 9 (14.1) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| 血小板減少症 | 9 (14.1) | 8 (12.5) | 5 (7.8) |
| 歯肉出血 | 8 (12.5) | 0 | 0 |
| 背部痛 | 7 (10.9) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| 末梢性浮腫 | 7 (10.9) | 1 (1.6) | 0 |
| 点状出血 | 7 (10.9) | 0 | 0 |
| 血小板数増加 | 7 (10.9) | 7 (10.9) | 0 |
| 嘔吐 | 7 (10.9) | 2 (3.1) | 2 (3.1) |
| 呼吸困難 | 6 (9.4) | 0 | 0 |
| 斑状出血 | 6 (9.4) | 0 | 0 |
| 悪心 | 6 (9.4) | 1 (1.6) | 1 (1.6) |
| 四肢痛 | 6 (9.4) | 0 | 0 |
| 上気道感染 | 6 (9.4) | 0 | 0 |
| 咳嗽 | 5 (7.8) | 0 | 0 |
| 浮動性めまい | 5 (7.8) | 1 (1.6) | 0 |
| 不眠症 | 5 (7.8) | 0 | 0 |
| 無力症 | 4 (6.3) | 1 (1.6) | 0 |
| 高脂血症 | 4 (6.3) | 0 | 0 |
| 鼻咽頭炎 | 4 (6.3) | 0 | 0 |
| 咽喉頭疼痛 | 4 (6.3) | 0 | 0 |
| 血小板数減少 | 4 (6.3) | 3 (4.7) | 1 (1.6) |

AE= adverse event; N=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event during combined study periods of 501-CL-003 and 501-CL-004.

Data for Safety Set from combined study periods of 501-CL-003 and 501-CL-004

a) Any grade or relationship

b) Grade 3 or 4

MedDRA ver. 10.1

Source: Study CL-004 CSR Table 14.3.1.3.2, Table 14.3.1.7.2, Table 14.3.2.1.2

CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間を通して、12 例（18.8%）の被験者に 26 件の非致死性の重篤な有害事象が発現した（表 2.7.6.3-5）。このうち 16 件の重篤な有害事象は、治験薬投与期間中に発現した。死亡は認められなかった。

試験対象集団の原疾患（ITP）の特性から、いずれの被験者もベースラインの血小板数が異常に低値であった。臨床検査では、Grade 3 又は 4 の一過性の変化がアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、γ-グルタミルトランスフェラーゼ、グルコース、白血球、リン、リンパ球及び好中球などに認められた。しかし、血小板数を除くいずれの項目でも、臨床検査値の平均値又は中央値が用量と関連する傾向は認められなかった。CL-003 及び CL-004 試験の併合試験期間では、バイタルサイン、身体所見及び心電図パラメータについて、臨床的に意味のある変化は認められなかった。CL-003 試験では、1 例の被験者に心筋梗塞及び一過性脳虚血発作が発現し、これらの事象は被験者の冠状動脈疾患及び脳血管疾患の病歴によるものである可能性が高いと考えられたが、治験薬との因果関係は否定できない。肝機能や腎機能への影響は認められなかった。

#### 2.7.6.3.4 結論

結論として、6 ヵ月間の継続投与期間を通して、アバトロンボパグは良好な忍容性と安全性プロファイルを示した。新たな安全性の問題は認められなかった。血小板数の持続的反応及び総合的反応の割合、並びに併用ステロイド薬の減量又は中止を指標として、アバトロンボパグの有効性が慢性、難治性の ITP 患者で示された。

CL-003 試験のレスポンダーの大多数は、CL-004 試験の 6 ヵ月間の投与期間を通して当初の用量が継続投与され、血小板数の反応が維持された。一方、CL-003 試験のノンレスポンダーの大多数は、CL-004 試験で用量が増量され、より高い用量のアバトロンボパグに対して血小板数の反応を示した。本試験の結果から、医師は個々の患者に合わせてアバトロンボパグの効果を高めるために用量調節することを検討すべきである。CL-004 試験により、ITP の成人患者に対するアバトロンボパグの長期安全性と有効性が裏付けられた。

表 2.7.6.3-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 有害事象発現被験者数 | 22 (100.0) | 22 (100.0) | 20 (100.0) | 64 (100.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 3 (13.6) | 6 (27.3) | 7 (35.0) | 16 (25.0) |
| 血小板減少症 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 5 (25.0) | 9 (14.1) |
| 貧血 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 脾腫 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 出血性素因 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 白血球増加症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 心臓障害 | 1 (4.5) | 3 (13.6) | 1 (5.0) | 5 (7.8) |
| 心血管障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 心筋梗塞 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 上室性頻脈 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 頻脈 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 耳および迷路障害 | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| 耳垢栓閉 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 聴覚過敏 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 耳鳴 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 鼓膜障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 回転性めまい | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 内分泌障害 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 0 | 3 (4.7) |
| 自己免疫性甲状腺炎 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| クッシング様 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 甲状腺腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 甲状腺機能低下症 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 4 (18.2) | 3 (13.6) | 1 (5.0) | 8 (12.5) |
| 眼刺激 | 2 (9.1) | 0 | 0 | 2 (3.1) |
| 眼の異常感 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 眼の炎症 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 流涙増加 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 羞明 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 網脈動脈閉塞 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 強膜変色 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 霧視 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 視覚障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 硝子体浮遊物 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 12 (54.5) | 9 (40.9) | 12 (60.0) | 33 (51.6) |
| 下痢 | 3 (13.6) | 1 (4.5) | 5 (25.0) | 9 (14.1) |
| 歯肉出血 | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 5 (25.0) | 8 (12.5) |
| 嘔吐 | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 4 (20.0) | 7 (10.9) |
| 悪心 | 0 | 2 (9.1) | 4 (20.0) | 6 (9.4) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 3 (15.0) | 3 (4.7) |
| 便秘 | 0 | 3 (13.6) | 0 | 3 (4.7) |
| 消化不良 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |

表 2.7.6.3-3 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 口腔内出血 | 1 (4.5) | 0 | 2 (10.0) | 3 (4.7) |
| 口腔粘膜点状出血 | 1 (4.5) | 0 | 2 (10.0) | 3 (4.7) |
| 腹痛 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 腹部圧痛 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 鼓腸 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 血便排泄 | 2 (9.1) | 0 | 0 | 2 (3.1) |
| 痔核 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 口内炎 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| 口唇炎 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 齲歯 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 排便回数増加 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 出血性胃炎 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| メレナ | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 口腔内不快感 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 口腔粘膜水疱形成 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 直腸出血 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 直腸ポリープ | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 歯の知覚過敏 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 胃不快感 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 舌障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 歯痛 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 12 (54.5) | 9 (40.9) | 13 (65.0) | 34 (53.1) |
| 疲労 | 9 (40.9) | 7 (31.8) | 8 (40.0) | 24 (37.5) |
| 末梢性浮腫 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 3 (15.0) | 7 (10.9) |
| 無力症 | 3 (13.6) | 0 | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| 浮腫 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 疼痛 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 易刺激性 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 胸部不快感 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 胸痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 悪寒 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 宿酔 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| ヘルニア | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 空腹 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 粘膜出血 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 血管穿刺部位血腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 血管穿刺部位出血 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 免疫系障害 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 季節性アレルギー | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 5 (22.7) | 8 (36.4) | 7 (35.0) | 20 (31.3) |
| 上気道感染 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 3 (15.0) | 6 (9.4) |
| 鼻咽頭炎 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| 歯肉感染 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |

表 2.7.6.3-3 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 口腔ヘルペス | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| 副鼻腔炎 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 足部白癬 | 0 | 2 (9.1) | 0 | 2 (3.1) |
| 細菌感染 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| せつ | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 帯状疱疹 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 麦粒腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 限局性感染 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 肺炎 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| ウイルス感染 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 外陰膣真菌感染 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 4 (18.2) | 4 (18.2) | 7 (35.0) | 15 (23.4) |
| 挫傷 | 3 (13.6) | 3 (13.6) | 7 (35.0) | 13 (20.3) |
| 第2度熱傷 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 処置後出血 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚裂傷 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 熱傷 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 外傷性血腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 6 (27.3) | 8 (36.4) | 5 (25.0) | 19 (29.7) |
| 血小板数増加 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 3 (15.0) | 7 (10.9) |
| 血小板数減少 | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 0 | 2 (9.1) | 0 | 2 (3.1) |
| 出血時間延長 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 血中ブドウ糖増加 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 呼吸音異常 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| ヘモグロビン減少 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 心拍数増加 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 体重増加 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 代謝および栄養障害 | 4 (18.2) | 2 (9.1) | 4 (20.0) | 10 (15.6) |
| 高脂血症 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| 食欲減退 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 食欲不振 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 高尿酸血症 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 低カリウム血症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 鉄欠乏 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 4 (18.2) | 7 (31.8) | 11 (55.0) | 22 (34.4) |
| 関節痛 | 1 (4.5) | 4 (18.2) | 4 (20.0) | 9 (14.1) |
| 背部痛 | 1 (4.5) | 3 (13.6) | 3 (15.0) | 7 (10.9) |

表 2.7.6.3-3 有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 四肢痛 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 2 (10.0) | 6 (9.4) |
| 筋骨格硬直 | 0 | 2 (9.1) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (9.1) | 0 | 0 | 2 (3.1) |
| 筋痛 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 関節障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 結合組織障害 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 四肢不快感 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 筋骨格不快感 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 筋骨格痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 骨壊死 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (9.1) | 0 | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 脂肪腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 骨髄増殖性疾患 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚乳頭腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 5 (22.7) | 11 (50.0) | 11 (55.0) | 27 (42.2) |
| 頭痛 | 4 (18.2) | 9 (40.9) | 8 (40.0) | 21 (32.8) |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 3 (15.0) | 5 (7.8) |
| 片頭痛 | 0 | 1 (4.5) | 2 (10.0) | 3 (4.7) |
| 感覚鈍麻 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 味覚異常 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 頭蓋内出血 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 嗜眠 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 神経痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 錯感覚 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 精神障害 | 2 (9.1) | 5 (22.7) | 2 (10.0) | 9 (14.1) |
| 不眠症 | 1 (4.5) | 3 (13.6) | 1 (5.0) | 5 (7.8) |
| 不安 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| うつ病 | 0 | 2 (9.1) | 0 | 2 (3.1) |
| 気分動揺 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 腎および尿路障害 | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 3 (15.0) | 6 (9.4) |
| 血尿 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 尿管結石 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 腎結石症 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 頻尿 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 尿路痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 2 (9.1) | 3 (13.6) | 3 (15.0) | 8 (12.5) |
| 月経過多 | 0 | 2 (9.1) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 乳房萎縮 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |

表 2.7.6.3-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 乳房腫瘤 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 乳房痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 線維嚢胞性乳腺疾患 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 不規則月経 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 前立腺炎 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 膣出血 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 10 (45.5) | 9 (40.9) | 14 (70.0) | 33 (51.6) |
| 鼻出血 | 4 (18.2) | 4 (18.2) | 8 (40.0) | 16 (25.0) |
| 呼吸困難 | 2 (9.1) | 3 (13.6) | 1 (5.0) | 6 (9.4) |
| 咳嗽 | 1 (4.5) | 0 | 4 (20.0) | 5 (7.8) |
| 咽喉頭疼痛 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| 労作性呼吸困難 | 1 (4.5) | 0 | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 鼻閉 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 鼻漏 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| アレルギー性副鼻腔炎 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 咽喉乾燥 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 発声障害 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 喀血 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 気道うっ血 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 低音性連続性ラ音 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 副鼻腔うっ血 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 上気道うっ血 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 5 (22.7) | 7 (31.8) | 8 (40.0) | 20 (31.3) |
| 点状出血 | 3 (13.6) | 1 (4.5) | 3 (15.0) | 7 (10.9) |
| 斑状出血 | 1 (4.5) | 3 (13.6) | 2 (10.0) | 6 (9.4) |
| 血性水疱 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 挫傷発生の増加傾向 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 発疹 | 2 (9.1) | 0 | 0 | 2 (3.1) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 多汗症 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 過角化 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 寝汗 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 爪破損 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 色素沈着障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 紫斑 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚変色 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚病変 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 顔面腫脹 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 蕁麻疹 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |

表 2.7.6.3-3　有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 血管障害 | 0 | 3 (13.6) | 5 (25.0) | 8 (12.5) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| 静脈瘤 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 血腫 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 出血 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 低血圧 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| レイノー現象 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 表在性血栓性静脈炎 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 血管収縮 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 静脈不全 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |

MedDRA ver. 10.1
Source: Study CL-004 CSR Table 14.3.1.2.2

表 2.7.6.3-4　治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象発現被験者数 | 13 (59.1) | 15 (68.2) | 14 (70.0) | 42 (65.6) |
| 血液およびリンパ系障害 | 1 (4.5) | 4 (18.2) | 2 (10.0) | 7 (10.9) |
| 血小板減少症 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 脾腫 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 貧血 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 白血球増加症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 心筋梗塞 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 耳および迷路障害 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 聴覚過敏 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 1 (4.5) | 2 (9.1) | 1 (5.0) | 4 (6.3) |
| 眼の異常感 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 流涙増加 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 羞明 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 網脈動脈閉塞 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 霧視 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 視覚障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 3 (13.6) | 3 (13.6) | 7 (35.0) | 13 (20.3) |
| 下痢 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 3 (15.0) | 5 (7.8) |
| 悪心 | 0 | 1 (4.5) | 4 (20.0) | 5 (7.8) |
| 嘔吐 | 1 (4.5) | 0 | 3 (15.0) | 4 (6.3) |
| 上腹部痛 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| 消化不良 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 鼓腸 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 舌障害 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 6 (27.3) | 6 (27.3) | 5 (25.0) | 17 (26.6) |
| 疲労 | 5 (22.7) | 6 (27.3) | 3 (15.0) | 14 (21.9) |
| 無力症 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 空腹 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 末梢性浮腫 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 疼痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| せつ | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 上気道感染 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 3 (13.6) | 4 (18.2) | 4 (20.0) | 11 (17.2) |
| 血小板数増加 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 3 (15.0) | 7 (10.9) |
| アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 3 (15.0) | 6 (9.4) |
| 高脂血症 | 2 (9.1) | 0 | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 食欲減退 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |

表 2.7.6.3-4 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 脱水 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 高トリグリセリド血症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 3 (13.6) | 2 (9.1) | 4 (20.0) | 9 (14.1) |
| 四肢痛 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 0 | 4 (6.3) |
| 背部痛 | 0 | 1 (4.5) | 2 (10.0) | 3 (4.7) |
| 関節痛 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 関節障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋痙縮 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 筋力低下 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 筋痛 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 3 (13.6) | 6 (27.3) | 9 (45.0) | 18 (28.1) |
| 頭痛 | 3 (13.6) | 4 (18.2) | 6 (30.0) | 13 (20.3) |
| 浮動性めまい | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 2 (10.0) | 4 (6.3) |
| 片頭痛 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 傾眠 | 0 | 0 | 2 (10.0) | 2 (3.1) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 精神障害 | 0 | 2 (9.1) | 0 | 2 (3.1) |
| 不眠症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 気分動揺 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 血尿 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 月経過多 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 4 (18.2) | 2 (9.1) | 3 (15.0) | 9 (14.1) |
| 鼻出血 | 3 (13.6) | 1 (4.5) | 2 (10.0) | 6 (9.4) |
| 呼吸困難 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 0 | 2 (3.1) |
| 喀血 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 鼻閉 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 (9.1) | 2 (9.1) | 2 (10.0) | 6 (9.4) |
| 発疹 | 2 (9.1) | 0 | 0 | 2 (3.1) |
| ざ瘡 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 点状出血 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 色素沈着障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| そう痒症 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚出血 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 皮膚刺激 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 血管障害 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 高血圧 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 血管収縮 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |

Suspected drug-related AEs include those whose relationship was categorized as possible or probable by the investigator.
MedDRA ver. 10.1
Source: Study CL-004 CSR Table 14.3.1.5.2

表 2.7.6.3-5　重篤な有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団、CL-003 及び CL-004 の併合試験期間）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | 低用量 (N=22) n (%) | 中用量 (N=22) n (%) | 高用量 (N=20) n (%) | 全体 (N=64) n (%) |
|---|---|---|---|---|
| 重篤な有害事象発現被験者数 | 3 (13.6) | 6 (27.3) | 3 (15.0) | 12 (18.8) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (9.1) | 3 (13.6) | 2 (10.0) | 7 (10.9) |
| 血小板減少症 | 2 (9.1) | 1 (4.5) | 2 (10.0) | 5 (7.8) |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 白血球増加症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 心臓障害 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 僧帽弁閉鎖不全症 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 心筋梗塞 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 眼障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 網脈動脈閉塞 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 胃腸障害 | 1 (4.5) | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (4.5) | 1 (5.0) | 2 (3.1) |
| 下痢 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 出血性胃炎 | 1 (4.5) | 0 | 0 | 1 (1.6) |
| 悪心 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 全身障害および投与局所様態 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 胸痛 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 発熱 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 肺炎 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 臨床検査 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 背部痛 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 神経系障害 | 0 | 2 (9.1) | 1 (5.0) | 3 (4.7) |
| 脳血管発作 | 0 | 0 | 1 (5.0) | 1 (1.6) |
| 頭蓋内出血 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 嗜眠 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 一過性脳虚血発作 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 血管障害 | 0 | 2 (9.1) | 0 | 2 (3.1) |
| 低血圧 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |
| 骨盤静脈血栓症 | 0 | 1 (4.5) | 0 | 1 (1.6) |

MedDRA ver. 10.1
Source: Study CL-004 CSR Table 14.3.2.1.2

### 2.7.6.4 慢性免疫性血小板減少症を有する成人患者を対象とした海外第 3 相試験（302 試験）

添付資料 5.3.5.1.3（参考資料）

#### 2.7.6.4.1 試験の標題

慢性免疫性血小板減少症の成人患者を対象に、血小板減少症の標準治療に上乗せした E5501 経口投与の有効性及び安全性を評価する、非盲検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・並行群間比較試験

#### 2.7.6.4.2 試験方法

##### 2.7.6.4.2.1 目的

(1) コア期

主要目的

- 1 種類以上の前治療を受けた免疫性血小板減少症（ITP）の成人患者を対象として、血小板反応の累積週数を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグ（E5501）の 1 日 1 回 6 ヵ月投与の有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れていることを示す。

副次目的

- Day 8 の血小板反応率（血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上に達した被験者の割合）を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れていることを示す。
- 併用する ITP 治療薬を減量した被験者の割合を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れていることを示す。
- アバトロンボパグの安全性をプラセボと比較して評価する。

探索的目的

- 持続血小板反応率を指標として、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れているか否かを評価する。
- 出血の最小化と救援療法の実施について、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性が、（標準治療に上乗せした）プラセボより優れているか否かを評価する。
- アバトロンボパグの血漿中曝露量と血小板数に対する効果について、母集団薬物動態（PK）/薬力学（PD）データを収集する。

(2) 継続期

主要目的

- 慢性 ITP 患者を対象として、アバトロンボパグの長期投与の安全性と忍容性を評価する。

副次目的

- 血小板反応、出血及び救援療法の実施を指標として、アバトロンボパグの長期投与の有効性を評価する。

2.7.6.4.2.2 フェーズ

第 3 相

2.7.6.4.2.3 試験方法

本試験は、18 歳以上の男女の慢性 ITP 患者を対象とする、アバトロンボパグの、多施設共同、国際共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であった。全ての組入れ基準に合致した 49 例の被験者をランダム割付けした。ベースラインの血小板数は、スクリーニング Visit と Day 1 ベースライン／ランダム化 Visit の血小板数の平均値とした。これら 2 検体は 48 時間以上かつ 2 週間以内の間隔を空けて採取し、結果がランダム化前に得られていなければならなかった。また、いずれの血小板数も $35 \times 10^9$/L を超えないこととした。血小板数の測定間隔が 2 週間を超えていた場合、スクリーニング期の血小板数を追加で測定する必要があった。

ランダム化にあたり、脾臓摘出の有無、ベースラインの血小板数（$15 \times 10^9$/L 以下又は $15 \times 10^9$/L 超 $30 \times 10^9$/L 未満）及びベースラインの ITP 治療薬の併用の有無により中央機関で被験者を層別した。音声ウェブ自動応答システムにより、被験者を二重盲検下でアバトロンボパグ群とプラセボ群に 2:1 の比でランダム割付けした。被験者には開始用量としてアバトロンボパグ 20 mg 又はプラセボを盲検下で 1 日 1 回投与し、治験薬に対する個々の被験者の反応に応じて、用量を漸増（アバトロンボパグ又はマッチング・プラセボの最大用量 40 mg）又は漸減（アバトロンボパグ又はマッチング・プラセボの最小用量 5 mg）できることとした。プラセボの用量変更は盲検性を維持するためであった。用量変更の最終目標は、末梢血血小板数を $50 \times 10^9$/L 以上 $150 \times 10^9$/L 以下に維持し、可能ならば、ITP 治療薬の併用の必要性を減らすことであった。

本試験は、ランダム化前期、ランダム化期（コア期）及び継続期の 3 つの期間からなり、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。ランダム化期（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、被験者は Day 5、8、14、21 及び 28 に来院）、併用する ITP 治療薬の減量期（12 週間、被験者は 2 週間ごとに来院）、維持期（投与終了 Visit を含む 8 週間、被験者は 1 週間ごとに来院）、用量漸減期（最長 4 週間、被験者は毎週来院）及び追跡調査期（30 日間、被験者は毎週来院）の 6 つの期で構成された。コア

期の終わりに設定された用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）は、継続期に移行しなかった被験者のみを対象とした。

全ての適格性基準に合致し、試験を継続する意思がありかつ可能な被験者は、継続期に移行した。治療効果不十分のためコア期を早期に中止した被験者についても、継続期への移行を可とした。継続期に移行した被験者は、コア期の用量漸減期及び追跡調査期は実施しなかった。

継続期は、変更期（6 週間）、維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（90 週間）、用量漸減期（最長 4 週間）及び追跡調査期（30 日間）の 4 つの期で構成された。

最後の被験者のコア期完了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。オランダ人の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）については、例外として、治験実施計画書[redacted]に基づき 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までアバトロンボパグの投与が継続された。

本試験では、非臨床でのアバトロンボパグの胃に対する毒性学的所見を踏まえて、胃バイオマーカーパネル、データ安全性モニタリング委員会（DSMB）、胃バイオマーカー専門審査委員会及び内視鏡検査（胃バイオマーカーパネルが陽性を示した場合）による安全性評価を追加で実施した。これらは、被験者の安全性を確保するとともに、アバトロンボパグの胃に対する安全性について頑健性のあるデータを得ることを目的としたものであった。

### 2.7.6.4.2.4　対象

#### 2.7.6.4.2.4.1　主な選択基準

(1)　**コア期**

- 年齢が 18 歳以上の男女
- 米国血液学会／英国血液学基準協会ガイドラインに基づき慢性 ITP と診断され（12 ヵ月以上）、かつ血小板数の 2 回の測定値の平均値が $30 \times 10^9$/L 未満の者（$35 \times 10^9$/L を 1 回も超えないこと）。また、末梢血塗抹標本から ITP の診断が裏付けられ、血小板減少症の他の病因のエビデンス（例：偽性血小板減少症、骨髄線維症）が認められないこと。身体所見から、血小板減少症の病因として ITP 以外の疾患が示唆されないこと
- 過去に 1 種類以上の ITP の治療法で治療を受けた者（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン、アザチオプリン、ダナゾール、シクロホスファミド及びリツキシマブを含むが、これらに限定されない）
- 過去に受けた ITP の治療に当初反応を示した者（血小板数が $50 \times 10^9$/L 超）、又は 3 年以内に骨髄検査を受け、その結果が ITP に一致し、骨髄異形成症候群や血小板減少症の他の病因が否定された者
- プロトロンビン時間／国際標準比及び活性化部分トロンボプラスチン時間が基準値の 80%～120%の範囲内にあり、凝固亢進状態の病歴がない者
- 血小板数以外の全血球数が基準範囲内にある者（白血球分画が重大な血液学的疾患を示さない）。ただし、以下の例外を除く。

1） ヘモグロビン：貧血が ITP（出血過多）によるものであることが明確である場合、ヘモグロビン値が 10 g/dL（100 g/L）～基準値下限（LLN）までの範囲内にある被験者は選択基準に適合とした。
2） 好中球絶対数：1500/μL（$1.5 \times 10^9$/L）以上
3） 白血球又は好中球絶対数の増加が、例えば副腎皮質ステロイド療法によるものであり、医学モニターと相談が行われている場合

**(2) 継続期**

- ランダム化期で 6 ヵ月間の治験薬投与を完了した者（非盲検継続期が継続中である場合）
- 治療効果が不十分なためコア期を早期に中止した者（非盲検継続期が継続中である場合）
- ランダム化期への参加中に安全性や忍容性の重大な懸念がなかったと治験担当医師が判断した者

#### 2.7.6.4.2.4.2 主な除外基準

**(1) コア期**

- 二次性免疫性血小板減少症であることが確認された者（例：ヘリコバクター・ピロリに起因する ITP であることが確認されたヒト免疫不全症候群ウイルス若しくは C 型肝炎ウイルス感染患者、又は全身性エリテマトーデスであることが確認された患者）
- 患者の安全性又は試験結果の解釈に影響を及ぼす可能性がある重大な病態にある者（例：急性肝炎、活動性慢性肝炎、リンパ増殖性疾患、骨髄増殖性疾患、白血病）
- 骨髄異形成症候群の病歴を有する者
- 胃萎縮の病歴を有する者
- 悪性貧血の病歴を有する者、又はビタミン $B_{12}$ 欠乏症（LLN 未満と定義）を有し、病因として悪性貧血が否定できない者
- 動脈又は静脈の血栓症（脳卒中、一過性脳虚血発作、心筋梗塞、深部静脈血栓症、又は肺塞栓症）の病歴と、次の素因を 3 つ以上有する者［エストロゲン含有ホルモン補充療法・避妊療法、喫煙、糖尿病、高コレステロール血症、高血圧治療薬、がん、先天性血栓性疾患（例：第 V 因子 Leiden 変異、アンチトロンビン III 欠乏症）、又は動脈／静脈の血栓症の家族歴］
- 重大な心血管疾患［例：ニューヨーク心臓協会グレード III／IV のうっ血性心不全、血栓塞栓症イベントのリスクが増大することが知られている不整脈（例：心房細動）、心拍数を補正した QT 間隔が 450 msec 超の患者、狭心症、冠動脈ステント装着、血管形成、冠動脈バイパス移植術］の病歴を有する者
- 肝硬変、門脈圧亢進症及び慢性活動性肝炎の病歴を有する者
- 悪性腫瘍の現病がある者

- ランダム化前 1 週間以内に免疫グロブリン製剤（ガンマグロブリン及び抗 D 免疫グロブリン静脈内投与）を使用した患者
- ランダム化前 12 週間以内に脾臓摘出又はリツキシマブを使用した患者
- ランダム化前 4 週間以内にロミプロスチム又はエルトロンボパグを使用した患者
- 副腎皮質ステロイド又はアザチオプリンによる治療を現在受けていて、ランダム化前 4 週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前 4 週間超の時点でこれらによる治療が完了していない者
- ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン A 又はダナゾールによる治療を現在受けていて、ランダム化前 12 週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前の 4 週間超の時点でこれらによる治療が完了していない者
- ランダム化前 4 週間以内にシクロホスファミド又はビンカアルカロイドのレジメンを使用した患者
- プロトンポンプ阻害薬又は $H_2$ 受容体拮抗薬による治療を現在受けていて、ランダム化前 6 週間以上用量が安定していない者、又はランダム化前の 2 週間超の時点でこれらによる治療が完了していない患者
- プロトンポンプ阻害薬又は $H_2$ 受容体拮抗薬による治療を受けていない被験者で、スクリーニング時の空腹時ガストリン 17 の血中濃度が基準値上限（ULN）を超える者
- プロトンポンプ阻害薬又は $H_2$ 受容体拮抗薬による治療を受けている被験者で、スクリーニング時の空腹時ガストリン 17 の血中濃度が ULN の 1.5 倍を超える者
- 血中クレアチニンが ULN の 20%超高い者、又は総アルブミンが LLN の 10%超低い者
- アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）若しくはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が ULN の 3 倍を超える者、又は総ビリルビンが ULN の 2 倍を超える者

細胞毒性化学療法や放射線療法によるがん治療歴を有する者。細胞毒性化学療法による ITP の治療歴を有する患者は組入れ基準に適合することとした。

- 妊娠中（β ヒト絨毛性ゴナドトロピン検査陽性）又は授乳中の女性
- アバトロンボパグ又はその賦形剤に対する過敏症を有する者

**(2) 継続期**

- 継続期への参加が安全でないと治験担当医師が判断した者
- 治験実施計画書の遵守事項を遵守できない又は遵守する意思がない、若しくは同意が得られないと治験担当医師が判断した患者
- 継続期への登録時点で、次の薬剤又は治療法が必要な者：リツキシマブ、脾臓摘出術、他のトロンボポエチン作動薬

#### 2.7.6.4.2.5 治験薬・投与量・投与方法

試験薬：アバトロンボパグ錠

対照薬：アバトロンボパグのマッチング・プラセボ錠

投与量・投与方法：

- 試験薬：アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg を経口投与した。開始用量を 20 mg とし、規定のガイドラインに従い、用量を 5 mg まで漸減又は 40 mg まで漸増した。
- 対照薬：マッチング・プラセボを経口投与した。

投与期間：各被験者の投与期間は、ランダム化期（コア期）は 26 週間（6 ヵ月）、継続期は最長 76 週間とした。

#### 2.7.6.4.2.6 評価方法

##### 2.7.6.4.2.6.1 有効性

**(1) コア期**

- 各 Visit で血小板数を測定して有効性を評価した。
- 併用した ITP 治療薬を記録し、救援療法の実施について評価した。
- 世界保健機関（WHO）出血スコアを用いて、出血イベントの発現及び重症度を評価した。

**(2) 継続期**

血小板数、併用した ITP 治療薬の減量及び出血イベントの発現と重症度を測定することにより有効性を評価した。

##### 2.7.6.4.2.6.2 ファーマコゲノミクス

DNA 検体を用いて、被験者の治療効果に遺伝子変異がどのように影響するかを調べた。本試験の主要又は副次評価項目の結果に関連する遺伝子座を明らかにするため、ゲノムワイド関連解析又は全ゲノム若しくは全エクソーム・シーケンシングを実施した。

被験者の吸収、分布、代謝及び排泄、並びに有害事象の発現に対する遺伝子変異の役割を調べるため、追加の同意が得られた被験者の DNA 検体を用いた。また、アバトロンボパグの曝露量のばらつき及び有害事象を、一塩基多型と PK、安全性又は PD データとの相関関係から評価した。

##### 2.7.6.4.2.6.3 安全性

**(1) コア期**

有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング及び記録、血液学的検査・血液凝固検査・血液生化学検査・空腹時血清総ガストリン・尿検査の定期モニタリング、心電図検査、バイタルサインの定期測定及び身体所見により安全性を評価した。胃に対する安全性を評価するため、空腹時ガストリン 17、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II 及びヘリコバクター・ピロリ酵素標識免疫吸着測定法免疫グロブリン血清検査を含む、探索的な胃バイオマーカー検査を実施し

た。また、追加の同意が得られた被験者では、骨髄生検を実施して、骨髄線維症の有無及びレチクリン線維の形成を評価した。

全ての胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）のデータは、その解釈のため、胃バイオマーカー専門審査委員会がレビューを行い、胃の追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。

本試験では、注目すべき有害事象として、血栓・塞栓イベント、新生物イベント、出血イベント（WHO Grade 3 及び 4）、血小板減少症の再発（中止後 30 日以内に血小板数が $10 \times 10^9$/L 未満かつベースラインから $10 \times 10^9$/L 超の減少と定義）、臨床的に重要な肝機能検査値異常、胃萎縮イベント及び骨髄病理イベントを設定した。胃萎縮イベントは常に重篤な有害事象（重要な医学的イベント）とみなし、重篤な有害事象の手順に従ってデータを収集した。

安全性をモニターするため DSMB を設置した。DSMB は非盲検下で全ての安全性データのレビューを担当した。

**(2) 継続期**

有害事象及び重篤な有害事象のモニタリング及び記録、血液学的検査・血液凝固検査・血液生化学検査・空腹時血清総ガストリン・尿検査の定期モニタリング、心電図検査、バイタルサインの定期測定及び身体所見により安全性を評価した。胃に対する安全性を評価するため、空腹時ガストリン 17、ペプシノーゲン I、ペプシノーゲン II 及びヘリコバクター・ピロリ酵素標識免疫吸着測定法免疫グロブリン血清検査を含む、探索的な胃バイオマーカー検査を実施した。また、出血イベントの発現及び重症度についてもモニターした。さらに、追加の同意が得られた被験者では、骨髄生検を実施して、骨髄線維症の有無及びレチクリン線維の形成を評価した。

安全性をモニターするため DSMB を設置した。DSMB は非盲検下で全ての安全性データのレビューを担当した。胃バイオマーカー（空腹時血清総ガストリンを含む）の全データは、その解釈のため胃バイオマーカー専門審査委員会がレビューを行い、胃の追加検査の必要性を治験担当医師に勧告した。

### 2.7.6.4.2.7 目標被験者数

約 45 例（計画時）

**設定根拠**

**(1) コア期**

慢性 ITP 患者を対象としたアバトロンボパグの第 2 相臨床試験（CL-003 試験）のデータによれば、4 週間の投与期間で、血小板反応の累積週数［主要評価項目、last observation carried forward（LOCF）法］が 0、1、2、3 及び 4 週間であった被験者の割合は、プラセボ群でそれぞれ 80%（4/5 例）、20%（1/5 例）、0%、0%及び 0%、アバトロンボパグ 20 mg 群でそれぞれ 7%（1/15 例）、0%、7%（1/15 例）、7%（1/15 例）及び 80%（12/15 例）であった。

CL-003 試験の結果に基づきリサンプリング法を用い、脱落割合を 15%（脱落した全ての被験者で血小板反応の累積週数を 0 週とみなす）と仮定したとき、目標総被験者数を 45 例（プラセボ群 15 例、アバトロンボパグ群 30 例）とすると、4 週間の投与期間での血小板反応の累積週数について、アバトロンボパグ群とプラセボ群の群間差の検出力は 95%超であった（Wilcoxon Rank Sum 検定、有意水準：両側 α=0.05）。血小板反応の累積週数の群間差が更に長期間維持されるとする保守的な仮定では、目標総被験者数を 45 例と設定したとき、6 ヵ月の投与期間で血小板反応の累積週数について、アバトロンボパグ群とプラセボ群の群間差の検出力は 95%超であった（Wilcoxon Rank Sum 検定、有意水準：両側 α=0.05）。

Day 8 の血小板反応率をプラセボ群で 20%及びアバトロンボパグ群で 86%と仮定し、目標総被験者数を 45 例としたとき、Day 8 の血小板反応率の群間差の検出力は 99%超となった（Fisher の正確確率検定、有意水準：両側 α=0.05）。

**(2) 継続期**

継続期は非盲検の継続投与であることから、目標被験者数は設定しなかった。

### 2.7.6.4.2.8 解析方法

#### 2.7.6.4.2.8.1 解析対象集団

**(1) コア期**

最大の解析対象集団（FAS）: 全てのランダム割付けされた被験者集団と定義した。FAS は、ランダム割付けに従って解析した。

安全性解析対象集団 : 治験薬が 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が実施された被験者集団と定義した。安全性解析対象集団は、投与された治験薬に従って解析した。

**(2) 継続期**

継続期は、慢性 ITP の成人患者を対象とし、アバトロンボパグの長期の安全性と有効性を検討することを目的とした非盲検の継続投与期間であった。安全性及び有効性データの評価は、主にデータを要約して提示することと個々のデータ一覧に基づいた。

安全性解析対象集団 : コア期又は継続期で、アバトロンボパグが 1 回以上投与され、投与後の安全性評価が 1 回以上実施された全ての被験者集団と定義した。全ての安全性データの要約は安全性解析対象集団を用いて実施した。

改変最大の解析対象集団（mFAS）: 治験薬が投与され、継続期中に有効性評価を 1 回以上実施するために必要な血小板数のデータが 1 つ以上得られた全ての被験者集団と定義した。全ての有効性データの要約は mFAS を用いて実施した。

#### 2.7.6.4.2.8.2 有効性

**(1) コア期**

**主要評価項目**：

血小板反応の累積週数を以下のとおり定義した。

- 6 ヵ月の投与期間（Visit 3～22）中に、救援療法を行わずに血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数
- 6 ヵ月の投与期間のいずれかの時点で救援療法を受けた被験者については、救援療法後の全ての測定時点で血小板反応なしとみなした。
- 血小板数 $50 \times 10^9$/L 以上を血小板反応あり、$50 \times 10^9$/L 未満を血小板反応なしと定義した。
- 血小板反応日から次の血小板数の測定前日までを血小板反応期間とみなした。血小板反応の累積週数は、血小板反応がみられた総日数を 7 で除することにより求めた。規定 Visit のいずれかで血小板数の欠測がある場合、当該規定 Visit 時点で血小板反応なしとみなした。
- 6 ヵ月の投与期間終了前に試験を中止した又は追跡不能となった被験者では、その後の全ての規定 Visit の血小板数を「欠測」とした。
- 全ての血小板数の解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づいた。

**重要な副次評価項目**：

- Day 8 の血小板反応率：Day 8 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上に達した被験者の割合と定義した。Day 8 での血小板数が欠測又は Day 8 以前若しくは同日に救援療法を受けた被験者は血小板反応なしとみなした。
- 併用する ITP 治療薬をベースライン時点から減量した被験者の割合：ベースラインで ITP 治療薬を併用していた被験者が、6 ヵ月の投与期間中に救援療法を回避し、少なくとも 1 つの併用する ITP 治療薬の用量を維持期を通してベースラインから減量していた場合と定義した。

有効性の全ての解析には、主要な解析対象集団として FAS を用いた。全ての血小板数の解析は、実施医療機関の検査施設での測定結果に基づいた。

有効性の主要評価項目である、血小板反応の累積週数について Wilcoxon Rank Sum 検定（有意水準：両側 α=0.05）によりアバトロンボパグ群とプラセボ群を比較した。

有効性の 2 つの重要な副次評価項目については、逐次検定によりアバトロンボパグ群とプラセボ群を比較した。まず、Day 8 の血小板反応率について、アバトロンボパグ群とプラセボ群で比較し（有意水準：両側 α=0.05）、当該検定で有意差が認められた場合、併用する ITP 治療薬をベースラインから減量した被験者の割合について両群で比較した（有意水準：両側 α=0.05）。帰無仮説は、周辺セルがいずれも 0 でない場合には、脾臓摘出の有無及びベースラインの血小板数（$15 \times 10^9$/L 以下と $15 \times 10^9$/L 超 $30 \times 10^9$/L 未満の別）を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定により検定することとした（有意水準：両側 α=0.05）。少なくとも 1 つの周辺セルの値がゼロ（と等価）の場合、Fisher の正確確率検定を用いた（有意水準：両側 α=0.05）。

その他の評価項目では、多重性の調整は行わなかった。探索的評価項目について、以下のとおり解析した。

- 連続変数は、分散分析、共分散分析、又は Wilcoxon Rank Sum 検定により解析した。
- カテゴリカル変数は、CMH 検定、カイ二乗検定、又は Fisher の正確確率検定により解析した。

**(2)　継続期**

有効性の評価項目は、仮説検定を実施することなく、記述統計量を用いて、以下のとおり要約した。

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

#### 2.7.6.4.2.8.3　薬物動態

本試験で得られた母集団 PK データを他の試験で得られたデータと併合し、母集団 PK 解析をサポートした。

#### 2.7.6.4.2.8.4　薬力学

アバトロンボパグ群の被験者についてのみ、血小板数の一覧及び被験者別の図を作成した。

#### 2.7.6.4.2.8.5　薬物動態／薬力学

本試験で得られた PK 及び PD のデータを他の試験で得られたデータと併合し、母集団 PK/PD 解析をサポートした。

#### 2.7.6.4.2.8.6　安全性

安全性の評価は、安全性解析対象集団に基づいて行った。有害事象、臨床検査値、胃バイオマーカー、内視鏡検査の結果（実施された場合）、任意の骨髄検査の結果、心電図及びバイタルサインにより安全性を評価した。全ての有害事象は、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）version 16.1 の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコード化して読み替えた。有害事象は、治験担当医師の判断に基づき、治験薬との因果関係の有無別に示した。毒性の発現頻度は、有害事象共通用語規準（CTCAE）の Grade 1～5 の分類を用いて記述した。治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）は、群別の発現割合を示して要約した。臨床検査値、胃バイオマーカー、心電図及びバイタルサイン、並びにそのベースラインからの変化量について、記述要約統計量（平均値と標準偏差、中央値及び範囲）を群別に評価した。

#### 2.7.6.4.2.9　中間解析

コア期では、中間解析は実施しなかった。蓄積された安全性データをモニタリングするため、DSMB を設置した。

2.7.6.4.2.10　**試験実施期間**

2012 年 2 月～2013 年 11 月。1 例の被験者のみ、治験実施計画書の [redacted] により 20[redacted] 年 [redacted] 月まで試験を継続した。

2.7.6.4.2.11　**試験実施国**

オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、チェコ共和国、オランダ、ニュージーランド、ポーランド、シンガポール、スロバキア、南アフリカ、ウクライナ

2.7.6.4.3　**結果**

2.7.6.4.3.1　**被験者の内訳・解析対象集団**

(1)　**コア期**

100 例の被験者についてスクリーニングが実施され、このうち 51 例がスクリーニングで脱落し、49 例が登録された。51 例の脱落理由は、組入れ基準への不適合［42 例（42.0%）］、他の理由［6 例（6.0%）］、有害事象［2 例（2.0%）］及び同意の撤回［1 例（1.0%）］であった。

登録された 49 例のうち、32 例がアバトロンボパグ群、17 例がプラセボ群にランダム割付けされ、治験薬が投与された。49 例全員を、コア期の FAS 及び安全性解析対象集団の両方に含めた。アバトロンボパグ群の 22 例（68.8%）、プラセボ群の 1 例（5.9%）がコア期を完了した。コア期での主な中止理由は、治療効果不十分（アバトロンボパグ群 21.9%、プラセボ群 88.2%）であり、この他にアバトロンボパグ群で 3 例が有害事象のため、プラセボ群で 1 例が同意の撤回のため、コア期を中止した。

(2)　**継続期**

継続期移行の適格性基準に合致した 39 例を mFAS に含めた。mFAS には、継続期で治験薬が投与され、かつ継続期中に 1 回以上の有効性評価のため 1 つ以上の血小板数が得られた全ての被験者を含めた。したがって、コア期でアバトロンボパグが投与され継続期に移行しなかった 8 例は mFAS には含めなかった。これら 8 例のうち、5 例は治験実施計画書に従いコア期を完了し、3 例は有害事象のため試験を中止した被験者であった。

継続期に移行した 39 例のうち、29 例（74.4%）が継続期を完了し、9 例（23.1%）が継続期を中止した。継続期での主な中止理由は、有害事象（7.7%）及び被験者都合（7.7%）、次いで治療効果不十分（5.1%）、追跡不能（2.6%）であった。先に述べたとおり、1 例（被験者識別コード：[redacted]）がデータベース固定時点でも継続期の投与を継続し、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に試験を完了した。このため、本被験者は、完了及び中止のいずれの分類にもカウントせず、継続期の被験者の内訳の要約表に含めなかった。

上記の被験者（被験者識別コード：[redacted]）のデータベース固定日（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに得られたデータは、本試験の治験総括報告書（CSR）の 10、11、12、14 及び 16 章の結果（表）に含め、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までに得られたデータは 2.7.6.4.5 項に詳細な叙述を記載した。

#### 2.7.6.4.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

アバトロンボパグ群での女性の割合（71.9%）がプラセボ群（47.1%）より高かったこと以外は、基準値の特性は 2 つの群間で同様であった。全体で、46 例（93.9%）が白人であり、年齢の平均値は約 44.6 歳で、65 歳未満が 45 例（91.8%）であった。また、女性（63.3%）の方が男性（36.7%）より多かった。ベースラインの血小板数が低値の区分（$15 \times 10^9$/L 以下）の被験者が 57.1%、脾臓摘出術を受けていない被験者が 67.3%、ベースラインで ITP の併用薬を使用していない被験者が 55.1%であった。被験者の約 30%は、5 種類以上の ITP の前治療薬を使用していた。

##### 2.7.6.4.3.2.1　ITP の治療薬以外の前治療薬

**(1)　コア期**

鎮痛剤の前使用の割合は、アバトロンボパグ群［15.6%（5/32 例）］の方がプラセボ群（0%）に比べてわずかに高かった。

##### 2.7.6.4.3.2.2　ITP の前治療薬

**(1)　コア期**

免疫グロブリンの前使用の割合は、アバトロンボパグ群［15.6%（5/32 例）］でプラセボ群［5.9%（1/17 例）］よりわずかに高かった。また、止血薬の前使用の割合は、アバトロンボパグ群［25.0%（8/32 例）］でプラセボ群［17.6%（3/17 例）］よりわずかに高かった。一方、ベースラインでの副腎皮質ステロイド薬の使用の割合は両群で同程度であったものの、免疫抑制薬の使用の割合は、プラセボ群［11.8%（2/17 例）］の方がアバトロンボパグ群（0%）よりわずかに高かった。

##### 2.7.6.4.3.2.3　ITP の治療薬以外の併用薬

**(1)　コア期**

酸関連疾患の治療薬の併用の割合は、アバトロンボパグ群（40.6%）でプラセボ群（23.5%）より高かった。これは、オメプラゾールの使用の割合がアバトロンボパグ群で増加し（31.3%）、プラセボ群（23.5%）に比べて高かったためである。

##### 2.7.6.4.3.2.4　ITP 治療薬の併用

**(1)　コア期**

副腎皮質ステロイド薬（メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン及びプレドニゾン）併用の割合は、アバトロンボパグ群［28.1%（9/32 例）］でプラセボ群（0%）より高かった。

**(2)　継続期**

継続期で ITP の治療薬を 1 種類以上併用した被験者の割合は 35.9%（14/39 例）であり、30.8%（12/39 例）が全身性の副腎皮質ステロイド薬であった。

#### 2.7.6.4.3.3　有効性

##### 2.7.6.4.3.3.1　有効性の主要評価項目

**(1)　コア期**

6 ヵ月の投与期間で血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群が 12.4 週間、プラセボ群が 0 週間で、両群には顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001、Wilcoxon Rank Sum 検定）。

##### 2.7.6.4.3.3.2　有効性の重要な副次評価項目

**(1)　コア期**

Day 8 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（65.63%）の方がプラセボ群（0%）より高く、両群には顕著な統計学的有意差が認められた［P<0.0001、95%信頼区間（CI）（49.17%, 82.08%）］。

有効性の 2 つ目の重要な副次評価項目である、併用する ITP 治療薬を減量した被験者の割合の解析には、ベースラインで ITP 治療薬を併用していた 22 例を含めた。アバトロンボパグ群とプラセボ群間で認められた群間差は 33.33%［アバトロンボパグ群 33.33%、プラセボ群 0%、95% CI（9.48%, 57.19%）］であった。ベースラインで ITP 治療薬を併用していた被験者が少なかったため、統計学的な有意差には至らなかった（P=0.1348）。

##### 2.7.6.4.3.3.3　有効性の探索的評価項目

**(1)　コア期**

**持続血小板反応率**

持続血小板反応率（6 ヵ月のコア期の投与期間を通じて、救援療法を行わずに、最後の 8 週間の毎週の測定値 8 つのうち 6 つ以上で血小板反応を示した被験者の割合と定義）は、アバトロンボパグ群（34.38%）の方がプラセボ群（0%）より高く、顕著な統計学的有意差が認められ（P=0.009）、群間差は 34.38%［95% CI（17.92%, 50.83%）］であった。

**各 Visit での血小板数**

血小板数の中央値は、プラセボ群では 6 ヵ月間の投与期間を通じて変化しなかったのに対して、アバトロンボパグ群では Day 8 から 6 ヵ月間の投与期間を通じてプラセボ群より高かった。

**6 ヵ月間の出血イベントの要約**

コア期の 6 ヵ月間の投与期間を通じて、出血イベント（WHO Grade 1 以上）の発現割合に、アバトロンボパグ群（43.8%）とプラセボ群（52.9%）で明らかな差は認められなかった（P=0.5394）。出血イベントを発現した被験者の多くは、WHO Grade 1 のイベントを発現した。プラセボ群では、WHO Grade 1 を超える出血イベントは発現しなかった。アバトロンボパグ群

では、WHO Grade 2 の出血イベントが 2 例、WHO Grade 3 の出血イベント（鼻出血）が 1 例に発現した。この WHO Grade 3 の出血イベントは注目すべき有害事象としても報告された。

**救援療法の要約**

救援療法を受けた被験者の割合は、アバトロンボパグ群（21.88%）の方がプラセボ群（11.76%）より高かったものの、両群には統計学的有意差は認められなかった（P=0.4668、Fisher の正確確率検定）。プラセボ群で救援療法を受けた被験者の割合が低かったのは、プラセボ群の被験者の多くが治療効果不十分のため試験を中止したことによる可能性が高いと考えられた。

**(2) 継続期**

投与期間中の各 Visit での血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）により、コア期全体で認められた血小板反応が継続期を通じて Week 36 前後まで持続することが示された。Week 38 以後では、各 Visit の血小板反応は小さくなり、ばらつきが大きくなる傾向が認められたものの、これらの時点では被験者数が少ないためデータの解釈は困難である。

### 2.7.6.4.3.4 薬物動態、薬力学及びファーマコゲノミクス

本試験で得た PK データは、ITP 患者を対象とする他の第 2 相及び第 3 相試験のデータと併合し、母集団 PK 解析を実施した。ITP 患者を対象とした母集団 PK 解析の結果は、本概要に含めない。

ファーマコゲノミクス評価用の検体を採取したものの、解析は実施しなかった。

### 2.7.6.4.3.5 安全性

#### 2.7.6.4.3.5.1 曝露状況

**(1) コア期**

コア期での治験薬の曝露期間は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より顕著に長かった。平均曝露期間は、アバトロンボパグ群で 22.78 週間、プラセボ群で 8.93 週間であり、アバトロンボパグ群ではプラセボ群より約 2.6 倍長かった。これは、プラセボ群で早期に試験を中止した被験者の割合が高かったことによるものであった。

コア期で治験薬が 26 週間超の期間投与された被験者は、アバトロンボパグ群では半数以上であった（53.1%）が、プラセボ群では 1 例（5.9%）のみであった。また、アバトロンボパグ群では 22 例がコア期を完了したのに対し、プラセボ群では 1 例が完了した。

平均 1 日用量は、アバトロンボパグ群で 22.34 mg、プラセボ群で 33.85 mg であった。30 mg を超える平均 1 日用量が投与された被験者の割合は、アバトロンボパグ群では 34.4%であったのに対し、プラセボ群では 82.4%であった。

**(2) コア期及び継続期**

コア期と継続期の併合期間でのアバトロンボパグの平均曝露期間は 43.9 週間で、最長期間は 75.7 週間であった。72.3%（34/47 例）の被験者にアバトロンボパグが 32 週間以上投与され、

52 週間以上投与された被験者は 29.8%（14/47 例）であった。コア期と継続期の併合期間で、30 mg を超える平均 1 日用量が投与された被験者は 36.2%（17/47 例）であった。

#### 2.7.6.4.3.5.2 有害事象の要約

**(1) コア期**

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及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群に比べ高かった。有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群で 96.9%（31/32 例）、プラセボ群で 58.8%（10/17 例）であった。アバトロンボパグ群で有害事象の発現割合が高かった理由として、アバトロンボパグ群ではプラセボ群より曝露期間が長かったことが考えられた。曝露期間で補正した有害事象の発現率を事後解析した結果、アバトロンボパグ群での被験者－週あたりの有害事象の発現率（4.3%）はプラセボ群（6.6%）と同程度又はわずかに低かった。曝露期間で補正した被験者－週あたりの 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%）の方がプラセボ群（0%）よりわずかに高かった。また、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割率は、アバトロンボパグ群（1.2%）の方がプラセボ群（0.7%）よりわずかに高かった。

**(2) コア期及び継続期**

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及び CTCAE Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は、コア期のアバトロンボパグ群と同程度であった。

試験期間中、死亡又は死亡に至った有害事象は発現しなかった。

#### 2.7.6.4.3.5.3 有害事象の表示

**(1) コア期**

コア期中に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.4-1 に示す。

アバトロンボパグ群で発現割合が 10%以上であった有害事象の内訳は、頭痛（アバトロンボパグ群 37.5%、プラセボ群 11.8%、以下同順）、挫傷（31.3%、23.5%）、上気道感染（18.8%、5.9%）、関節痛（12.5%、0%）、鼻出血（12.5%、17.6%）、疲労（12.5%、5.9%）、歯肉出血（12.5%、0%）及び点状出血（12.5%、5.9%）であった。これらの有害事象の発現割合をアバトロンボパグ群とプラセボ群で比較する場合、アバトロンボパグの曝露期間がプラセボより約 2.6 倍長いことを考慮する必要がある。

**(2) コア期及び継続期**

コア期及び継続期中に発現した全ての有害事象を表 2.7.6.4-2 に示す。

コア期及び継続期を通してアバトロンボパグが投与された被験者で発現割合が 10%以上であった有害事象の内訳は、挫傷（40.4%）、頭痛（29.8%）、上気道感染（23.4%）、血小板減少症（19.1%）、鼻出血（17.0%）、歯肉出血（17.0%）、疲労（14.9%）、点状出血（14.9%）、咽頭炎（12.8%）、関節痛（10.6%）、高血圧（10.6%）及び鼻咽頭炎（10.6%）であった。

### 2.7.6.4.3.5.4　有害事象の分析

#### (1)　コア期

全体として、有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（96.9%）の方がプラセボ群（58.8%）より高かった。Grade 5 の有害事象が発現した被験者はいなかった。プラセボ群で Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した被験者は認められず、これはプラセボ群ではアバトロンボパグ群に比べて、早期に試験を中止した割合が高かったことによると考えられた。一方、アバトロンボパグ群では Grade 3 又は 4 の有害事象が 6 例に発現し、このうち 4 例の有害事象は Grade 3 であった。

全体として、Grade を問わない「胃腸障害」（SOC）の発現割合は、アバトロンボパグ群［37.5%（12/32 例）］の方がプラセボ群［5.9%（1/17 例）］より高かった。Grade 2～4 の有害事象の発現割合については、数値的には両群で同程度かつ低かったものの、胃腸障害にみられた群間差は薬剤の作用と一致する可能性がある。

コア期中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を表 2.7.6.4-3 に示す。

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（62.5%）の方がプラセボ群（17.6%）と比べて高かった。アバトロンボパグ群では、治験薬との因果関係ありと判断された「胃腸障害」（SOC）［21.9%（7/32 例）、悪心、口の錯感覚及び嘔吐を含む］の発現割合がプラセボ群［5.9%（1/17 例）］に比べて高かった。アバトロンボパグ群で最もよくみられた、治験薬との因果関係ありと判断された有害事象は、PT で頭痛［25.0%（8/32 例）］及び悪心［9.4%（3/32 例）］であり、これらの発現割合はプラセボ群［それぞれ 5.9%（1/17 例）及び 0%］より高かった。

アバトロンボパグ群で発現した有害事象の件数は数値的には多かったものの、曝露期間で補正した被験者－週あたりの発現率は、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。また、Grade 3 又は 4 の有害事象についても、曝露期間で補正した被験者－週あたりの発現割率は、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。

#### (2)　コア期及び継続期

全体として、コア期と継続期の併合期間で、アバトロンボパグが投与された被験者の 95.7%に有害事象が発現し、29.8%に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現した。「胃腸障害」（SOC）（44.7%）で最もよくみられた有害事象は、歯肉出血［17.0%（8/47 例）］、口腔内出血［8.5%（4/47 例）］、悪心［6.4%（3/47 例）］、嘔吐［4.3%（2/47 例）］、鼓腸［4.3%（2/47 例）］及び便秘［4.3%（2/47 例）］であった。「血液およびリンパ系障害」（SOC）（31.9%）で最もよくみられた有害事象は、血小板減少症［19.1%（9/47 例）］、貧血［4.3%（2/47 例）］及び内出血発生の増加傾向［4.3%（2/47 例）］であった。

コア期及び継続期中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を表 2.7.6.4-4 に示す。

治験薬との因果関係ありと判断された有害事象はアバトロンボパグを投与された被験者の66.0%（31/47 例）に発現した。「神経系障害」（SOC）（25.5%）及び「胃腸障害」（SOC）（17.0%）の発現割合が最も高く、それぞれ治験薬との因果関係ありと判断された頭痛［19.1%（9/47 例）］及び悪心［6.4%（3/47 例）］が高い割合で発現したことによるものであった。

#### 2.7.6.4.3.5.5　その他の重篤な有害事象

**(1)　コア期**

コア期中に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.4-5 に示す。重篤な有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群で 28.1%（9/32 例）、プラセボ群では 5.9%（1/17 例）であり、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。曝露期間で補正した被験者一週あたりの重篤な有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（1.2%）の方がプラセボ群（0.7%）よりわずかに高かった。

最もよくみられた重篤な有害事象（SOC）は、「胃腸障害」及び「神経系障害」であった。「胃腸障害」は、アバトロンボパグ群の 9.4%（3/32 例）［嘔吐 6.3%（2/32 例）、悪心 3.1%（1/32 例）を含む］で発現し、プラセボ群では発現しなかった。また、「神経系障害」はアバトロンボパグ群の 9.4%（3/32 例）［頭痛 6.3%（2/32 例）を含む］で発現し、プラセボ群では発現しなかった。

**(2)　コア期及び継続期**

コア期及び継続期中に発現した重篤な有害事象を表 2.7.6.4-6 に示す。重篤な有害事象はアバトロンボパグを投与された被験者の 31.9%（15/47 例）に発現した。最もよくみられた重篤な有害事象（SOC）は、「胃腸障害」［10.6%（5/47 例）］、次いで「神経系障害」［8.5%（4/47 例）］であった。

これに加えて、治験実施計画書[redacted]に従い治験薬投与を継続した 1 例（被験者識別コード：[redacted]）で、Day 824 に重篤な有害事象（階段からの不慮の落下に伴う外傷後の出血、PT：外傷性出血）が発現した。

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。

#### 2.7.6.4.3.5.6　その他の重要な有害事象

##### 2.7.6.4.3.5.6.1　治験薬の投与中止に至った有害事象

**(1)　コア期**

コア期では、治験薬の投与中止に至った有害事象はアバトロンボパグ群の 3 例（9.4%）に発現し（脳血管発作、頭痛及び多発性漿膜炎）、プラセボ群では発現しなかった。

**(2)　コア期及び継続期**

コア期及び継続期の併合期間では、アバトロンボパグが投与された被験者 6 例（12.8%）に治験薬の投与中止に至った有害事象が発現した［コア期のアバトロンボパグ群の 3 例に加え

て、継続期に別の 3 例 4 件（慢性骨髄単球性白血病、浮動性めまい、びらん性十二指腸炎及び出血性胃炎）]。

#### 2.7.6.4.3.5.6.2 治験薬の変更（用量変更、中断、又は中止）が必要となった有害事象

**(1) コア期**

治験薬の変更に至った有害事象はアバトロンボパグ群の 5 例（15.6%）に発現した。その内訳は、治験薬の投与中止に至った有害事象が 3 例（9.4%）、治験薬の増量に至った有害事象及び減量に至った有害事象が各 1 例（3.1%）であった。プラセボ群では、治験薬の用量変更又は中止、中断に至った有害事象は発現しなかった。

**(2) コア期及び継続期**

治験薬の変更に至った有害事象は、アバトロンボパグを投与された被験者 11 例（23.4%）に発現した。このうち 6 例（12.8%）は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者であった。

#### 2.7.6.4.3.5.7 注目すべき有害事象

**(1) コア期**

アバトロンボパグ群では、注目すべき有害事象として血栓・塞栓イベントが 3 例（9.4%）に、新生物イベント、出血イベント及び血小板減少症の再発が各 1 例（3.1%）に発現した。プラセボ群では、注目すべき有害事象は発現しなかった。

**(2) コア期及び継続期**

血栓・塞栓イベントが 4 例（8.5%、コア期 3 例及び継続期 1 例）、Grade 3 又は 4 の出血イベントが 3 例（6.4%、コア期 1 例及び継続期 2 例）に発現した。また、血小板減少症の再発が 7 例（14.9%、コア期 1 例及び継続期 6 例）及び新生物イベントが 2 例（4.3%、コア期及び継続期で各 1 例）に発現した。

#### 2.7.6.4.3.5.8 臨床検査値

コア期のアバトロンボパグ群では、ベースラインから Week 26（投与終了時）までの空腹時総ガストリン濃度の平均値に顕著な変化は認められなかった。約 26 週間の投与を受けたアバトロンボパグ群の 22 例の空腹時ガストリン濃度の平均値は、ベースラインから増加することはなかった。また、プラセボ群では Week 12 を超えた期間での被験者は少なかったものの、アバトロンボパグ群の空腹時総ガストリン濃度はプラセボ群と同程度であった。その他の血液生化学検査及び血液学的検査の平均値は、両群とも、対象集団の病態と一致していた。アバトロンボパグ群及びプラセボ群でいずれも、乳酸デヒドロゲナーゼ増加が認められた。シフト解析の結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査パラメータについて、臨床的な懸念を示す変化は認められなかった。

全体として、コア期では、顕著な臨床検査値異常の発現割合に明らかな群間差は認められなかった。コア期及び継続期の併合期間を通して、顕著な臨床検査値異常の発現割合は低かったが、コレステロール及び中性脂肪は例外であった。これは、試験対象集団の BMI の中央値が

27.53（最小値 18.7、最大値 52.1）であり、被験者が過体重であったことも原因の一つとして考えられる。顕著な肝機能検査値異常が 2 例の被験者に認められた。

バイタルサイン、心電図及び胃バイオマーカーの結果に、臨床的な懸念は認められなかった。

#### 2.7.6.4.4 結論

- 有効性の主要評価項目で、アバトロンボパグはプラセボに比べて統計学的に顕著に有意に優れていた（P<0.0001）。6 ヵ月の投与期間で血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上となった累積週数の中央値は、アバトロンボパグ群で 12.4 週間、プラセボ群で 0 週間であった。
- 有効性の重要な副次評価項目の 1 つ目である、Day 8 に血小板数が $50 \times 10^9$/L 以上に達した被験者の割合は、アバトロンボパグ群（65.63%）の方がプラセボ群（0%）より高く、顕著な統計学的有意差が認められた（P<0.0001）。
- 有効性の重要な副次評価項目の 2 つ目である、併用する ITP 治療薬を減量した被験者の割合では、33.33%の群間差が認められたものの、統計学的有意差には至らなかった（P=0.1348）。これはベースラインで ITP 治療薬を併用していた被験者が少なかったことによるものと考えられた。
- 有効性の主要評価項目について、脾臓摘出の有無別、ベースラインの血小板数別及びベースラインの ITP 治療薬の使用の有無別のサブグループ解析でも、アバトロンボパグがプラセボと比べて統計学的に有意に優れていることが示された。
- 全体として、有害事象、重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群に比べて高かった。しかし、平均曝露期間がアバトロンボパグ群（22.78 週間）でプラセボ群（8.93 週間）より顕著に長く、曝露期間で補正した被験者一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。
- 全体として、Grade を問わない「胃腸障害」（SOC）の発現割合は、アバトロンボパグ群の方がプラセボ群より高かった。Grade 2～4 の有害事象の発現割合は数値的に両群で同程度かつ低かったものの、胃腸障害の発現割合の群間差は薬剤の作用と一致する可能性がある。最もよくみられた「胃腸障害」（SOC）の有害事象は出血であった。
- 本試験で発現した血栓・塞栓イベントの発現割合は 8.5%であり、第 2 相試験で認められた結果（6.2%）に比べてわずかに高かった。発現件数は 4 例 4 件と数値的には少なく、その内訳は、脳血管発作、深部静脈血栓症、頸静脈血栓症及び多発性漿膜炎の血管造影で二次的な所見として認められた無症状性肺塞栓症（PT：肺塞栓症）であった。血栓・塞栓イベントを発現した 4 例のうち、3 例は血栓塞栓症に対する複数のリスク因子を有していた。発現した血栓・塞栓イベントは、いずれも血小板数の増加を伴っていなかった。

- アバトロンボパグの全体的な安全性プロファイルは、ITP 患者を対象としたアバトロンボパグの第 2 相試験の結果と概ね一貫していた。本試験では被験者が少ないため、これらのデータの解釈は困難である。

表 2.7.6.4-1　コア期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ群 (N=17) n (%) | アバトロンボパグ群 (N=32) n (%) |
|---|---|---|
| 有害事象発現被験者数 | 10 (58.8) | 31 (96.9) |
| 血液およびリンパ系障害 | 2 (11.8) | 6 (18.8) |
| 貧血 | 0 | 2 (6.3) |
| 特発性血小板減少性紫斑病 | 1 (5.9) | 0 |
| 内出血発生の増加傾向 | 0 | 1 (3.1) |
| 鉄欠乏性貧血 | 1 (5.9) | 0 |
| 白血球増加症 | 0 | 1 (3.1) |
| 血小板減少症 | 0 | 2 (6.3) |
| 眼障害 | 0 | 2 (6.3) |
| 結膜充血 | 0 | 1 (3.1) |
| 眼脂 | 0 | 1 (3.1) |
| 胃腸障害 | 1 (5.9) | 12 (37.5) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (3.1) |
| 下腹部痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 1 (3.1) |
| 便秘 | 0 | 1 (3.1) |
| 消化不良 | 1 (5.9) | 1 (3.1) |
| おくび | 0 | 1 (3.1) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (3.1) |
| 食中毒 | 0 | 1 (3.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 0 | 1 (3.1) |
| 歯肉出血 | 0 | 4 (12.5) |
| 口腔内出血 | 0 | 3 (9.4) |
| 悪心 | 0 | 3 (9.4) |
| 口の錯感覚 | 0 | 1 (3.1) |
| 歯痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 嘔吐 | 0 | 2 (6.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.9) | 7 (21.9) |
| 無力症 | 0 | 1 (3.1) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (3.1) |
| 疲労 | 1 (5.9) | 4 (12.5) |
| 局所腫脹 | 0 | 1 (3.1) |
| 非心臓性胸痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 疼痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 多発性漿膜炎 | 0 | 1 (3.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 2 (11.8) | 13 (40.6) |
| 蜂巣炎 | 0 | 1 (3.1) |
| インフルエンザ | 0 | 2 (6.3) |
| 肺感染 | 0 | 1 (3.1) |
| 鼻咽頭炎 | 0 | 3 (9.4) |
| 口腔真菌感染 | 0 | 1 (3.1) |
| 口腔ヘルペス | 0 | 1 (3.1) |
| 咽頭炎 | 1 (5.9) | 0 |
| 足部白癬 | 0 | 1 (3.1) |

表 2.7.6.4-1 コア期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ群 (N=17) n (%) | アバトロンボパグ群 (N=32) n (%) |
|---|---|---|
| 上気道感染 | 1 (5.9) | 6 (18.8) |
| 尿路感染 | 0 | 1 (3.1) |
| ウイルス性上気道感染 | 0 | 1 (3.1) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 5 (29.4) | 12 (37.5) |
| 挫傷 | 4 (23.5) | 10 (31.3) |
| 関節損傷 | 1 (5.9) | 0 |
| 四肢損傷 | 0 | 1 (3.1) |
| 爪損傷 | 0 | 1 (3.1) |
| 創傷出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 臨床検査 | 1 (5.9) | 5 (15.6) |
| 血中ガストリン増加 | 0 | 2 (6.3) |
| 血圧上昇 | 0 | 1 (3.1) |
| 尿中血陽性 | 1 (5.9) | 0 |
| 心拍数不整 | 0 | 1 (3.1) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (3.1) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (6.3) |
| 食欲亢進 | 0 | 1 (3.1) |
| 鉄欠乏 | 0 | 1 (3.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 (5.9) | 8 (25.0) |
| 関節痛 | 0 | 4 (12.5) |
| 関節炎 | 0 | 1 (3.1) |
| 背部痛 | 0 | 3 (9.4) |
| 滑液包炎 | 0 | 1 (3.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 四肢痛 | 1 (5.9) | 1 (3.1) |
| 滑膜炎 | 0 | 1 (3.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む) | 0 | 1 (3.1) |
| 骨髄線維症 | 0 | 1 (3.1) |
| 神経系障害 | 2 (11.8) | 16 (50.0) |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (3.1) |
| 認知障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 浮動性めまい | 1 (5.9) | 0 |
| 頭痛 | 2 (11.8) | 12 (37.5) |
| 感覚鈍麻 | 0 | 1 (3.1) |
| 肋間神経痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (3.1) |
| 感覚障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 傾眠 | 1 (5.9) | 0 |
| 精神障害 | 1 (5.9) | 4 (12.5) |
| 激越 | 0 | 1 (3.1) |
| 抑うつ気分 | 0 | 1 (3.1) |
| 不眠症 | 1 (5.9) | 3 (9.4) |
| 腎および尿路障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 血尿 | 0 | 1 (3.1) |

表 2.7.6.4-1　コア期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ群 (N=17) n (%) | アバトロンボパグ群 (N=32) n (%) |
|---|---|---|
| 生殖系および乳房障害 | 0 | 2 (6.3) |
| 　無月経 | 0 | 1 (3.1) |
| 　子宮出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 3 (17.6) | 7 (21.9) |
| 　慢性閉塞性肺疾患 | 0 | 1 (3.1) |
| 　咳嗽 | 0 | 2 (6.3) |
| 　鼻出血 | 3 (17.6) | 4 (12.5) |
| 　胸水症 | 0 | 1 (3.1) |
| 　肺塞栓症 | 0 | 1 (3.1) |
| 皮膚および皮下組織障害 | 1 (5.9) | 7 (21.9) |
| 　皮膚乾燥 | 0 | 1 (3.1) |
| 　多汗症 | 0 | 1 (3.1) |
| 　点状出血 | 1 (5.9) | 4 (12.5) |
| 　発疹 | 0 | 1 (3.1) |
| 　蕁麻疹 | 0 | 1 (3.1) |
| 血管障害 | 1 (5.9) | 4 (12.5) |
| 　深部静脈血栓症 | 0 | 1 (3.1) |
| 　血腫 | 0 | 1 (3.1) |
| 　高血圧 | 1 (5.9) | 2 (6.3) |

MedDRA ver. 16.1
Source: Study 302 CSR Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.4-2　コア期及び継続期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（継続期の安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ群<br>(N=47)<br>n (%) |
|---|---|
| 有害事象発現被験者数 | 45 (95.7) |
| 血液およびリンパ系障害 | 15 (31.9) |
| 貧血 | 2 (4.3) |
| 好酸球増加症 | 1 (2.1) |
| 内出血発生の増加傾向 | 2 (4.3) |
| 白血球増加症 | 1 (2.1) |
| 血小板減少症 | 9 (19.1) |
| 眼障害 | 3 (6.4) |
| 結膜充血 | 1 (2.1) |
| 眼脂 | 1 (2.1) |
| 視力低下 | 1 (2.1) |
| 胃腸障害 | 21 (44.7) |
| 腹部膨満 | 1 (2.1) |
| 下腹部痛 | 1 (2.1) |
| 上腹部痛 | 1 (2.1) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 1 (2.1) |
| 便秘 | 2 (4.3) |
| 齲歯 | 1 (2.1) |
| 下痢 | 1 (2.1) |
| 十二指腸胃逆流 | 1 (2.1) |
| 消化不良 | 1 (2.1) |
| びらん性十二指腸炎 | 1 (2.1) |
| おくび | 1 (2.1) |
| 鼓腸 | 2 (4.3) |
| 食中毒 | 1 (2.1) |
| 出血性胃炎 | 1 (2.1) |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 (2.1) |
| 歯肉出血 | 8 (17.0) |
| 痔核 | 1 (2.1) |
| 口腔内出血 | 4 (8.5) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 (2.1) |
| 悪心 | 3 (6.4) |
| 口の錯感覚 | 1 (2.1) |
| 歯痛 | 1 (2.1) |
| 嘔吐 | 2 (4.3) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 11 (23.4) |
| 無力症 | 2 (4.3) |
| 胸部不快感 | 1 (2.1) |
| 疲労 | 7 (14.9) |
| インフルエンザ様疾患 | 1 (2.1) |
| 局所腫脹 | 2 (4.3) |
| 非心臓性胸痛 | 1 (2.1) |
| 末梢性浮腫 | 1 (2.1) |
| 疼痛 | 1 (2.1) |

表 2.7.6.4-2　コア期及び継続期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（継続期の安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ群<br>(N=47)<br>n (%) |
|---|---|
| 多発性漿膜炎 | 1 (2.1) |
| 発熱 | 1 (2.1) |
| 免疫系障害 | 2 (4.3) |
| 動物アレルギー | 1 (2.1) |
| ワクチンアレルギー | 1 (2.1) |
| 感染症および寄生虫症 | 29 (61.7) |
| 気管支炎 | 1 (2.1) |
| 蜂巣炎 | 1 (2.1) |
| インフルエンザ | 4 (8.5) |
| 肺感染 | 1 (2.1) |
| 鼻咽頭炎 | 5 (10.6) |
| 口腔真菌感染 | 1 (2.1) |
| 口腔ヘルペス | 1 (2.1) |
| 咽頭炎 | 6 (12.8) |
| ウイルス性気道感染 | 1 (2.1) |
| 鼻炎 | 1 (2.1) |
| 足部白癬 | 1 (2.1) |
| 上気道感染 | 11 (23.4) |
| 尿路感染 | 3 (6.4) |
| ウイルス性上気道感染 | 2 (4.3) |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 22 (46.8) |
| 挫傷 | 19 (40.4) |
| 眼内異物 | 1 (2.1) |
| 靭帯損傷 | 1 (2.1) |
| 四肢損傷 | 1 (2.1) |
| 爪損傷 | 1 (2.1) |
| 創傷出血 | 1 (2.1) |
| 臨床検査 | 11 (23.4) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.1) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.1) |
| 血中ガストリン増加 | 2 (4.3) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (2.1) |
| 血中カリウム減少 | 1 (2.1) |
| 血圧上昇 | 2 (4.3) |
| γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 | 1 (2.1) |
| 心拍数不整 | 1 (2.1) |
| 肝酵素上昇 | 1 (2.1) |
| 血小板数減少 | 2 (4.3) |
| 代謝および栄養障害 | 3 (6.4) |
| 食欲亢進 | 1 (2.1) |
| 鉄欠乏 | 2 (4.3) |

表 2.7.6.4-2　コア期及び継続期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（継続期の安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ群<br>(N=47)<br>n (%) |
|---|---|
| 筋骨格系および結合組織障害 | 13 (27.7) |
| 関節痛 | 5 (10.6) |
| 関節炎 | 1 (2.1) |
| 背部痛 | 4 (8.5) |
| 滑液包炎 | 1 (2.1) |
| 椎間板障害 | 1 (2.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 2 (4.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (2.1) |
| 筋肉痛 | 1 (2.1) |
| 頚部痛 | 1 (2.1) |
| 四肢痛 | 3 (6.4) |
| 滑膜炎 | 1 (2.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 2 (4.3) |
| 慢性骨髄単球性白血病 | 1 (2.1) |
| 骨髄線維症 | 1 (2.1) |
| 神経系障害 | 18 (38.3) |
| 脳血管発作 | 1 (2.1) |
| 認知障害 | 1 (2.1) |
| 浮動性めまい | 2 (4.3) |
| 頭痛 | 14 (29.8) |
| 感覚鈍麻 | 1 (2.1) |
| 肋間神経痛 | 1 (2.1) |
| 錯感覚 | 1 (2.1) |
| 感覚障害 | 1 (2.1) |
| 精神障害 | 4 (8.5) |
| 激越 | 1 (2.1) |
| 抑うつ気分 | 1 (2.1) |
| 不眠症 | 3 (6.4) |
| 腎および尿路障害 | 1 (2.1) |
| 血尿 | 1 (2.1) |
| 生殖系および乳房障害 | 3 (6.4) |
| 無月経 | 2 (4.3) |
| 子宮出血 | 1 (2.1) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 12 (25.5) |
| 慢性閉塞性肺疾患 | 1 (2.1) |
| 咳嗽 | 3 (6.4) |
| 呼吸困難 | 1 (2.1) |
| 鼻出血 | 8 (17.0) |
| 胸水症 | 1 (2.1) |
| 口腔咽頭痛 | 1 (2.1) |
| 肺塞栓症 | 1 (2.1) |

表 2.7.6.4-2　コア期及び継続期中に発現した有害事象の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（継続期の安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ群<br>(N=47)<br>n (%) |
|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 12 (25.5) |
| 　ざ瘡 | 1 (2.1) |
| 　血性水疱 | 1 (2.1) |
| 　皮膚乾燥 | 1 (2.1) |
| 　斑状出血 | 2 (4.3) |
| 　多汗症 | 1 (2.1) |
| 　扁平苔癬 | 1 (2.1) |
| 　点状出血 | 7 (14.9) |
| 　発疹 | 1 (2.1) |
| 　蕁麻疹 | 1 (2.1) |
| 血管障害 | 8 (17.0) |
| 　深部静脈血栓症 | 1 (2.1) |
| 　血腫 | 1 (2.1) |
| 　高血圧 | 5 (10.6) |
| 　頚静脈血栓症 | 1 (2.1) |

MedDRA ver. 16.1
Source: Study 302 CSR Table 14.3.2.7.1

表 2.7.6.4-3　コア期中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の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ群 (N=17) n (%) | アバトロンボパグ群 (N=32) n (%) |
|---|---|---|
| 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象発現被験者数 | 3 (17.6) | 20 (62.5) |
| 血液およびリンパ系障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 貧血 | 0 | 1 (3.1) |
| 胃腸障害 | 1 (5.9) | 7 (21.9) |
| 腹部膨満 | 0 | 1 (3.1) |
| 下腹部痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 0 | 1 (3.1) |
| 便秘 | 0 | 1 (3.1) |
| 消化不良 | 1 (5.9) | 1 (3.1) |
| おくび | 0 | 1 (3.1) |
| 鼓腸 | 0 | 1 (3.1) |
| 悪心 | 0 | 3 (9.4) |
| 口の錯感覚 | 0 | 1 (3.1) |
| 嘔吐 | 0 | 1 (3.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (5.9) | 2 (6.3) |
| 胸部不快感 | 0 | 1 (3.1) |
| 疲労 | 1 (5.9) | 1 (3.1) |
| 臨床検査 | 0 | 4 (12.5) |
| 血中ガストリン増加 | 0 | 2 (6.3) |
| 心拍数不整 | 0 | 1 (3.1) |
| 血小板数減少 | 0 | 1 (3.1) |
| 代謝および栄養障害 | 0 | 2 (6.3) |
| 食欲亢進 | 0 | 1 (3.1) |
| 鉄欠乏 | 0 | 1 (3.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 0 | 3 (9.4) |
| 関節痛 | 0 | 1 (3.1) |
| 背部痛 | 0 | 2 (6.3) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 0 | 1 (3.1) |
| 骨髄線維症 | 0 | 1 (3.1) |
| 神経系障害 | 1 (5.9) | 11 (34.4) |
| 脳血管発作 | 0 | 1 (3.1) |
| 認知障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 浮動性めまい | 1 (5.9) | 0 |
| 頭痛 | 1 (5.9) | 8 (25.0) |
| 錯感覚 | 0 | 1 (3.1) |
| 感覚障害 | 0 | 1 (3.1) |
| 傾眠 | 1 (5.9) | 0 |
| 精神障害 | 1 (5.9) | 0 |
| 不眠症 | 1 (5.9) | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 | 2 (6.3) |
| 鼻出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 肺塞栓症 | 0 | 1 (3.1) |

表 2.7.6.4-3　コア期中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の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（安全性解析対象集団）（続き）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | プラセボ群 (N=17) n (%) | アバトロンボパグ群 (N=32) n (%) |
|---|---|---|
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | 3 (9.4) |
| 皮膚乾燥 | 0 | 1 (3.1) |
| 多汗症 | 0 | 1 (3.1) |
| 点状出血 | 0 | 1 (3.1) |
| 発疹 | 0 | 1 (3.1) |
| 血管障害 | 0 | 2 (6.3) |
| 深部静脈血栓症 | 0 | 1 (3.1) |
| 高血圧 | 0 | 1 (3.1) |

Treatment-related TEAEs include TEAEs that were considered by the Investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with a missing causality.
MedDRA ver. 16.1
Source: Study 302 CSR Table 14.3.2.3

表 2.7.6.4-4　コア期及び継続期中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の MedDRA 器官別大分類及び基本語による要約（継続期の安全性解析対象集団）

| MedDRA 器官別大分類／基本語 | アバトロンボパグ群<br>(N=47)<br>n (%) |
|---|---|
| 治験薬との因果関係ありと判断された有害事象発現被験者数 | 31 (66.0) |
| 血液およびリンパ系障害 | 4 (8.5) |
| 貧血 | 1 (2.1) |
| 血小板減少症 | 3 (6.4) |
| 胃腸障害 | 8 (17.0) |
| 腹部膨満 | 1 (2.1) |
| 下腹部痛 | 1 (2.1) |
| 肛門直腸静脈瘤 | 1 (2.1) |
| 便秘 | 1 (2.1) |
| 下痢 | 1 (2.1) |
| 消化不良 | 1 (2.1) |
| おくび | 1 (2.1) |
| 鼓腸 | 2 (4.3) |
| 悪心 | 3 (6.4) |
| 口の錯感覚 | 1 (2.1) |
| 嘔吐 | 1 (2.1) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 4 (8.5) |
| 無力症 | 1 (2.1) |
| 胸部不快感 | 1 (2.1) |
| 疲労 | 2 (4.3) |
| 臨床検査 | 7 (14.9) |
| 血中ガストリン増加 | 2 (4.3) |
| 血中乳酸脱水素酵素増加 | 1 (2.1) |
| 血圧上昇 | 1 (2.1) |
| 心拍数不整 | 1 (2.1) |
| 肝酵素上昇 | 1 (2.1) |
| 血小板数減少 | 1 (2.1) |
| 代謝および栄養障害 | 2 (4.3) |
| 食欲亢進 | 1 (2.1) |
| 鉄欠乏 | 1 (2.1) |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 5 (10.6) |
| 関節痛 | 2 (4.3) |
| 背部痛 | 2 (4.3) |
| 筋骨格痛 | 1 (2.1) |
| 良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む） | 1 (2.1) |
| 骨髄線維症 | 1 (2.1) |
| 神経系障害 | 12 (25.5) |
| 脳血管発作 | 1 (2.1) |
| 認知障害 | 1 (2.1) |
| 浮動性めまい | 1 (2.1) |
| 頭痛 | 9 (19.1) |
| 錯感覚 | 1 (2.1) |
| 感覚障害 | 1 (2.1) |