RELEVANT LABORATORY RESULTS			
Visit	**Date**	**Hemoglobin**	**Hematocrit**
		(NR: 116-164 g/L)	**(NR: 0.34-0.48 L/L)**
Screening Visit (Day −28 to −1) Visit 1	[redacted] 20 (Day −11)	ND	ND
Unscheduled Visit	[redacted] 20 (Day −5)	ND	ND
Baseline Visit 2	[redacted] 20 (Day 2)	118	0.36
Titration Visit 3	[redacted] 20 (Day 5)	ND	ND
Titration Visit 4	[redacted] 20 (Day 9)	**115 (L)**	0.36
Titration Visit 5	[redacted] 20 (Day 16)	**109 (L)**	0.34
Titration Visit 6	[redacted] 20 (Day 23)	120	0.37
Titration Visit 7	[redacted] 20 (Day 30)	**108 (L)**	**0.32 (L)**
Dose Adjustment Visit 8	[redacted] 20 (Day 44)	**112 (L)**	0.38
Dose Adjustment Visit 9	[redacted] 20 (Day 58)	121	0.38
Dose Adjustment Visit 10	[redacted] 20 (Day 72)	118	0.37
Dose Adjustment Visit 11	[redacted] 20 (Day 86)	**114 (L)**	0.38
Dose Adjustment Visit 12	[redacted] 20 (Day 100)	119	0.37
Dose Adjustment Visit 13	[redacted] 20 (Day 114)	129	0.41
Maintenance Visit 14	[redacted] 20 (Day 128)	**113 (L)**	0.37
Maintenance Visit 15	[redacted] 20 (Day 135)	121	0.41
Maintenance Visit 16	[redacted] 20 (Day 142)	119	0.37
Maintenance Visit 17	[redacted] 20 (Day 149)	128	0.41
Maintenance Visit 18	[redacted] 20 (Day 157)	127	0.39
Maintenance Visit 19	[redacted] 20 (Day 163)	126	0.39
Maintenance Visit 20	[redacted] 20 (Day 170)	123	0.39
Maintenance Visit 21	[redacted] 20 (Day 177)	127	0.4
End of Treatment Core	[redacted] 20 (Day 184)	ND	ND
Dose Tapering Visit Core 23	[redacted] 20 (Day 191)	129	0.4
Dose Tapering Visit Core 24	[redacted] 20 (Day 198)	124	0.38
Dose Tapering Visit Core 25	[redacted] 20 (Day 219)	132	0.4
Follow Up Visit 27	[redacted] 20 (Day 226)	123	0.38
Follow Up Visit 28	[redacted] 20 (Day 233)	**98 (MAL)**	**0.29 (L)**
Follow Up Visit 29	[redacted] 20 (Day 241)	**103 (L)**	**0.33 (L)**
Follow Up Visit 30	[redacted] 20 (Day 247)	ND	ND

L=low, MAL=markedly abnormal low, NR=normal range, ND=not done

試験期間中の血小板数を以下に示す。

Visit	Date	Platelet Count[a]
Baseline value[b]	–	6 x 10^9/L
Titration Visit 3	[redacted] 20 (Day 5)	0 x 10^9/L
Titration Visit 4	[redacted] 20 (Day 9)	74 x 10^9/L
Titration Visit 5	[redacted] 20 (Day 16)	530 x 10^9/L
Additional or Unscheduled Platelets	[redacted] 20 (Day 19)	393 x 10^9/L
Titration Visit 6	[redacted] 20 (Day 23)	50 x 10^9/L
Titration Visit 7	[redacted] 20 (Day 30)	36 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 8	[redacted] 20 (Day 44)	225 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 9	[redacted] 20 (Day 58)	48 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 10	[redacted] 20 (Day 72)	54 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 11	[redacted] 20 (Day 86)	50 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 12	[redacted] 20 (Day 100)	83 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 13	[redacted] 20 (Day 114)	80 x 10^9/L
Maintenance Visit 14	[redacted] 20 (Day 128)	36 x 10^9/L
Maintenance Visit 15	[redacted] 20 (Day 135)	123 x 10^9/L
Maintenance Visit 16	[redacted] 20 (Day 142)	309 x 10^9/L
Maintenance Visit 17	[redacted] 20 (Day 149)	60 x 10^9/L
Maintenance Visit 18	[redacted] 20 (Day 157)	63 x 10^9/L
Maintenance Visit 19	[redacted] 20 (Day 163)	86 x 10^9/L
Maintenance Visit 20	[redacted] 20 (Day 170)	48 x 10^9/L
Maintenance Visit 21	[redacted] 20 (Day 177)	182 x 10^9/L
End of Treatment Core	[redacted] 20 (Day 184)	70 x 10^9/L
Dose Tapering Visit Core 23	[redacted] 20 (Day 191)	79 x 10^9/L
Dose Tapering Visit Core 24	[redacted] 20 (Day 198)	73 x 10^9/L
Dose Tapering Visit Core 25	[redacted] 20 (Day 219)	38 x 10^9/L
Follow Up Visit 27	[redacted] 20 (Day 226)	42 x 10^9/L
Follow Up Visit 28	[redacted] 20 (Day 233)	47 x 10^9/L
Follow Up Visit 29	[redacted] 20 (Day 241)	114 x 10^9/L
Follow Up Visit 30	[redacted] 20 (Day 247)	66 x 10^9/L

a: No normal ranges provided; per protocol, dose modifications were made to maintain platelet count $\geq 50 \times 10^9$/L and $\leq 150 \times 10^9$/L.

b: Baseline platelet count value was calculated average per protocol obtained at Screening Visit and Baseline Visit.

被験者識別コード：[redacted]

年齢、人種、性別	3[redacted]歳、白人、男性
コア期	
治験薬投与	盲検下でアバトロンボパグ1日1回経口投与
治験薬の初回投与日／ 最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 1）／ 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1日1回経口投与
治験薬の初回投与日／ 最終投与日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）／ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）
叙述記載理由	1. 重篤な有害事象、有害事象による試験中止、注目すべき有害事象 2. 重篤な有害事象、有害事象による試験中止 3. 顕著な臨床検査値異常（好中球） 4. 被験者都合（同意撤回）による試験中止
事象名 （医師記載名／MedDRA基本語）	1. 急性出血性胃炎／出血性胃炎 2. 十二指腸びらん／びらん性十二指腸炎 3. NA 4. NA
発現日[a]／持続期間	1. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）／12 日間 2. 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）／12 日間 3. NA 4. NA
CTCAE Grade／治験薬との因果関係	1. Grade 3／関連なし（not related） 2. Grade 3／関連なし（not related） 3. NA 4. NA
転帰	1. 回復（Day 214、治験薬の投与中止日から 11 日後） 2. 回復（Day 214、治験薬の投与中止日から 11 日後） 3. NA 4. NA
その他の事象	白血球増加症（2件）、挫傷、点状出血（3件）、鼻出血、咽頭炎
出血イベント（WHO Grade 1～2）	挫傷（2件）、点状出血、皮膚（顔、腕及び脚）の点状出血、顔面の点状出血、周期性鼻出血

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; NA=Not applicable; WHO=World Health Organization
MedDRA ver. 16.1
a: 初めて症状が認められた日
Source: Study 302 CSR Section 14.3.3

本被験者は 3[redacted] 歳の白人男性で、20[redacted] 年から慢性 ITP に罹患していた。20[redacted] 年に ITP のため脾臓摘出術を受け、複数種類の ITP 治療薬を使用していた。これらの治療薬には、immunoglobulin 990 mg（1 日 1 回静脈内投与）（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]～[redacted]日）、dexamethasone（用量不明）（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]～[redacted]日）及び prednisolone（用量不明）（20[redacted] 年[redacted]月[redacted]～[redacted]日）が含まれていた。

病歴又は処置歴として、慢性肝炎（20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年[redacted]月[redacted]日）、骨端症（20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年）、心筋症（20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年）及び自律神経失調（20[redacted] 年[redacted]月～20[redacted] 年）があった。試験組入れ時に継続していた医学的状態は、甲状腺機能低下症（20[redacted] 年[redacted]月～継続

中）及び挫傷（20[redacted]年[redacted]月～継続中）であった。重篤な有害事象（出血性胃炎、びらん性十二指腸炎）若しくは顕著な臨床検査値異常（好中球）の発現時の併用薬として、levothyroxine 150 mg（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 1）、本被験者はコア期にランダム割付けされ、治験実施計画書に従い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 13）まで 20 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 27）まで 30 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 41）まで 20 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 55）まで 30 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 99）まで 20 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 112）まで 10 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 126）まで 20 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 132）まで 10 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 139）まで 20 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 153）まで 30 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 160）まで 20 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 177）まで 30 mg、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 183）まで 40 mg のアバトロンボパグが投与された。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 184）、本被験者は治験実施計画書に従い非盲検継続期に移行し、アバトロンボパグ 20 mg の投与を開始した。この用量での投与を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 188）まで継続した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 189）、アバトロンボパグ 30 mg の投与を開始し、この用量での投与を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 190）まで、アバトロンボパグ 40 mg の投与を 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）まで継続した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、本被験者は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 204、治験薬の投与中止日から 1 日後）、本被験者は同意撤回（被験者都合）のため試験を中止した。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 86）、好中球数は 1.47×10^9/L であり、一過性の好中球数低値（CTCAE Grade 2）が認められた。好中球数は 14 日後に基準値に戻った。本被験者のベースラインの好中球数は基準値範囲内であった（基準値範囲：1.96～7.23×10^9/L）。本好中球数低値は有害事象として報告されなかった。本被験者の好中球数を以下の表に示す。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 203）、重篤な有害事象である出血性胃炎及びびらん性十二指腸炎（いずれの事象も CTCAE Grade 3）が発現した。本被験者は報告された意識消失のため入院した。線維胃十二指腸内視鏡検査により急性出血性胃炎及び十二指腸びらんと診断された。ヘモグロビン値は 60 g/L であった。同日、本被験者はアバトロンボパグの最終投与を受けた。本被験者はこれらの重篤な有害事象を理由に今後の治験薬の投与を拒否し、同意を撤回した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 205、治験薬の投与中止日から 2 日後）、本被験者は、副腎皮質ステロイド、新鮮凍結血漿及び赤血球濃縮物による治療を受けた。また、本被験者は ademetionine（20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日、Day 203～Day 213）並びに tranexamic acid、aluminium phosphate、aprotinin、betamethasone、ceftriaxone、etamsilate、metoclopramide、meldonium、omeprazole、ondansetron、pantoprazole、phosphatidyl choline 及び rabeprazole（いずれも 20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日、Day 203～Day 214）も投与された。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 214、治験薬の投与中止日から 11 日後）、出血性胃炎及びびらん性十二指腸炎は消失し、本被験者は、概観が改善し、退院した。

治験責任医師は、出血性胃炎及びびらん性十二指腸炎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。

関連する臨床検査結果の一覧を以下に示す。

RELEVANT LABORATORY RESULTS		
Visit	**Date**	**Neutrophils (NR: 1.96-7.23 x 10^9/L)**
Screening Visit (Day −28 to −1) Visit 1	[redacted] 20[redacted] (Day −14)	5.32
Baseline Visit 2	[redacted] 20[redacted] (Day 1)	3.83
Titration Visit 3	[redacted] 20[redacted] (Day 4)	6.82
Titration Visit 4	[redacted] 20[redacted] (Day 8)	**7.63 (H)**
Titration Visit 5	[redacted] 20[redacted] (Day 14)	4.65
Titration Visit 6	[redacted] 20[redacted] (Day 21)	4.78
Titration Visit 7	[redacted] 20[redacted] (Day 28)	5.31
Dose Adjustment Visit 8	[redacted] 20[redacted] (Day 42)	4.24
Dose Adjustment Visit 9	[redacted] 20[redacted] (Day 56)	6.19
Unscheduled Visit	[redacted] 20[redacted] (Day 59)	5.08
Unscheduled Visit	[redacted] 20[redacted] (Day 64)	**7.60 (H)**
Dose Adjustment Visit 10	[redacted] 20[redacted] (Day 70)	**8.10 (H)**
Dose Adjustment Visit 11	[redacted] 20[redacted] (Day 86)	**1.47 (MAL)**
Dose Adjustment Visit 12	[redacted] 20[redacted] (Day 100)	5.28
Unscheduled Visit	[redacted] 20[redacted] (Day 108)	**1.66 (L)**
Dose Adjustment Visit 13	[redacted] 20[redacted] (Day 113)	5.76
Maintenance Visit 14	[redacted] 20[redacted] (Day 127)	4.82
Unscheduled Visit	[redacted] 20[redacted] (Day 129)	4.75
Maintenance Visit 15	[redacted] 20[redacted] (Day 133)	**10.84 (H)**
Maintenance Visit 16	[redacted] 20[redacted] (Day 140)	4.75
Maintenance Visit 17	[redacted] 20[redacted] (Day 147)	6.36
Maintenance Visit 18	[redacted] 20[redacted] (Day 154)	4.62
Maintenance Visit 20	[redacted] 20[redacted] (Day 168)	4.28
Extension Visit Conversion 2	[redacted] 20[redacted] (Day 189)	**11.75 (H)**
Extension Visit Conversion 3	[redacted] 20[redacted] (Day 191)	**8.14 (H)**
Extension Visit Conversion 4	[redacted] 20[redacted] (Day 196)	**12.62 (H)**

H=high, L=low, MAL=markedly abnormal low, NR=normal range

試験期間中の血小板数を以下に示す。

Visit	Date	Platelet Count[a]
Baseline value[b]	–	4 x 10^9/L
Titration Visit 3	[redacted] 20[redacted] (Day 4)	4.2 x 10^9/L
Titration Visit 4	[redacted] 20[redacted] (Day 8)	105 x 10^9/L
Titration Visit 5	[redacted] 20[redacted] (Day 14)	32.8 x 10^9/L
Titration Visit 6	[redacted] 20[redacted] (Day 21)	126 x 10^9/L
Titration Visit 7	[redacted] 20[redacted] (Day 28)	226 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 8	[redacted] 20[redacted] (Day 42)	4.46 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 9	[redacted] 20[redacted] (Day 56)	940 x 10^9/L
Additional or Unscheduled Platelets	[redacted] 20[redacted] (Day 59)	880 x 10^9/L
Additional or Unscheduled Platelets	[redacted] 20[redacted] (Day 64)	27 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 10	[redacted] 20[redacted] (Day 70)	112 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 11	[redacted] 20[redacted] (Day 86)	66 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 12	[redacted] 20[redacted] (Day 100)	252 x 10^9/L
Additional or Unscheduled Platelets	[redacted] 20[redacted] (Day 108)	4.87 x 10^9/L
Dose Adjustment Visit 13	[redacted] 20[redacted] (Day 113)	4.8 x 10^9/L
Maintenance Visit 14	[redacted] 20[redacted] (Day 127)	362.4 x 10^9/L
Additional or Unscheduled Platelets	[redacted] 20[redacted] (Day 129)	231.71 x 10^9/L
Maintenance Visit 15	[redacted] 20[redacted] (Day 133)	3.46 x 10^9/L
Maintenance Visit 16	[redacted] 20[redacted] (Day 140)	4.4 x 10^9/L
Maintenance Visit 17	[redacted] 20[redacted] (Day 147)	174.3 x 10^9/L
Maintenance Visit 18	[redacted] 20[redacted] (Day 154)	168 x 10^9/L
Maintenance Visit 19	[redacted] 20[redacted] (Day 161)	4.2 x 10^9/L
Maintenance Visit 20	[redacted] 20[redacted] (Day 168)	132 x 10^9/L
Maintenance Visit 21	[redacted] 20[redacted] (Day 178)	4.6 x 10^9/L
End of Treatment Core	[redacted] 20[redacted] (Day 184)	4.5 x 10^9/L
Extension Visit Conversion 2	[redacted] 20[redacted] (Day 189)	4.13 x 10^9/L
Extension Visit Conversion 3	[redacted] 20[redacted] (Day 191)	4.1 x 10^9/L
Extension Visit Conversion 4	[redacted] 20[redacted] (Day 196)	3.93 x 10^9/L

a: No normal ranges provided; per protocol, dose modifications were made to maintain platelet count $\geq 50 \times 10^9$/L and $\leq 150 \times 10^9$/L.

b: Baseline platelet count value was calculated average per protocol obtained at Screening Visit and Baseline Visit.

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）

添付資料 5.3.5.1.4（参考資料）

2.7.6.5.1　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、E5501 経口投与の有効性及び安全性をエルトロンボパグと比較評価する、非盲検継続を設定した第 3 相・多施設共同・ランダム化・二重盲検・実薬対照・並行群間比較試験

2.7.6.5.2　試験方法

2.7.6.5.2.1　目的

(1)　コア期

主要目的

- 慢性免疫性血小板減少症（ITP）の成人患者を対象として、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（E5501）の有効性を、（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグと比較する。

副次目的

- Day 8 の血小板反応率を測定することにより、（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）エルトロンボパグ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エルトロンボパグと比較して評価する。

付加的目的

- 別の定義による持続血小板反応率、出血の最小化、救援療法の実施及び併用する ITP 治療薬の減量に関して、（標準治療に上乗せした）アバトロンボパグの有効性を（標準治療に上乗せした）エルトロンボパグと比較して評価する。
- アバトロンボパグの血漿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）を評価する。

(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を測定することにより、アバトロンボパグの長期投与の効果を示す。

- アバトロンボパグを投与した被験者で、ステロイド及びITP併用薬の減量を評価する。

2.7.6.5.2.2　フェーズ

第3相

2.7.6.5.2.3　試験方法

本試験は、年齢が18歳以上の慢性ITPの男女の患者を対象とする、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、実薬対照、並行群間比較試験であった。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ることとした。また、いずれの血小板数も35×10^9/Lを超えないこととした。

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（15×10^9/L 以下又は15×10^9/L 超 30×10^9/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エルトロンボパグ群に1:1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又はエルトロンボパグ50 mg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（アバトロンボパグの最大用量40 mg、エルトロンボパグの最大用量75 mg）又は漸減（アバトロンボパグの最小用量5 mg、エルトロンボパグの最小用量25 mg）できることとした。用量変更の最終目標は、血小板数を50×10^9/L以上150×10^9/L以下に維持し、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つの期間から成り、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）、併用するITP治療薬の減量期（12週間）、維持期［投与終了Visit（Visit 22）を含む8週間］、用量漸減期（最長4週間）及び追跡調査期（30日間）の6つの期で構成された。用量漸減期及び追跡調査期は、継続期に移行しなかった被験者のみを対象とした。

継続期は、変更期（6週間）、維持期／併用するITP治療薬の減量期（98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。

最後の被験者の最後の規定Visit日を試験終了日とした。

ランダム化前期／スクリーニング期（Visit 1）

被験者の適格性を評価し、血小板数を測定した。

(1)　コア期

ランダム化期

ベースライン／ランダム化期（Visit 2）

血小板数を含むベースラインの評価を行い、被験者をランダム割付けし、盲検下で治験薬投与を開始した。

用量調節期（Visit 3～7）

血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持するために必要な最小用量を特定するため、治験実施計画書に規定された用量調節ガイドラインに従って、治験薬の用量を開始用量から変更した。本期中は、安全性に懸念がない限り、併用する ITP 治療薬の減量は許容されなかった。被験者は Day 5、8、14、21 及び 28 に来院した。

併用する ITP 治療薬の減量期（Visit 8～13）

併用する ITP 治療薬の減量ガイドラインに従い、ITP 治療薬の漸減が許容された。ITP 治療薬の減量の前後に、さらに治験薬の用量調節が必要となる可能性があった。被験者は、2 週間ごとに来院した。

維持期（Visit 14～22）

血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持するため、投与を継続した。治験薬の用量調節ガイドラインに従い、治験薬の用量調節を実施した。本期中は、安全性に懸念がない限り、併用する ITP 治療薬の減量は許容されなかった。被験者は毎週来院した。被験者は、投与終了 Visit（Visit 22）で継続期に移行し、非盲検下でのアバトロンボパグの投与を選択できることとした。継続期に移行できない又はその意思のない被験者は用量漸減期及び追跡調査期に移行した。

併用する ITP 治療薬の減量期及び維持期の期間中に治験薬の用量調節を必要とした被験者、併用薬を減量した被験者、又は救援療法を受けた被験者は、3 週間連続で毎週来院することとした。

用量漸減期（Visit 23～26）

継続期に移行しなかった被験者は、毎週 1 段階ずつ治験薬を減量して治験薬の投与を中止するため、毎週来院した。本期は盲検下で実施し、全ての被験者が治験薬の投与を中止するまで最長で 4 週間を要した。用量漸減期中は、治験担当医師の判断により、併用する ITP 治療薬の増量や追加を考慮することとした。治験薬の減量が完了した時点で、被験者は追跡調査期へ移行した。

追跡調査期（Visit 27～30）

用量漸減期の最終投与後から 30 日間追跡調査を実施した。被験者は毎週来院し、追跡調査期の最終日に最終評価を実施した。

(2)　継続期

継続期移行の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。

変更期（Visit E1～E8）

本期は、Visit E1（継続期の Day 1 Visit）、Visit E2（継続期の Day 5 Visit）、Visit E3（継続期の Day 8 Visit）及びその後 5 週間連続での毎週の来院で構成された。盲検下の治験薬を PK 的にウォッシュアウトするため、コア期［投与終了 Visit（Visit 22）］と継続期（Visit E1）の間に 1 週間のウォッシュアウト期間を置いた。Visit E1 では、被験者の継続期移行の適格性を評価するとともに、非盲検下でのアバトロンボパグの投与を開始して、盲検下での投与から非盲検下での投与に変更した。全ての被験者及び治験担当医師に対し、コア期の投与の盲検性は維持された。継続期に移行した被験者には、非盲検下でアバトロンボパグの開始用量を投与した。開始用量は、コア期の投与終了 Visit（Visit 22）までの治験薬の開始用量からの増量又は減量の回数に基づく最終用量レベルにより、音声ウェブ自動応答システムを介して盲検下で決定した。治療効果不十分のためコア期を早期に中止し、継続期に移行した被験者には、非盲検下でアバトロンボパグの開始用量 20 mg を 1 日 1 回投与した。本期中は、安全性に懸念がない限り、併用する ITP 治療薬の減量は許容されなかった。

維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（Visit E9～E31）

血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持するための最小用量を特定するため、アバトロンボパグの用量調節ガイドラインに従い、非盲検下でアバトロンボパグの用量を調節した。また、本期中は、併用する ITP 治療薬の減量ガイドラインに従い、併用する ITP 治療薬の減量が許容された。

本期では、被験者は 2 週間後（Visit E9）に来院し、その後は、アバトロンボパグの用量調節又は併用する ITP 治療薬の減量の必要がない限り、毎月来院した。アバトロンボパグの用量調節又は併用する ITP 治療薬の減量が行われた場合には、3 週間連続で毎週来院した。緊急で血小板数の調節やアバトロンボパグの用量調節が必要となった場合、又は別の理由で必要な場合には、治験担当医師の判断で規定外の来院が行われた。

用量漸減期（Visit E32～E35）

継続期（総投与期間 2 年）を完了した被験者、又はいずれかの期間を早期に中止した被験者は、全てアバトロンボパグの用量漸減を行った。被験者は最大 4 回毎週来院してアバトロンボ

パグの用量が 10 mg に達するまでは 1 週間に 10 mg ずつ、次の 1 週間で 5 mg へ、更に 1 週間で 0 mg まで減量した。用量漸減期中は、治験担当医師の判断により、併用する ITP 治療薬の増量や追加を考慮することとした。治験薬の減量が完了した時点で、被験者は追跡調査期へ移行した。

追跡調査期（Visit E36～E39）

用量漸減期の最終投与後から 30 日間追跡調査を実施した。被験者は毎週来院し、追跡調査期の最終日に最終評価を実施した。

治験薬の用量調節ガイドライン

血小板減少症が進行するリスクを最小化するため、血小板数を 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下に維持することを目標に治験薬の用量を調節した。

治験担当医師は各被験者の 2 週間ごとの血小板数に基づき用量調節を判断した（これは、多くの被験者では、アバトロンボパグ又はエルトロンボパグが血小板数に十分な効果を及ぼすのに約 10～14 日を要するためであった）。しかし、血小板数が 50×10^9/L 未満又は 250×10^9/L 超の被験者については、用量調節を毎週実施することを可とした。

治験薬の用量調節ガイドラインは、以下の臨床状況を例外として、遵守することとした。

- 直近で救援療法を受け、血小板数が増加することが予想された場合（治験薬の増量が不適切になるため）
- 救援療法の結果として血小板数が増加したものの、この血小板数の増加が一過性であり減少することが予想された場合（治験薬の減量が不適切になるため）
- 血小板数の増加（すなわち 250×10^9/L 超）により治験薬の投与を中止した場合、治験担当医師は、血小板数の増加を引き起こした用量と同じ用量を使用しなくてもよいこととした（血小板数の大きな変動を避けるため）。
- 血小板数が 50×10^9/L 以上 150×10^9/L 以下で治験担当医師が併用する ITP 治療薬を減量したい場合、治験薬の用量を調節できることとした。

コア期では、開始用量（アバトロンボパグ 20 mg、エルトロンボパグ 50 mg）から最大 2 段階の増量又は減量の用量調節が可能であった。被験者が a) コア期の併用する ITP 治療薬の減量期（Visit 8～13）、又は b) 継続期の維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（Visit E9～E31）にある場合、開始用量から 2 段階減量した後、血小板数が 3 週連続で 250×10^9/L 超であれば、適宜、併用する ITP 治験薬を減量することとした。若しくは、試験を中止することとした。

盲検性を維持するため、コア期でエルトロンボパグの最大用量（75 mg）又は最小用量（25 mg）に達した被験者では、プラセボによる用量調節を行った。

継続期でのアバトロンボパグの用量調節は、継続期の治験薬の用量調節ガイドラインで定めたとおり、非盲検下でアバトロンボパグが投与された以外は、コア期での用量調節と同じであった。

治験薬の投与中止

コア期及び継続期でいずれも、安全性上の理由又は以下の理由により、治験担当医師の判断で治験薬の投与を中止できることとした。

- 治療効果不十分の場合（以下に定義する）:
  1） 最大用量を投与しても 3 週間を超える期間で血小板数が 30×10^9/L 未満
  2） 3 回超の救援療法が必要、又は 3 週間を超える期間で継続的な救援療法が必要（コア期のみ）
- 最小用量で 3 週間を超える期間投与しても血小板数が過度の反応（250×10^9/L 超）を示し、かつ併用する ITP 治療薬が減量できない場合
- 本試験で提供されたエルトロンボパグ以外の ITP の治療薬又は治療法で治療された場合。例：ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、脾臓摘出術及びトロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）
- 空腹時ガストリン 17 が基準値上限（ULN）の 5 倍超に増加した場合
- 他に明らかな病因がなく、2 回連続で空腹時ガストリン 17 が ULN の 2.5 倍超に増加し、かつ内視鏡検査の実施について適切に判断できる専門家への照会を被験者が拒否した場合
- 内視鏡検査と生検による評価で胃萎縮を有すると判断された場合

併用する ITP 治療薬の減量ガイドライン

試験への組入れ時に、ITP 治療薬を併用していた被験者は、併用薬を減量し、最終的に中止できることとした。併用薬の減量又は投与中止は、コア期の併用する ITP 治療薬の減量期（Visit 8～13）及び継続期の維持期／併用する ITP 治療薬の減量期（Visit E9～E31）でのみ実施できた。

併用する ITP 治療薬の減量は、治験担当医師の判断で、被験者の血小板数が 150×10^9/L 超にある場合のみ実施できることとした。これは、アバトロンボパグの減量に代わるものであり、アバトロンボパグの用量を減少せずに、併用する ITP 治療薬を減量した。血小板数の過度の安全でない減少を回避するため、併用する ITP 治療薬の減量は制御された方法で行った。併用する ITP 治療薬の減量ガイドラインの詳細を以下に示す。

- 併用する ITP 治療薬の減量は 14 日に 1 回とし、それ以上の頻度で実施してはならない。
- 被験者が 2 種類以上の ITP 治療薬を併用している場合、1 時点で減量するのは 1 種類のみとする。
- 2 つ目の ITP 治療薬の減量を開始する前に、1 つ目の併用薬の使用を中止することが望ましい。ただし、低用量ステロイドを継続することが被験者にベネフィットがあると治験担当医師が判断する場合を除く。

併用する ITP 治療薬の減量の各ステップは、既に減量して低用量が投与されていない限り、元の用量の 25%～50%を超えてはならない。

許容された併用薬・併用療法

ITP 治療薬として許容された併用療法を以下に示す。

- 副腎皮質ステロイド又はアザチオプリンは、ランダム化前 4 週間は安定した用量が投与されていなければならないこととした。
- ミコフェノール酸モフェチル又はダナゾールは、ランダム化前 12 週間以上は、安定した用量が投与されていなければならなかった。
- シクロスポリン A は P 糖蛋白質（P-gp）阻害薬であることから、医学的に必要と判断されない限り使用を避けることとした。使用する場合は、ランダム化前 12 週間以上安定した用量が投与されなければならなかった。

試験中に血小板数の増加がみられた場合、治験担当医師の判断で、アスピリン、他のサリチル酸類、又は承認済みのアデノシン 2 リン酸受容体拮抗薬（例：クロピドグレル、プラスグレル）の使用が許容された。

プロトンポンプ阻害薬又はヒスタミン H_2 受容体拮抗薬が投与されている被験者では、ランダム化前の 6 週間以上で安定した用量が投与されるか、又はランダム化の少なくとも 2 週間前に投与が終了していなければならない。

アバトロンボパグは P-gp の基質及び阻害薬であることから、医学的に必要と判断されない限り、中等度又は強い P-gp 阻害薬との同時投与は避けることとした。アバトロンボパグを P-gp の基質である薬剤と併用した場合、毒性の臨床徴候やこれらの併用薬の血中レベル（可能な場合）を評価した。

エルトロンボパグは organic anion transporting polypeptide1B1（OATP1B1）の阻害薬であることから、OATP1B1 の基質である薬剤（例：ロスバスタチン）と併用した場合、過剰な曝露を示唆する徴候及び症状を注意深くモニターするとともに、これら薬剤の減量も考慮することとした。

エルトロンボパグの吸収は、多価カチオン（例：鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレニウム、亜鉛）により顕著に減少する。したがって、制酸薬、乳製品及び無機栄養補助食品等の多価カチオンを含む医薬品又は製品の摂取 4 時間以内に、エルトロンボパグを投与しないこととした。

救援療法

各被験者の臨床評価に基づき、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、救援療法を行うことが可能であった。血小板数を緊急に増加させる必要がある以下のような状況で、救援療法の使用を検討することとした。

- 生命を脅かす血小板減少症（例：血小板数が 10×10^9/L 未満）

- 潜在的な出血を示唆する臨床の徴候又は症状（例：湿性紫斑病）
- 大量出血

救援療法は以下のように定義した：

- ITP 治療薬又は血小板減少症の治療薬の追加［例：副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンの静注療法、抗 D 免疫グロブリン療法、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、ダナゾール、ジアフェニルスルホン、シクロスポリン A（P-gp 阻害薬であることから、医学的に必要と判断され、適切な他の選択肢がない場合以外は使用を避けるべきである）、血小板輸血］
- ベースラインで併用している ITP 治療薬の増量

トロンボポエチン作動薬は救援療法として使用不可とした。

併用禁止薬・併用禁止療法

治験薬の初回投与前 7 日以内の血小板輸血、投与期間中の抗線維素溶解薬（アプロチニン、トラネキサム酸及びアミノカプロン酸）、遺伝子組換え活性化第 VII 因子製剤、ヘパリン、ワルファリン、新鮮凍結血漿、クリオ製剤及びアスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、チクロピジン又は糖蛋白質 IIb/IIIa 阻害薬（例：tirofiban）による抗血小板療法を禁止した。ただし、アスピリン、他のサリチル酸類、又はアデノシン 2 リン酸受容体拮抗薬は、血小板数が増加し被験者に血栓塞栓症の懸念があると、治験担当医師が判断した場合のみ、短期間の使用が許容された。アスピリン以外の非ステロイド性抗炎症薬は、1 ヵ月に 7 日を超える使用を禁止した。

本試験で提供されたエルトロンボパグ以外の ITP の治療薬又は治療法は、ビンカアルカロイド、シクロホスファミド、リツキシマブ、脾臓摘出術、トロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ、ロミプロスチム）を含め、これらの治療による長期的影響、その安全性プロファイル及び有効性の結果に与える潜在的な影響を考慮し、治験薬投与期間中の使用を禁止した。また、これらの治療を必要とした被験者は試験を中止した。

本試験は、被験者の限定的な組入れ後に中止したことから、結果は要約報告書に示した。

2.7.6.5.2.4 対象

診断及び主な選択基準

(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 ヵ月以上前）、かつ血小板数の 2 回の測定値の平均値が 30×10^9/L 未満の者（35×10^9/L を 1 回も超えないこと）。また、末梢血塗抹標本から ITP の診断が裏づけられ、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 50×10^9/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
- 全血球数が基準範囲内にある者（白血球分画が、ITP 以外の血液学的疾患を示さない）。以下は例外として許容した。
  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（1.5×10^9/L）以上（白血球又は好中球絶対数の増加が副腎皮質ステロイド療法による場合は可とした）

(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、又は
- 治療効果不十分のためコア期を早期に中止した者（「治験薬の投与中止」を参照）
- ランダム化期への参加中に安全性や忍容性に重大な懸念がなかったと治験担当医師が判断した者

2.7.6.5.2.5 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：エルトロンボパグ錠

投与量・投与方法

（1） 試験薬：アバトロンボパグ 5、10、20、30 又は 40 mg（可変用量）を経口投与した。
（2） 対照薬：エルトロンボパグ 25、50 又は 75 mg（可変用量）を経口投与した。

投与期間：

- コア期（ランダム化期）：26 週間
- 継続期：104 週間（2 年間）

2.7.6.5.2.6 評価方法

(1) 有効性

コア期：

- 各 Visit での血小板数を測定して有効性を評価した。

- 併用する ITP 治療薬を記録し、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。

継続期：

- 血小板数、併用する ITP 治療薬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) 薬物動態

ITP 患者でのアバトロンボパグの PK を明らかにし、その PK に有意かつ臨床的に意味のある影響を与える可能性がある共変量を探索するため、コア期でのみ、母集団 PK 解析を実施した。モデルで予測した PK パラメータは、吸収速度定数、見かけのクリアランス及び見かけの分布容積であった。算出した曝露量パラメータは、最高血漿中濃度（C_{max}）及び血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC）であった。

全ての被験者から PK 評価のための血液検体を採取した。重篤な有害事象又は予測できない重度の有害事象の発現時点と回復時点で、可能であれば、PK 解析と血小板数測定のため血液検体を採取した。

(3) 薬力学

コア期でのみ、治験実施医療機関の検査施設で測定された血小板数を用いて、アバトロンボパグに対する血小板反応を評価した。

(4) 薬物動態／薬力学

コア期でのみ、アバトロンボパグの血漿中濃度と血小板数の関係を明らかにし、ITP 治療薬の併用など、PK/PD 関係に有意かつ臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性がある共変量を探索するために、母集団 PK/PD 解析を行った。モデルで推定した PK/PD パラメータは、血小板前駆体の 0 次産生速度、血小板前駆体の 1 次成熟速度及び血小板前駆体の産生量増加に関係するアバトロンボパグ血漿中濃度に対する比例定数であった。

(5) ファーマコゲノミクス

コア期では、DNA 血液検体のファーマコゲノミクスとして、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。また、本試験の主要及び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。アバトロンボパグの曝露量のばらつき及び有害事象について、一塩基多型と PK、安全性又は PD データの相関関係から評価した。

(6)　安全性

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 G 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。さらに、特定の実施医療機関でのみ、フローサイトメトリー・マーカー（P-セレクチン及びインテグリン IIbβ3）を用いて血小板機能を測定した。

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。さらに、コア期の Week 4（Visit 7）で任意の評価として、また Week 26（Visit 22／投与終了時）で非盲検継続期への移行要件として、内視鏡検査による評価を実施した。内視鏡検査による評価は、主治医及び内視鏡医が臨床的に可能と判断した場合にのみ行うこととした（すなわち、被験者に出血の過剰なリスクがないこと。血小板数が 50×10^9/L 超である場合にのみ、内視鏡検査の実施が求められた）。

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、胃萎縮イベント、臨床的に重要な肝機能検査値異常及び骨髄病理イベントを設定した。胃萎縮イベントは全て重篤な有害事象としてデータを収集した。

安全性をモニターするためデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）を設置した。DSMB は非盲検下で全ての重篤な有害事象のレビューを担当した。

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 G 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。

全ての被験者について、Visit E19 及び Visit E31 で内視鏡検査を実施した。コア期と同様に、内視鏡検査による評価は主治医又は内視鏡医が臨床的に可能と判断した場合にのみ行うこと

とした（すなわち、被験者に出血の過剰なリスクがないこと。血小板数が 50×10^9/L 超である場合にのみ、内視鏡検査の実施が求められた）。

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重篤な有害事象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。

血液学的検査

血液学的検査が必要な場合、2 つの血液検体を採取し、1 つは中央検査機関用、もう 1 つは実施医療機関用とした。実施医療機関での血液学的検査の結果は治験担当医師に直接送付され、被験者の試験への組入れ、治験薬及び併用する ITP 治療薬の用量調節並びに臨床評価に使用された。

実施医療機関からは、血小板数のデータのみを収集し、症例報告書（解析用）に記入した。他の全ての血液学的検査パラメータ（血小板数を除く）は中央検査機関からデータを収集し、解析用にデータベース化した。

骨髄の評価及び内視鏡検査

骨髄生検及び内視鏡検査は安全性評価項目として計画したが、試験期間が短縮されたため実施しなかった。

その他

（1） Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey

36 項目から成り、健康に関連する生活の質の包括的な尺度で、8 つの概念［身体機能、日常役割機能（身体）、体の痛み、全体的健康感、社会生活機能、日常役割機能（精神）、心の健康及び活力］をカバーする。

（2） Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication Version 1.4

14 項目から成り、患者の治療満足度を評価する信頼性のある確実な尺度であり、4 つの観点（副作用、有効性、利便性及び全般的満足度）でスコア化する。

（3） European Quality of Life-5 Dimensions

2 つのパートから成り、1 つ目のパートは生活の質の包括的な尺度で、現在の健康状態を 5 つの観点（移動の程度、身の回りの管理、普段の活動、痛み／不快感、不安／ふさぎ込み）で複数選択肢から選択する。2 つ目のパートは視覚的なアナログスケールであり、レスポンダーは現在の健康状態を「考えられる最悪の健康状態」（0）から「考えられる最良の健康状態」（100）の間で評価するよう求められた。

（4） 医療経済効果

各 Visit で必要に応じて医療経済パラメータを収集した。医療資源の利用（入院、救急処置、医師の診察、在宅医療を含む）、欠勤日数及び社会活動の停止について、いずれも症例報告書により情報を収集した。

2.7.6.5.2.7　目標被験者数

本試験では 350 例についてスクリーニングを実施し、286 例をランダム割付けした後、258 例について評価を実施する計画とした。

設定根拠

目標被験者数は、有効性の主要評価項目である持続血小板反応率のエルトロンボパグ群に対するアバトロンボパグ群の非劣性マージンを 15%に固定し、正規分布近似検定（有意水準：片側 α=0.025）に基づき算出した。

エルトロンボパグについての公開情報及び ITP 患者集団でのアバトロンボパグの過去の臨床試験データから、持続血小板反応率はエルトロンボパグで 40%、アバトロンボパグで 45%と予測した。本仮定下で、持続血小板反応率の非劣性マージンを 15%として、最大の解析対象集団（FAS）を対象としてアバトロンボパグがエルトロンボパグに劣ることを約 92%の検出力で否定できるよう、被験者総数として 286 例（エルトロンボパグ及びアバトロンボパグ各群で約 143 例）をランダム化することとした。被験者の 90%で評価が可能であると仮定すると、治験実施計画書に適合した解析対象集団（PPS）は約 258 例と予測される。持続血小板反応率の非劣性マージンを 15%として、PPS の 258 例の評価可能な集団では、約 90%の検出力でアバトロンボパグがエルトロンボパグに劣ることを否定できると予測された。

また、被験者総数を 286 例としたとき、Day 8 の血小板反応率についてエルトロンボパグ群の 45%とアバトロンボパグ群の 86%の群間差の Fisher の正確確率検定（有意水準：両側 0.05%）による検出力は 99%超であった。

継続期では、目標被験者数は設定しなかった。継続期移行の全ての適格性基準に合致し、試験に参加の意思がありかつ可能な被験者を継続期に組み入れることとした。

2.7.6.5.2.8　解析方法

本試験は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に中止され、その時点までに 24 例がランダム化され、23 例に治験薬が投与されていた。試験の中止に伴い、統計解析計画書を変更し、安全性の結果に焦点を当て、有効性については限定的な要約に留めることとした。

連続変数の記述統計量として、平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値を示した。カテゴリカル変数は、被験者数及びその割合により要約した。また、データの解釈が容易になるよう、適宜、グラフを用いた。

(1)　解析対象集団

コア期

FAS：全てのランダム割付けされた被験者集団

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全ての被験者集団

継続期

改変最大の解析対象集団（mFAS）: 治験薬が投与され、有効性評価を 1 回以上実施するため、1 つ以上の血小板数が得られた全ての被験者集団

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

(2)　有効性

全ての有効性解析データの要約には、解析対象集団として、コア期では FAS を、継続期では mFAS をそれぞれ用いた。

コア期では、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて、FAS の血小板数データを Visit 及び群別に要約した。継続期では、記述統計量（平均値、標準偏差、中央値、最小値及び最大値）を用いて、mFAS のアバトロンボパグが投与された被験者の血小板数データを Visit 別に要約した。

また、血小板数を 10×10^9/L 未満 vs. 10×10^9/L 以上及び 400×10^9/L 未満 vs. 400×10^9/L 以上に分類し、コア期では FAS を対象として、各分類の被験者数とその割合を Visit 及び群別に要約し、継続期では mFAS を対象として、アバトロンボパグが投与された被験者について、各分類の被験者数とその割合を Visit 別に要約した。全ての血小板数の要約は、実施医療機関による測定結果に基づき、被験者別一覧に示した。

コア期では、FAS を対象として、ランダム化後に慢性 ITP に伴う出血イベント（挫傷及び点状出血を含む）を発現した被験者数とその割合を、群別及び WHO 出血 Grade の最悪値別に要約した。継続期では、mFAS を対象として、継続期に組入れ後に慢性 ITP に伴う出血イベント（挫傷及び点状出血を含む）を発現した被験者数とその割合を、WHO 出血 Grade の最悪値別に要約した。出血イベントは被験者別一覧に示した。

(3)　安全性

全ての安全性解析は、コア期の安全性解析対象集団又は継続期の安全性解析対象集団について実施した。安全性データは群別に示し、投与された群で要約した。治験薬投与下で発現した有害事象（以下、有害事象）、重篤な有害事象、臨床検査パラメータ、バイタルサイン、12 誘導心電図の結果、胃バイオマーカー、骨髄の評価、内視鏡検査の結果及び注目すべき有害事象により安全性を評価した。

(4)　**中間解析**

コア期では、有効性の中間解析は計画しなかったため、α の消費及び多重性の調整は必要なかった。しかし、蓄積された安全性データをモニタリングするため、独立 DSMB を設置した。DSMB による安全性の中間解析は独立した統計学者が実施し、社外の DSMB が管理した。試験の盲検性及び完全性を維持するため、DSMB 及び独立した統計学者のみが非盲検下で暫定の安全性データにアクセスできることとし、そのことを確実にする手順を定めた。

2.7.6.5.2.9　**試験実施期間**

2012 年 3 月～2013 年 9 月

2.7.6.5.2.10　**試験実施国**

オーストラリア、オーストリア、ベルギー、フランス、ドイツ、韓国、オランダ、スペイン、米国及び英国

2.7.6.5.3　**結果**

2.7.6.5.3.1　**被験者の内訳・解析対象集団**

本試験は、2012 年 3 月 26 日～2013 年 9 月 [redacted] 日に世界の 72 の実施医療機関で実施された。本試験は、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に中止が決定され、それまでに被験者 24 例がランダム化されていた。被験者の組入れが非常に困難であったため、治験依頼者は、慎重な検討を行った後に試験の中止を判断した。

被験者の内訳及び試験の主な中止理由を表 2.7.6.5-1（コア期）及び表 2.7.6.5-2（継続期）に示す。

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。このため、24 例を FAS に、23 例をコア期の安全性解析対象集団に含めた。スクリーニングで脱落した 31 例の脱落理由は、組入れ基準への不適合が 22 例（40.7%）、同意の撤回が 1 例（1.9%）及び他の理由が 8 例（14.8%）であった。

コア期の安全性解析対象集団に含めた計 23 例（誤ってランダム化された 1 例を除く、エルトロンボパグ群 11 例及びアバトロンボパグ群 12 例）に治験薬が 1 回以上投与された。アバトロンボパグ群の 1 例（8.3%）がコア期を完了し、他の全ての被験者はコア期を中止した。治験依頼者による試験の中止以外の、被験者全体で最も多くみられた中止理由は治療効果不十分であった。治療効果不十分による中止例は、エルトロンボパグ群［5 例（45.5%）］に比べてアバトロンボパグ群［1 例（8.3%）］で顕著に少なかった。アバトロンボパグ群の 1 例（8.3%）（被験者識別コード：[redacted]）は、悪心、嘔吐、頭部不快感、頭痛及び不眠症の有害事象のため中止した。他の全ての被験者（エルトロンボパグ群 6 例、アバトロンボパグ群 9 例）は、治験依頼者による試験の中止のためコア期を中止した。

表 2.7.6.5-1　コア期の被験者の内訳及び試験の主な中止理由（コア期の安全性解析対象集団）

	Eltrombopag	Avatrombopag
Randomized, n	11	12
Not Treated, n	0	0
Treated, n (%)	11 (100)	12 (100)
Completed Core Study, n (%)	0	1 (8.3)
Discontinued from Core Study, n (%)	11 (100)	11 (91.7)
Primary Reason for Discontinuation [a], n (%)		
Adverse Event [b]	0	1 (8.3)
Lost to Follow-up	0	0
Subject Choice	0	0
Inadequate Therapeutic Effect	5 (45.5)	1 (8.3)
Withdrawal of Consent	0	0
Pregnancy	0	0
Study Terminated by Sponsor	6 (54.5)	9 (75.0)
Other	0	0

Percentages are based on the number of subjects randomized and treated in the relevant treatment group.
AE=adverse event; CRF=case report form; n=number of subjects.
a) As reported on the Subject Disposition (Core Study) CRF.
b) Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Study 305 CSR Table 14.1.1.2

継続期に移行した 6 例にアバトロンボパグが 1 回以上投与された（表 2.7.6.5-2）。これら 6 例はいずれも治療効果不十分のためコア期を早期に中止した後、継続期に移行した被験者であった。これら 6 例のうち 5 例はコア期でエルトロンボパグが、1 例はアバトロンボパグが投与されていた。継続期で最も多かった中止理由は治験依頼者による試験の中止［4 例（66.7%）］で、他の理由は治療効果不十分及び有害事象が各 1 例（16.7%）であった。1 例（被験者識別コード：[redacted]）が不快感（医師記載名：全身の不快感）の有害事象のため中止した。本有害事象はエルトロンボパグが投与されていたコア期中に発現し、被験者は治療効果不十分のためコア期を中止し、継続期に移行していた。

表 2.7.6.5-2　継続期に移行した被験者の内訳及び試験の主な中止理由（継続期の安全性解析対象集団）

	Avatrombopag (N=6)
Entered into open-label extension study phase, n	6
Not Treated, n	0
Treated, n (%)	6 (100)
Completed open-label extension study, n (%)	0
Discontinued from open-label extension study, n (%)	6 (100)
Primary Reason for Discontinuation [a], n (%)	
Adverse Event [b]	1 (16.7)
Lost to Follow-up	0
Subject Choice	0
Inadequate Therapeutic Effect	1 (16.7)
Withdrawal of Consent	0
Pregnancy	0
Study Terminated by Sponsor	4 (66.7)
Other	0

Percentages are based on the number of subjects entered the Extension Phase and treated in the relevant treatment group.
AE=adverse event; CRF=case report form; N and n=number of subjects.
a) As reported on the Subject Disposition (Extension Phase) CRF.
b) Corresponding AE(s) leading to withdrawal from the study were reported on the Adverse Event CRF.
Source: Study 305 CSR Table 14.1.1.3

2.7.6.5.3.2　人口統計学的及び他の基準値の特性

コア期の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性の要約を表 2.7.6.5-3 に示す。

被験者の多くは女性［14 例（60.9%）］で、白人［19 例（82.6%）］であった。年齢の中央値（範囲）は、エルトロンボパグ群が 50.0（20～71）歳、アバトロンボパグ群が 55.0（19～88）歳であり、被験者全体では 52.0（19～88）歳であった。ベースラインの血小板数の中央値は、アバトロンボパグ群（8.50×10^9/L）の方がエルトロンボパグ群（15.00×10^9/L）に比べて低かった。その他の人口統計学的及び他の基準値の特性は両群で同様で、特に脾臓摘出の有無及びベースラインでの ITP 治療薬の併用割合は両群で同程度であった。

表 2.7.6.5-3　コア期の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（コア期の安全性解析対象集団）

Category	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=12)	Total (N=23)
Age (years) [a)]			
n	11	12	23
Mean (SD)	45.4 (20.09)	50.8 (23.04)	48.2 (21.36)
Median	50.0	55.0	52.0
Min, Max	20, 71	19, 88	19, 88
Age group, n (%)			
<65 years	8 (72.7)	9 (75.0)	17 (73.9)
≥65 years	3 (27.3)	3 (25.0)	6 (26.1)
Sex, n (%)			
Male	4 (36.4)	5 (41.7)	9 (39.1)
Female	7 (63.6)	7 (58.3)	14 (60.9)
Ethnicity, n (%)			
Hispanic	0	2 (16.7)	2 (8.7)
Non-Hispanic	11 (100)	10 (83.3)	21 (91.3)
Race, n (%)			
White	8 (72.7)	11 (91.7)	19 (82.6)
Black or African American	2 (18.2)	0	2 (8.7)
Japanese	0	0	0
Chinese	0	0	0
Other Asian	0	1 (8.3)	1 (4.3)
American Indian or Alaskan Native	0	0	0
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	0	0
Other	1 (9.1)	0	1 (4.3)
Weight (kg)			
n	10	11	21
Mean (SD)	81.82 (17.268)	77.34 (17.980)	79.47 (17.352)
Height (cm)			
n	10	11	21
Mean (SD)	171.47 (8.670)	170.10 (10.357)	170.75 (9.378)
BMI (kg/m^2)			
n	10	10	20
Mean (SD)	27.88 (5.991)	25.67 (4.023)	26.77 (5.095)
Baseline platelet count ($\times 10^9/L$)			
n	11	12	23
Mean (SD)	18.23 (7.789)	13.04 (9.375)	15.52 (8.862)
Median	15.00	8.50	13.00
Min, Max	9.0, 29.5	3.0, 27.5	3.0, 29.5
Baseline platelet count category, n (%)			
$\leq 15\times 10^9/L$	6 (54.5)	7 (58.3)	13 (56.5)
$>15\times 10^9/L$ to $<30\times 10^9/L$	5 (45.5)	5 (41.7)	10 (43.5)
Splenectomy status, n (%)			
Yes	4 (36.4)	4 (33.3)	8 (34.8)
No	7 (63.6)	8 (66.7)	15 (65.2)

表 2.7.6.5-3 コア期の被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性（コア期の安全性解析対象集団）（続き）

Category	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=12)	Total (N=23)
Use of concomitant ITP medication at baseline, n (%)			
Yes	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (13.0)
No	10 (90.9)	10 (83.3)	20 (87.0)

Percentages are based on the total number of subjects with nonmissing values in relevant treatment group.
BMI=body mass index; ITP=immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura; Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
a) Age is calculated at date of informed consent.
Source: Study 305 CSR Table 14.1.2.1

ITP の治療薬以外の前治療薬及び併用薬

前治療薬及び併用薬の使用は両群で同様であった。

ITP の治療薬以外の前治療薬が、エルトロンボパグ群の 2 例（18.2%）及びアバトロンボパグ群の 2 例（16.7%）で使用された。2 例以上で使用された前治療薬は、「鎮痛薬」及び「全身使用のための抗ヒスタミン薬」に分類される治療薬のみであった。

コア期中に、両群の被験者の大多数で ITP 治療薬以外の薬が 1 種類以上併用されていた（エルトロンボパグ群 90.9%、アバトロンボパグ群 91.7%）。最も多く使用されていた併用薬は、解剖治療化学（ATC）分類法で「消化管および代謝用薬」であった（エルトロンボパグ群 72.7%、アバトロンボパグ群 75.0%）。

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の 94.1%が ITP 治療薬以外の薬を 1 種類以上併用していた。最も多く使用された併用薬は、ATC 分類で「消化管および代謝用薬」であった（82.4%）。

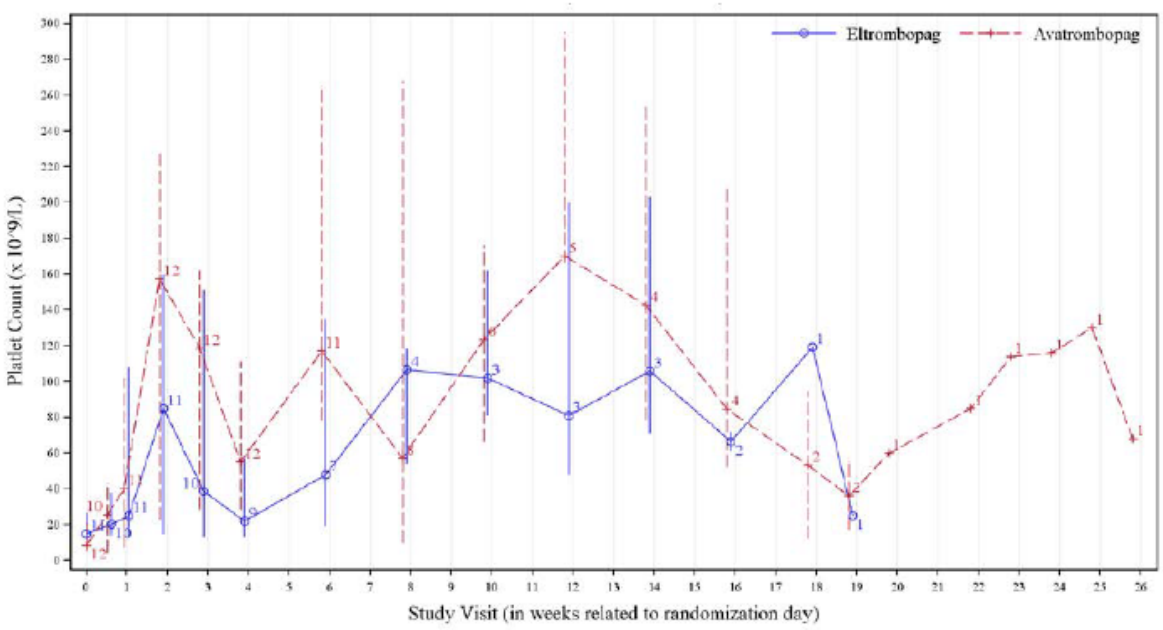
ベースライン時点で、エルトロンボパグ群の 1 例（9.1%）及びアバトロンボパグ群の 2 例（16.7%）が ITP 治療薬を使用していた（表 2.7.6.5-3）。

2.7.6.5.3.3 有効性

コア期の 6 ヵ月の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値の Visit 及び群別推移を図 2.7.6.5-1 に示す。

アバトロンボパグ群では血小板数の中央値がエルトロンボパグ群より高い傾向を示したものの、被験者数が少なく明確な結論を得ることはできなかった。また、治験薬に反応しなかった被験者が治療効果不十分のためコア期を早期に中止した事実による影響も考慮する必要がある。アバトロンボパグ群では治療効果不十分のため 1 例のみが早期中止したのに対し、エルトロンボパグ群では 5 例が早期中止しており、エルトロンボパグ群での影響が大きかった。

図 2.7.6.5-1　コア期の 6 カ月の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移（コア期の FAS）

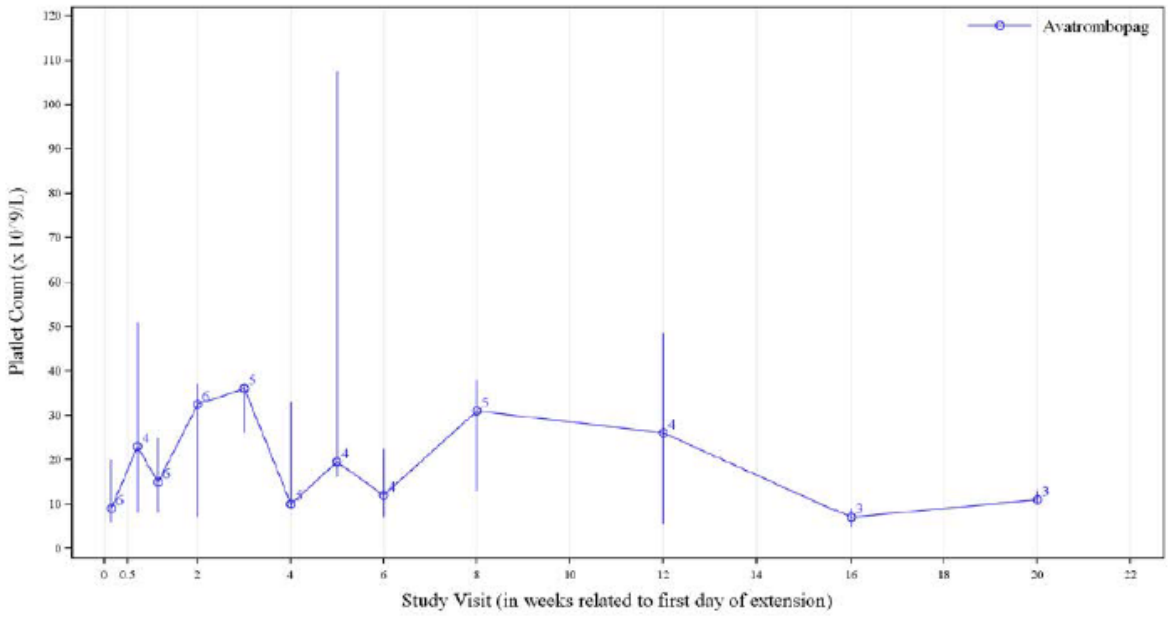


FAS=Full Analysis Set.
Source: Study 305 CSR Figure 14.2.1.4

継続期の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値の Visit（継続期の初日からの週数）別推移を図 2.7.6.5-2 に示す。

継続期の血小板数の中央値は低かった。なお、継続期に移行した被験者 6 例全員が、治験薬の治療効果不十分のためコア期を早期に中止していた（エルトロンボパグ群 5 例、アバトロンボパグ群 1 例）。

図 2.7.6.5-2　継続期の投与期間中に実施医療機関により測定された血小板数の中央値（第 1 四分位数、第 3 四分位数）の推移（継続期の mFAS）



mFAS=modified Full Analysis Set.
Source: Study 305 CSR Figure 14.2.2.4

出血イベントを発現した被験者数及びその割合を、WHO の出血 Grade の最悪値別に表 2.7.6.5-4（コア期）及び表 2.7.6.5-5（継続期）に示す。

コア期では、出血イベントがエルトロンボパグ群で 9 例、アバトロンボパグ群で 6 例に発現し、いずれも WHO Grade 1 又は 2 であった。また、継続期では、5 例に出血イベントが発現し、いずれも WHO Grade 1 又は 2 であった。したがって、WHO Grade 3 又は 4 の臨床的に重大な出血イベントは発現しなかった。

表 2.7.6.5-4　コア期中の出血イベントの要約（コア期の FAS）

	Eltrombopag (N=11)	Avatrombopag (N=13)
Incidence of bleeding events by WHO bleeding scale [a], n (%)		
Grade 1	5 (45.5)	2 (15.4)
Grade 2	4 (36.4)	4 (30.8)
Grade 3	0	0
Grade 4	0	0

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
FAS=Full Analysis Set; N and n=number of subjects; WHO=World Health Organization.

a)　Subjects with multiple bleeding events are only counted once in the highest grade category.
Source: Study 305 CSR Table 14.2.3

表 2.7.6.5-5 継続期の出血イベントの要約（継続期の mFAS）

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

Percentages are based on the total number of subjects in relevant treatment group.
mFAS=modified Full Analysis Set; N and n=number of subjects; WHO=World Health Organization.
a) Subjects with multiple bleeding events are only counted once in the highest grade category.
Source: Study 305 CSR Table 14.2.4

2.7.6.5.3.4 安全性

2.7.6.5.3.4.1 曝露量

治験薬の累積曝露状況を表 2.7.6.5-6（コア期）及び表 2.7.6.5-7（コア期及び継続期）にそれぞれ要約した。

コア期では、計 23 例（エルトロンボパグ群 11 例、アバトロンボパグ群 12 例）に治験薬が 1 回以上投与された。累積曝露期間の中央値はエルトロンボパグ群で 6.86 週間、アバトロンボパグ群で 13.07 週間であり、累積曝露期間はアバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群に比べて顕著に長かった。これは、エルトロンボパグ群では治療効果不十分のためコア期を早期に中止した被験者［5/11 例（45.5%）］がアバトロンボパグ群［1/12 例（8.3%）］に比べ多かったことによるものであった。

コア期に参加していた 2 例の被験者（被験者識別コード：[redacted] 及び [redacted]）は、予定より長い期間（最長 35 週間）、非盲検下でアバトロンボパグが投与された。これは、これらの被験者に対する治験終了戦略を立てていたためであった。試験の中止を治験依頼者から通知された後、安全性上の理由から治験担当医師は被験者に対し盲検性を解除することが許容され、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に音声ウェブ自動応答システムにより両被験者に対する盲検性が解除された。コア期に参加していた 1 例の被験者（被験者識別コード：[redacted]）は、試験中止の時点で開鍵が行われたにもかかわらず、盲検下の治験薬投与が継続された。本被験者はエルトロンボパグ群にランダム割付けされ、約 8 ヵ月間盲検下で治験薬が投与された。

表 2.7.6.5-6　コア期での累積曝露状況（コア期の安全性解析対象集団）

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

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure=date of last dose of study drug - date of first dose of study drug + 1.
c) Number of subject-day=summation over all subjects exposure durations.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.1.1

コア期と継続期の併合期間では、17 例にアバトロンボパグが 1 回以上投与された（表 2.7.6.5-7）（12 例はコア期+継続期、5 例は継続期のみ）。大多数の被験者（82.4%）では、曝露期間は 6 週間以上であった。アバトロンボパグが投与された被験者の累積曝露期間の中央値は 13.14 週間であった。コア期でのアバトロンボパグの曝露期間はコア期及び継続期併合での曝露期間と同程度であった。これは、コア期に参加していた 2 例の被験者（被験者識別コード：[redacted] 及び [redacted]）で、治験終了戦略を立てる間に非盲検で治験薬投与が継続（最長 35 週間）されたためであった。

表 2.7.6.5-7　コア期及び継続期での累積曝露状況（継続期の安全性解析対象集団）

Extent of Exposure	Avatrombopag (N=17)
Any exposure [a], n (%)	17 (100)
≥6 weeks	14 (82.4)
≥18 weeks	6 (35.3)
≥26 weeks	4 (23.5)
≥32 weeks	2 (11.8)
≥122 weeks	0
≥126 weeks	0
Duration of exposure [b] (weeks)	
n	17
Mean (SD)	16.35 (11.037)
Median	13.14
Min, Max	1.0, 35.4
Number of subject-week [c]	278

Max=maximum; Min=minimum; N and n=number of subjects; SD=standard deviation.
a) Subjects were counted in each applicable exposure category.
b) Duration of exposure=date of last dose of study drug - date of first dose of avatronbopag + 1.

c) Number of subject-day=summation over all subjects exposure durations.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.1.3

2.7.6.5.3.4.2　有害事象

2.7.6.5.3.4.2.1　有害事象の概要

コア期で発現した有害事象の概要を表 2.7.6.5-8 に示す。

有害事象及び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、いずれもエルトロンボパグ群とアバトロンボパグ群で同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は全体として低く、アバトロンボパグ群でのみ認められた。その理由として、アバトロンボパグ群全体の曝露量が大きかったことが考えられる。

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の有害事象の概要を表 2.7.6.5-9 に示す。

表 2.7.6.5-8　コア期中に発現した有害事象の概要（コア期の安全性解析対象集団）

Category	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
TEAEs	11 (100)	11 (91.7)
Treatment-related TEAEs [a)]	8 (72.7)	9 (75.0)
TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4	3 (27.3)	3 (25.0)
Serious TEAEs	0	2 (16.7)
Deaths	0	0
Other SAEs	0	2 (16.7)
Life threatening	0	1 (8.3)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	0	2 (16.7)
Persistent or significant disability or incapacity	0	0
Congenital anomaly/birth defect	0	0
Important medical events	0	0
TEAEs leading to study drug dose adjustment	3 (27.3)	5 (41.7)
TEAEs leading to study drug withdrawal	1 (9.1)	1 (8.3)
TEAEs leading to study drug dose increase	3 (27.3)	0
TEAEs leading to study drug dose reduction	0	2 (16.7)
TEAEs leading to study drug dose interruption	0	3 (25.0)

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).
For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.
AE=adverse event; CTCAE=Common Toxicity Criteria for Adverse Event; N and n=number of subjects; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
a) Includes TEAEs considered by the investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with missing causality.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.1

表 2.7.6.5-9 コア期及び継続期中に発現した有害事象の概要（継続期の安全性解析対象集団）

Category	Avatrombopag (N=17) n (%)
TEAEs	16 (94.1)
Treatment-related TEAEs [a)]	12 (70.6)
TEAEs with CTCAE Grade 3 or 4	5 (29.4)
Serious TEAEs	4 (23.5)
Deaths	0
Other SAEs	4 (23.5)
Life threatening	1 (5.9)
Requires inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization	3 (17.6)
Persistent or significant disability or incapacity	0
Congenital anomaly/birth defect	0
Important medical events	1 (5.9)
TEAEs leading to study drug dose adjustment	5 (29.4)
TEAEs leading to study drug withdrawal	1 (5.9)
TEAEs leading to study drug dose increase	0
TEAEs leading to study drug dose reduction	2 (11.8)
TEAEs leading to study drug dose interruption	3 (17.6)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase.
For each row category, a subject with 2 or more AEs in that category is counted only once.
AE=adverse event; CTCAE=Common Toxicity Criteria for Adverse Event; N and n=number of subjects; SAE=serious adverse event; TEAE=treatment-emergent adverse event.
a) Includes TEAEs considered by the investigator to be possibly or probably related to study drug or TEAEs with missing causality.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.5

2.7.6.5.3.4.2.2 よくみられた有害事象

コア期で比較的よくみられた有害事象（いずれかの群で 2 例以上の被験者に発現）を ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別に表 2.7.6.5-10 に、全ての有害事象を表 2.7.6.5-16 に示す。

エルトロンボパグ群及びアバトロンボパグ群で最もよくみられた有害事象（SOC）は「胃腸障害」（エルトロンボパグ群 72.7%、アバトロンボパグ群 75.0%）で、このうち両群で最も発現割合が高かった有害事象（PT）は下痢及び悪心であった。

よくみられた有害事象（いずれかの群で 20%以上の被験者に発現）の要約を、アバトロンボパグ群で発現割合の高い順に表 2.7.6.5-11 に示す。

アバトロンボパグ群で最もよくみられた有害事象は、浮動性めまい、頭痛、不眠症、筋骨格痛及び悪心で、各 3 例（25.0%）に発現した。エルトロンボパグ群で最もよくみられた有害事象は疲労［5 例（45.5%）］、次いで頭痛、下痢及び鼻咽頭炎［各 3 例（27.3%）］であった。よ

くみられた有害事象についての最も顕著な群間の違いは、疲労の発現割合がエルトロンボパグ群（45.5%）の方がアバトロンボパグ群（8.3%）より高かったこと、及び筋骨格痛の発現割合がアバトロンボパグ群 (25.0%) の方がエルトロンボパグ群 (0%) より高かったことであった。

表 2.7.6.5-10 コア期中にいずれかの群で 2 例以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別、コア期の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
Subjects with any TEAE	11 (100)	11 (91.7)
胃腸障害	8 (72.7)	9 (75.0)
下痢	3 (27.3)	2 (16.7)
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	2 (16.7)
悪心	2 (18.2)	3 (25.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	1 (8.3)
疲労	5 (45.5)	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	5 (45.5)	4 (33.3)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	2 (16.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)	1 (8.3)
挫傷	2 (18.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3)	3 (25.0)
関節痛	2 (18.2)	1 (8.3)
筋骨格痛	0	3 (25.0)
筋肉痛	0	2 (16.7)
神経系障害	3 (27.3)	4 (33.3)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
頭痛	3 (27.3)	3 (25.0)
錯感覚	0	2 (16.7)
精神障害	2 (18.2)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
生殖系および乳房障害	2 (18.2)	1 (8.3)
月経過多	2 (18.2)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (45.5)	2 (16.7)
咳嗽	2 (18.2)	1 (8.3)
鼻出血	2 (18.2)	0

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).
Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.5-11　コア期中にいずれかの群で 20%以上の被験者に発現した有害事象（アバトロンボパグ群で発現割合が高い順、コア期の安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
Subjects with any TEAE	11 (100)	11 (91.7)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
頭痛	3 (27.3)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
筋骨格痛	0	3 (25.0)
悪心	2 (18.2)	3 (25.0)
下痢	3 (27.3)	2 (16.7)
鼻咽頭炎	3 (27.3)	2 (16.7)
疲労	5 (45.5)	1 (8.3)

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).
Subjects with 2 or more AEs in the same preferred term are counted only once for that preferred term.
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.2.2

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よくみられた有害事象（2 例以上の被験者に発現）を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.5-12 に、全ての有害事象を表 2.7.6.5-17 に示す。

アバトロンボパグが投与された被験者で最もよくみられた有害事象（SOC）は「胃腸障害」（70.6%）であった。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よくみられた有害事象（20%以上の被験者に発現）の要約を、発現割合の高い順に表 2.7.6.5-13 に示す。

最もよくみられた有害事象は疲労及び頭痛［各 5 例（29.4%）］、次いで浮動性めまい、不眠症及び鼻咽頭炎［各 4 例（23.5%）］であった。

表 2.7.6.5-12 コア期及び継続期中に 2 例以上の被験者に発現した有害事象（器官別大分類及び基本語別、継続期の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=17) n (%)
Subjects with any TEAE	16 (94.1)
胃腸障害	12 (70.6)
腹部不快感	3 (17.6)
下痢	2 (11.8)
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)
悪心	3 (17.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4)
疲労	5 (29.4)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)
鼻咽頭炎	4 (23.5)
上気道感染	2 (11.8)
臨床検査	4 (23.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)
筋骨格系および結合組織障害	6 (35.3)
関節痛	2 (11.8)
筋骨格痛	3 (17.6)
筋肉痛	3 (17.6)
四肢痛	3 (17.6)
神経系障害	6 (35.3)
浮動性めまい	4 (23.5)
頭痛	5 (29.4)
錯感覚	2 (11.8)
精神障害	4 (23.5)
不眠症	4 (23.5)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)
そう痒症	2 (11.8)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase. Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.6.1

表 2.7.6.5-13 コア期及び継続期中に 20%以上の被験者に発現した有害事象（発現割合が高い順、継続期の安全性解析対象集団）

MedDRA Preferred Term	Avatrombopag (N=17) n (%)
Subjects with any TEAE	16 (94.1)
疲労	5 (29.4)
頭痛	5 (29.4)
浮動性めまい	4 (23.5)
不眠症	4 (23.5)
鼻咽頭炎	4 (23.5)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase. Subjects with 2 or more AEs in the same preferred term are counted only once for that preferred term.
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.6.2

2.7.6.5.3.4.2.3 有害事象の分析

全体として、コア期中の重度の有害事象の発現割合はエルトロンボパグ群とアバトロンボパグ群で同程度であった。コア期及び継続期中の重度の有害事象の発現割合は、コア期と一貫していた。

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 2.7.6.5-18 に、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 2.7.6.5-19 に示す。

コア期中の「胃腸障害」（SOC）について、治験担当医師により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、アバトロンボパグ群（58.3%）の方がエルトロンボパグ群（18.2%）に比べて高かった。その他の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、いずれも両群で同程度であった。コア期及び継続期中の治験薬との因果関係ありと判断された有害事象の発現割合は、コア期と一貫していた。

2.7.6.5.3.4.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

治験薬投与中の死亡、重篤な有害事象及び治験薬の変更に至った有害事象の概要を表 2.7.6.5-8（コア期）及び表 2.7.6.5-9（コア期及び継続期）に示す。また、コア期で発現した重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.5-14 に示す。

コア期では、アバトロンボパグ群の 2 例（16.7%）に重篤な有害事象が発現した。1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、モラクセラ性気管支炎、気胸及び慢性閉塞性肺疾患を発現した。治験担当医師はこれらの事象はいずれも治験薬と関連なしと判断し、いずれの事象も回復した。別の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、アバトロンボパグの投与中、ITP に対し

脾臓摘出術が実施された後に、ITP、門脈血栓症及び化膿性血栓静脈炎を発現した。これは、治験実施計画書 8.3.3 項（治療又は評価からの被験者の除外）に対する治験実施計画書違反と考えられた。本事象のため治験薬を減量した。治験担当医師は、ITP は治験薬と関連なしと判断したものの、門脈血栓症及び化膿性血栓静脈炎については治験薬と関連あるかもしれない（possibly related）と判断した。

両被験者は、コア期中に盲検が解除され、これらの事象の発現時点ではアバトロンボパグが非盲検下で投与されていた。治験依頼者が試験の中止を通知した後、安全性上の理由から治験担当医師は盲検性を解除することが許容され、両被験者に対する盲検性は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に音声ウェブ自動応答システムにより解除されていた。

コア期及び継続期中に発現した重篤な有害事象を SOC 及び PT 別に表 2.7.6.5-15 に示す。

継続期中に 2 例の被験者に重篤な有害事象が発現した。両被験者とも、コア期ではエルトロンボパグが投与されていた。1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、慢性リンパ性白血病を発現し、治験担当医師は治験薬と関連なしと判断した。本事象は試験終了時点で未回復であった。別の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）はインフルエンザを発現した。本事象は、治験担当医師により治験薬と関連なしと判断され、回復した。

1 例の被験者（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬非投与下の重篤な有害事象として、継続期でアバトロンボパグの最終投与の 31 日後に、骨髄レチクリン線維症を発現した。本事象は、治験担当医師により治験薬と多分関連あり（probably related）と判断され、試験終了時点で軽快であった。また、別の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）は、治験薬非投与下の重篤な有害事象として、ランダム化前に薬物過敏症（静注用免疫グロブリンに対するアレルギー反応）が発現した。本被験者は、本事象に対する処置が行われた結果、ランダム化前に回復した。

コア期では、2 例に治験薬投与の中止に至った有害事象が発現した。エルトロンボパグ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）（9.1%）は、コア期中に不快感の有害事象を発現した。本被験者は、治療効果不十分のためコア期を中止し、治験実施計画書に従い継続期に移行した。その後、アバトロンボパグが投与されていた継続期中に、コア期中に発現した不快感の有害事象のため試験を中止した。アバトロンボパグ群の 1 例（被験者識別コード：[redacted]）（8.3%）は、悪心、嘔吐、頭部不快感、頭痛及び不眠症の有害事象を発現し、コア期中に治験薬の投与を中止した。継続期では、その他に治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

注目すべき有害事象として、コア期ではアバトロンボパグ群の 1 例（8.3%）が脾臓摘出後に門脈血栓症の血栓・塞栓イベントを発現した。コア期及び継続期併合では、更に 1 例（5.9%）に慢性リンパ性白血病の新生物イベント及び骨髄病理イベントが発現した。継続期でのアバトロンボパグの最終投与の 31 日後に、治験薬非投与下での重篤な注目すべき有害事象である、

骨髄レチクリン線維症が発現し、当該事象について上記の重篤な有害事象の項に記載した。その他の重要な有害事象又は注目すべき事象は発現しなかった。

表 2.7.6.5-14　コア期中に発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別、コア期の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Eltrombopag (N=11) n (%)	Avatrombopag (N=12) n (%)
Subjects with any TEAE	0	2 (16.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (8.3)
肝胆道系障害	0	1 (8.3)
門脈血栓症	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	2 (16.7)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (8.3)
化膿性血栓静脈炎	0	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (8.3)
気胸	0	1 (8.3)

A TEAE (during the Core Study) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug during the Core Study (and before the first dose of Extension Phase if the subject continued into the Extension Phase).
Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.3.1

表 2.7.6.5-15 コア期及び継続期中に発現した重篤な有害事象（器官別大分類及び基本語別、継続期の安全性解析対象集団）

MedDRA System Organ Class Preferred Term	Avatrombopag (N=17) n (%)
Subjects with any TEAE	4 (23.5)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
門脈血栓症	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	3 (17.6)
モラクセラ性気管支炎	1 (5.9)
インフルエンザ	1 (5.9)
化膿性血栓静脈炎	1 (5.9)
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 (5.9)
慢性リンパ性白血病	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (5.9)
慢性閉塞性肺疾患	1 (5.9)
気胸	1 (5.9)

A TEAE (during the Core Study and Extension Phase) is defined as an AE that had an onset date (if not present pretreatment) or date of worsening in severity relative to pretreatment state, on or after the first dose of avatrombopag, up to 30 days after the last dose of avatrombopag during the Core Study and Extension Phase. Subjects with 2 or more AEs in the same system organ class (or with the same preferred term) are counted only once for that system organ class (or preferred term).
MedDRA ver. 16.0
AE=adverse event; MedDRA=Medical Dictionary for Regulatory Activities; N and n=number of subjects; TEAE=treatment-emergent adverse event.
Source: Study 305 CSR Table 14.3.3.3

2.7.6.5.3.4.4 臨床検査値

(1) 臨床検査パラメータの推移

全体として、臨床検査値の平均値に臨床的に重要な経時的変化は認められなかった。

個々の被験者の変化：ベースラインからのシフト

全体のシフト解析の結果、血液学的検査、血液生化学検査及び尿検査のパラメータに臨床的に懸念されるシフトは認められなかった。シフトのパターンは両群で同様であった。

顕著な臨床検査値異常

顕著な臨床検査値異常として、リン以外はベースラインから Grade 2 以上への増加、リンについてはベースラインから Grade 3 以上への増加を示したベースライン後の値と定義した。顕著な臨床検査値異常について、両群間で顕著な違いは認められなかった。

2.7.6.5.3.4.5　バイタルサイン、身体所見及び他の安全性に関連する観察結果

(1)　バイタルサイン

コア期及び継続期で、いずれの被験者のバイタルサインにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

(2)　心電図

コア期及び継続期で、いずれの被験者の心電図パラメータにも臨床的に重要な変化は認められなかった。

(3)　安全性に関連する他の観察結果

胃バイオマーカーの推移に臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.5.4　結論

- 本試験は、慢性 ITP 患者を対象として、アバトロンボパグ経口投与の有効性と安全性をエルトロンボパグと比較評価する第 3 相試験であったが、被験者の組入れが非常に困難であったため早期に中止した。組み入れた被験者数が少なかったため、安全性と有効性について明確な結論を得ることはできなかった。
- 限定的なデータではあるものの、エルトロンボパグとアバトロンボパグの安全性プロファイルは同様と考えられた。重篤な有害事象の発現は、アバトロンボパグ群の方がエルトロンボパグ群に比べて多かった（それぞれ 4 例、0 例）が、本試験でのアバトロンボパグの曝露期間がエルトロンボパグに比べて長かったことがその原因の一つとして考えられた。
- アバトロンボパグが投与された被験者でよくみられた有害事象は、疲労、頭痛、浮動性めまい、不眠症及び鼻咽頭炎であった。
- 本試験では 1 件の血栓・塞栓イベントが発現した。これは、アバトロンボパグが投与された被験者で脾臓摘出後に門脈血栓症が発現したものであった。

表 2.7.6.5-16　コア期中に発現した全ての有害事象の 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	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
有害事象発現被験者数	11 (100)	11 (91.7)
血液およびリンパ系障害	0	1 (8.3)
特発性血小板減少性紫斑病	0	1 (8.3)
眼障害	0	3 (25.0)
眼の異常感	0	1 (8.3)
眼の障害	0	1 (8.3)
眼刺激	0	1 (8.3)
眼部腫脹	0	1 (8.3)
胃腸障害	8 (72.7)	9 (75.0)
腹部不快感	1 (9.1)	1 (8.3)
腹痛	0	1 (8.3)
上腹部痛	1 (9.1)	1 (8.3)
便秘	0	1 (8.3)
下痢	3 (27.3)	2 (16.7)
消化不良	1 (9.1)	0
鼓腸	1 (9.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	2 (16.7)
舌痛	1 (9.1)	1 (8.3)
痔核	0	1 (8.3)
口腔内潰瘍形成	1 (9.1)	0
悪心	2 (18.2)	3 (25.0)
口腔粘膜水疱形成	1 (9.1)	0
直腸出血	1 (9.1)	0
口内炎	1 (9.1)	0
歯痛	1 (9.1)	0
嘔吐	1 (9.1)	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	7 (63.6)	1 (8.3)
無力症	1 (9.1)	0
不快感	1 (9.1)	0
疲労	5 (45.5)	1 (8.3)
末梢性浮腫	1 (9.1)	0
発熱	1 (9.1)	0
肝胆道系障害	0	1 (8.3)
門脈血栓症	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	5 (45.5)	4 (33.3)
モラクセラ性気管支炎	0	1 (8.3)
胃腸炎	1 (9.1)	0
インフルエンザ	1 (9.1)	0
鼻咽頭炎	3 (27.3)	2 (16.7)
口腔カンジダ症	0	1 (8.3)
化膿性血栓静脈炎	0	1 (8.3)
上気道感染	0	1 (8.3)

表 2.7.6.5-16 コア期中に発現した全ての有害事象の 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	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (27.3)	1 (8.3)
軟骨損傷	1 (9.1)	0
挫傷	2 (18.2)	0
転倒	1 (9.1)	0
裂傷	0	1 (8.3)
臨床検査	3 (27.3)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (8.3)
心電図異常	1 (9.1)	0
リンパ球数増加	1 (9.1)	0
血小板数増加	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	1 (9.1)	2 (16.7)
食欲減退	0	1 (8.3)
低リン酸血症	1 (9.1)	0
鉄欠乏	0	1 (8.3)
ビタミンD欠乏	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	3 (27.3)	3 (25.0)
関節痛	2 (18.2)	1 (8.3)
四肢不快感	0	1 (8.3)
筋骨格系胸痛	1 (9.1)	0
筋骨格痛	0	3 (25.0)
筋肉痛	0	2 (16.7)
骨壊死	1 (9.1)	0
四肢痛	0	1 (8.3)
神経系障害	3 (27.3)	4 (33.3)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
味覚異常	0	1 (8.3)
頭部不快感	0	1 (8.3)
頭痛	3 (27.3)	3 (25.0)
感覚鈍麻	0	1 (8.3)
錯感覚	0	2 (16.7)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	1 (8.3)
精神障害	2 (18.2)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
睡眠障害	1 (9.1)	0
生殖系および乳房障害	2 (18.2)	1 (8.3)
月経困難症	0	1 (8.3)
月経過多	2 (18.2)	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (45.5)	2 (16.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (8.3)
咳嗽	2 (18.2)	1 (8.3)
鼻出血	2 (18.2)	0
喀血	1 (9.1)	0
口腔咽頭痛	1 (9.1)	0
胸膜炎	1 (9.1)	0

表 2.7.6.5-16　コア期中に発現した全ての有害事象の 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	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
気胸	0	1 (8.3)
鼻漏	1 (9.1)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (18.2)	1 (8.3)
ざ瘡	1 (9.1)	0
血性水疱	1 (9.1)	0
そう痒症	0	1 (8.3)
皮膚出血	1 (9.1)	0
血管障害	1 (9.1)	0
レイノー現象	1 (9.1)	0

MedDRA ver. 16.0
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.2.1

表 2.7.6.5-17　コア期及び継続期中に発現した全ての有害事象の 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 (N=17) n (%)
有害事象発現被験者数	16 (94.1)
血液およびリンパ系障害	1 (5.9)
特発性血小板減少性紫斑病	1 (5.9)
耳および迷路障害	1 (5.9)
耳痛	1 (5.9)
眼障害	4 (23.5)
眼の異常感	1 (5.9)
眼の障害	1 (5.9)
眼刺激	1 (5.9)
眼そう痒症	1 (5.9)
眼部腫脹	1 (5.9)
胃腸障害	12 (70.6)
腹部不快感	3 (17.6)
腹痛	1 (5.9)
上腹部痛	1 (5.9)
便秘	1 (5.9)
下痢	2 (11.8)
胃腸出血	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	2 (11.8)
舌痛	1 (5.9)
痔核	1 (5.9)
悪心	3 (17.6)
口腔粘膜水疱形成	1 (5.9)
舌腫脹	1 (5.9)
嘔吐	1 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (29.4)
疲労	5 (29.4)
末梢性浮腫	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
門脈血栓症	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	9 (52.9)
モラクセラ性気管支炎	1 (5.9)
蜂巣炎	1 (5.9)
ウイルス性胃腸炎	1 (5.9)
インフルエンザ	1 (5.9)
鼻咽頭炎	4 (23.5)
口腔カンジダ症	1 (5.9)
化膿性血栓静脈炎	1 (5.9)
上気道感染	2 (11.8)
傷害、中毒および処置合併症	3 (17.6)
挫傷	1 (5.9)
裂傷	1 (5.9)
肉離れ	1 (5.9)
引っかき傷	1 (5.9)

表 2.7.6.5-17　コア期及び継続期中に発現した全ての有害事象の 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 (N=17) n (%)
臨床検査	4 (23.5)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)
血小板数増加	1 (5.9)
体重増加	1 (5.9)
代謝および栄養障害	2 (11.8)
食欲減退	1 (5.9)
鉄欠乏	1 (5.9)
ビタミンD欠乏	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	6 (35.3)
関節痛	2 (11.8)
四肢不快感	1 (5.9)
筋痙縮	1 (5.9)
筋骨格痛	3 (17.6)
筋肉痛	3 (17.6)
四肢痛	3 (17.6)
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）	1 (5.9)
慢性リンパ性白血病	1 (5.9)
神経系障害	6 (35.3)
浮動性めまい	4 (23.5)
味覚異常	1 (5.9)
頭部不快感	1 (5.9)
頭痛	5 (29.4)
感覚鈍麻	1 (5.9)
錯感覚	2 (11.8)
副鼻腔炎に伴う頭痛	1 (5.9)
精神障害	4 (23.5)
不眠症	4 (23.5)
生殖系および乳房障害	2 (11.8)
月経困難症	1 (5.9)
月経過多	1 (5.9)
乳頭痛	1 (5.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (17.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (5.9)
咳嗽	1 (5.9)
鼻閉	1 (5.9)
口腔咽頭痛	1 (5.9)
気胸	1 (5.9)
鼻漏	1 (5.9)

表 2.7.6.5-17　コア期及び継続期中に発現した全ての有害事象の 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 (N=17) n (%)
皮膚および皮下組織障害	4 (23.5)
脱毛症	1 (5.9)
寝汗	1 (5.9)
丘疹	1 (5.9)
そう痒症	2 (11.8)
そう痒性皮疹	1 (5.9)

MedDRA ver. 16.0
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.6.1

表 2.7.6.5-18　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	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) 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	8 (72.7)	9 (75.0)
眼障害	0	2 (16.7)
眼の異常感	0	1 (8.3)
眼刺激	0	1 (8.3)
眼部腫脹	0	1 (8.3)
胃腸障害	2 (18.2)	7 (58.3)
腹部不快感	1 (9.1)	0
上腹部痛	1 (9.1)	1 (8.3)
下痢	2 (18.2)	1 (8.3)
鼓腸	1 (9.1)	0
胃食道逆流性疾患	1 (9.1)	1 (8.3)
舌痛	1 (9.1)	1 (8.3)
痔核	0	1 (8.3)
悪心	1 (9.1)	3 (25.0)
嘔吐	0	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (18.2)	0
不快感	1 (9.1)	0
疲労	2 (18.2)	0
肝胆道系障害	0	1 (8.3)
門脈血栓症	0	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	0	1 (8.3)
化膿性血栓静脈炎	0	1 (8.3)
臨床検査	2 (18.2)	2 (16.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (9.1)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1 (8.3)
リンパ球数増加	1 (9.1)	0
血小板数増加	0	1 (8.3)
代謝および栄養障害	0	1 (8.3)
食欲減退	0	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	0	2 (16.7)
四肢不快感	0	1 (8.3)
筋骨格痛	0	1 (8.3)
筋肉痛	0	2 (16.7)
神経系障害	3 (27.3)	3 (25.0)
浮動性めまい	2 (18.2)	3 (25.0)
味覚異常	0	1 (8.3)
頭部不快感	0	1 (8.3)
頭痛	1 (9.1)	3 (25.0)
錯感覚	0	1 (8.3)
精神障害	1 (9.1)	3 (25.0)
不眠症	1 (9.1)	3 (25.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (9.1)	0
胸膜炎	1 (9.1)	0

表 2.7.6.5-18　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	エルトロンボパグ群 (N=11) n (%)	アバトロンボパグ群 (N=12) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (9.1)	0
ざ瘡	1 (9.1)	0

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. 16.0
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.3

表 2.7.6.5-19　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 (N=17) 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	12 (70.6)
耳および迷路障害	1 (5.9)
耳痛	1 (5.9)
眼障害	3 (17.6)
眼の異常感	1 (5.9)
眼刺激	1 (5.9)
眼そう痒症	1 (5.9)
眼部腫脹	1 (5.9)
胃腸障害	8 (47.1)
腹部不快感	1 (5.9)
上腹部痛	1 (5.9)
下痢	1 (5.9)
胃食道逆流性疾患	1 (5.9)
舌痛	1 (5.9)
痔核	1 (5.9)
悪心	3 (17.6)
舌腫脹	1 (5.9)
嘔吐	1 (5.9)
肝胆道系障害	1 (5.9)
門脈血栓症	1 (5.9)
感染症および寄生虫症	1 (5.9)
化膿性血栓静脈炎	1 (5.9)
臨床検査	3 (17.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (11.8)
血小板数増加	1 (5.9)
代謝および栄養障害	1 (5.9)
食欲減退	1 (5.9)
筋骨格系および結合組織障害	3 (17.6)
関節痛	1 (5.9)
四肢不快感	1 (5.9)
筋骨格痛	1 (5.9)
筋肉痛	2 (11.8)
四肢痛	1 (5.9)
神経系障害	5 (29.4)
浮動性めまい	4 (23.5)
味覚異常	1 (5.9)
頭部不快感	1 (5.9)
頭痛	5 (29.4)
錯感覚	1 (5.9)
精神障害	3 (17.6)
不眠症	3 (17.6)
生殖系および乳房障害	1 (5.9)
乳頭痛	1 (5.9)

表 2.7.6.5-19　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）（続き）

MedDRA 器官別大分類／基本語	アバトロンボパグ群 (N=17) n (%)
皮膚および皮下組織障害	2 (11.8)
脱毛症	1 (5.9)
そう痒症	1 (5.9)
そう痒性皮疹	1 (5.9)

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. 16.0
Source: Study 305 CSR Table 14.3.2.7