

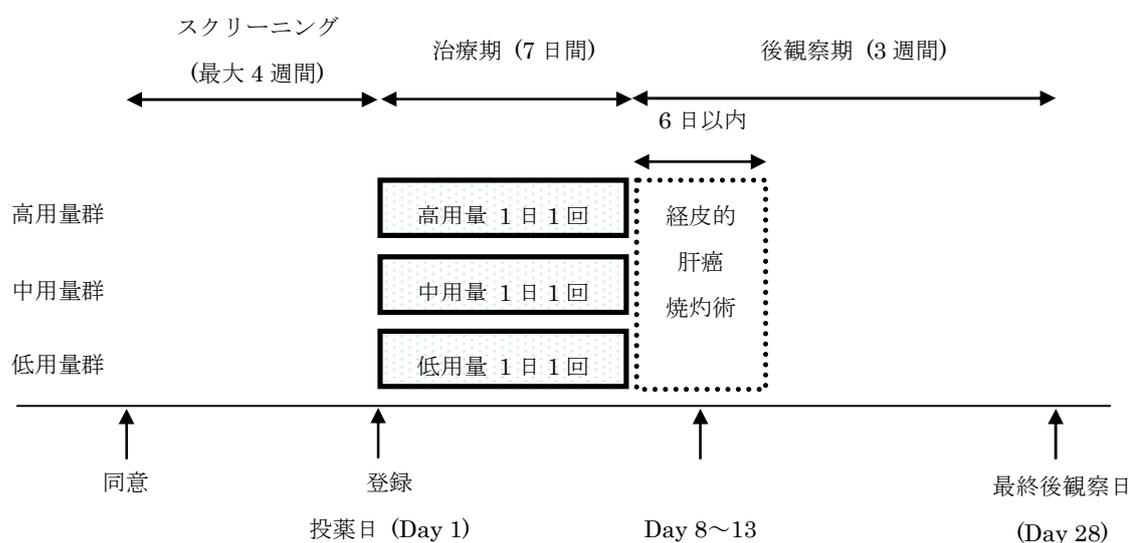
2. 概要

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
治験の標題：S-888711 の慢性肝疾患による血小板減少患者を対象とした第2相臨床試験 －経皮的肝癌焼灼術施行予定患者での検討－		
治験責任医師名： ██████████ ████████ 他 計 27 名		
治験実施医療機関： ██████████ 他 計 27 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：11 ヶ月 2011 年 1 月 █ 日 (最初の患者の投与開始日) 2011 年 11 月 █ 日 (最終患者の観察終了日)	開発のフェーズ：第2相臨床試験	
<p>目的：多施設共同無作為化非盲検並行群間比較により，慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の有効性，安全性及び薬物動態を確認し，本剤の至適用量を探索する。</p> <p>1. 主目的 S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の各用量の血小板数の推移をもとに，本剤の至適用量を探索する。</p> <p>2. 副次目的 1) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の安全性を検討する。 2) S-888711 を 7 日間反復経口投与した時の薬物動態を確認する。</p>		
<p>治験方法：</p> <p>経皮的肝癌焼灼術を予定している慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に，S-888711 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2 mg のいずれかを 1 日 1 回 7 日間反復経口投与する計画とした。なお，投与開始 5, 6, 7 日目 (Day 5, 6, 7) は，当日測定した血小板数を確認後投与することとし，血小板数が投与開始前と比較して 2 万/μL 以上増加し，かつ 5 万/μL 以上となる場合は治験薬の投与を中止した。</p> <p>1 用量群あたりの目標症例数は 12 例とし，本治験の開始時には，0.25, 0.5, 及び 1 mg の 3 用量群を設定した。各用量群 6 例程度の成績が得られた時点で中間検討を行い，各用量群の有効性及び安全性に基づいて用量群の見直しを行った。中間検討の結果，開始時用量群の 0.25, 0.5, 及び 1 mg 群は，安全性に問題は認められなかったが，有効性も認められなかったため，開始時用量群の症例集積は中止し，新たな用量群として 1.5 及び 2 mg 群を設定した。</p> <p>新たに設定した 1.5 及び 2 mg 群でも中間検討を行った。1.5 mg 群は，6 例が集積された段階</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

で、主要評価項目の Day 8 の有効例は 0 例であることが確認されたため、有効性が不十分と判断し、症例集積を中止した。2 mg 群は、主要評価項目である Day 8 の有効例が数例認められ、安全性にも問題ないことが確認されたため、12 例まで集積した。

以上の通り、本治験では、開始時の 3 用量 (0.25, 0.5, 及び 1 mg) と、新たな 2 用量 (1.5 及び 2 mg) の計 5 用量を検討した。



患者数：

目標症例数：各用量群 12 例 (最大症例数は計 54 例)

登録例数：35 例

解析対象例数：34 例

有効性解析対象例数：Full Analysis Set (FAS) 34 例 (0.25 mg 群 5 例, 0.5 mg 群 6 例, 1 mg 群 5 例, 1.5 mg 群 6 例, 2 mg 群 12 例),

Per Protocol Set (PPS) 28 例 (0.25 mg 群 4 例, 0.5 mg 群 5 例, 1 mg 群 4 例, 1.5 mg 群 6 例, 2 mg 群 9 例)

安全性解析対象例数：34 例 (0.25 mg 群 5 例, 0.5 mg 群 6 例, 1 mg 群 5 例, 1.5 mg 群 6 例, 2 mg 群 12 例)

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	

診断及び主要な組み入れ基準：

1. 選択基準

- 1) 年齢：20歳以上 (同意取得時)
- 2) 本人から文書にて同意取得が可能な患者
- 3) B型又はC型肝炎ウイルスによる慢性肝疾患の合併又は既往がある患者
- 4) 原発性肝癌に対し、経皮的肝癌焼灼術を予定している患者
- 5) スクリーニング時の血小板数が、5万/ μ L未満の患者
- 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0~1 の患者
- 7) 投与開始5日目から14日目までの間、入院が可能な患者
- 8) 登録以降、後観察終了時まで避妊が可能な患者

2. 除外基準

- 1) 脾臓摘出術を受けた患者
- 2) 以下のいずれかの疾患を合併している患者
 - ・ 造血器腫瘍
 - ・ 再生不良性貧血
 - ・ 骨髄異形成症候群
 - ・ 骨髄線維症
 - ・ 先天性血小板減少症
 - ・ 薬剤性血小板減少症
 - ・ ウイルス性肝疾患以外の治療を要する全身感染症
 - ・ 免疫性血小板減少症
- 3) 肝移植を受けた患者
- 4) スクリーニング時の検査で、以下のいずれかに該当する患者
 - ・ 肝障害の程度が、Child-Pugh 分類の C
 - ・ 薬剤コントロールが不可能な肝性脳症を有する
 - ・ 薬剤コントロールが不可能な腹水を有する
 - ・ プロトロンビン活性が 50%未満
 - ・ ビリルビン値が 3 mg/dL を超える
- 5) 原発性肝癌以外の悪性腫瘍を合併している患者、又は5年以内に原発性肝癌以外の悪性腫瘍の既往がある患者
- 6) 原発性肝癌の肝外病変を有する患者

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>7) 血栓症 (脳梗塞, 心筋梗塞, 狭心症, 肺血栓塞栓症, 深部静脈血栓症, 播種性血管内凝固症候群等) の合併又は既往がある患者</p> <p>8) 登録前 28 日以内の画像検査で門脈血栓症を合併していることが判明した患者又は門脈血栓症の既往のある患者</p> <p>9) 以下のいずれかの疾患の合併又は既往がある患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 先天性血栓性疾患 [アンチトロンビン欠損症, プロテイン C 欠損症, プロテイン S 欠損症, 凝固因子の遺伝子 (Factor V Leiden) 変異等] ・ 後天的血栓性疾患 (抗リン脂質抗体症候群, 発作性夜間血色素尿症, 高ホモシステイン血症, 第 VIII 因子増加症等) ・ バッド・キアリ症候群 <p>10) 登録前 28 日以内の超音波ドプラにて, 門脈血流方向が遠肝性であること又は門脈血流のうっ滞が判明した患者</p> <p>11) 登録前 7 日以降も抗血栓薬の継続投与が必要な患者</p> <p>12) 登録前 6 ヶ月以内の上部消化管内視鏡検査で, 出血又は治療を要する胃食道静脈瘤を合併していることが判明し, 治療がなされていない患者</p> <p>13) 出血のリスクを有する疾患 (血液凝固因子欠乏症, von Willebrand Factor 欠乏症等) の合併又は既往のある患者</p> <p>14) スクリーニング時に World Health Organization (WHO) Bleeding scale の Grade 2 以上の出血が認められる患者</p> <p>15) 登録前 90 日以内に, 抗癌剤 (肝動脈化学塞栓術及びリピオドリゼーションによる使用は除く), インターフェロン製剤のいずれかを投与された, 又は放射線療法, 開胸術, 開腹術, 部分的脾動脈塞栓術, 肝切除術, リピオドリゼーションを除く肝動注化学療法 (TAI) のいずれかを受けた患者</p> <p>16) 登録前 14 日以内に, 肝癌に対して経皮的肝癌焼灼術, 経皮的エタノール注入療法, 肝動脈化学塞栓術 (TACE), 抗癌剤のリピオドリゼーション (Lip-TAI), マーキング目的のリピオドール注入を除く肝動脈塞栓術 (TAE) のいずれかを受けた患者</p> <p>17) 登録前 14 日以内に, 血液製剤 (赤血球製剤は除く) を投与された患者</p> <p>18) 過去に Thrombopoietin (TPO) 受容体アゴニストを投与されたことがある患者</p> <p>19) 妊婦あるいは妊娠している可能性がある患者, 又は授乳中の患者</p> <p>20) 登録前 90 日以内に, 他の治験薬を投与された患者</p> <p>21) その他, 治験責任 (分担) 医師が本治験の対象として不適格と判断した患者</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
被験薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 1. 被験薬 (S-888711) S-888711 0.25 mg 錠 2. 用量 0.25 mg 群： S-888711 0.25 mg 錠を 1 回 1 錠 0.5 mg 群： S-888711 0.25 mg 錠を 1 回 2 錠 1.0 mg 群： S-888711 0.25 mg 錠を 1 回 4 錠 1.5 mg 群： S-888711 0.25 mg 錠を 1 回 6 錠 2.0 mg 群： S-888711 0.25 mg 錠を 1 回 8 錠 3. 投与方法 S-888711 0.25 mg 錠を 1 日 1 回経口投与 4. ロット番号 (製造番号) S-888711 0.25 mg 錠： XXXXXXXXXX		
治療期間： 治験薬投与期間：7 日間		
対照薬, 用量及び投与方法, ロット番号： 該当せず		
評価基準： 1. 評価項目 主要評価項目 投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が, 投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加, かつ 5 万/ μ L 以上となる患者の割合 副次評価項目 1) 血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (単位) 2) 治験期間中の血小板数が投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加, かつ 5 万/ μ L 以上となる患者の割合 3) 血小板数 4) 出血に関連する有害事象の発現頻度 5) 血栓に関連する有害事象の発現頻度 6) 有害事象及び副作用の発現頻度		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>7) 血漿中薬物濃度</p> <p>2. 有効性の評価</p> <p>投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が、投与開始前より 2 万/μL 以上増加、かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合を主要評価項目とした。なお、この主要評価項目は、投与開始前及び投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数の測定結果を用いて、治験依頼者が算出した。</p> <p>また、以下の項目を副次評価項目とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 血小板輸血した患者の割合とその回数及び用量 (単位) 2) 治験期間中の血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加、かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合 3) 血小板数 4) 血漿中薬物濃度 <p>3. 安全性の評価</p> <p>治療期から後観察期を含む計 28 日間の有害事象発現の有無を調査した。有害事象は、種類、重篤度、重症度、転帰等を調査し、治験薬との因果関係を評価した。また、臨床検査、バイタルサイン、心電図を測定し、その値の異常変動の有無を評価した。</p> <p>以下の項目を副次評価項目とした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 有害事象及び副作用の発現頻度 2) 出血に関連する有害事象の発現頻度 3) 血栓に関連する有害事象の発現頻度 		
<p>統計手法：</p> <p>1. 有効性</p> <p>有効性の主要な解析対象集団は「最大の解析対象集団 (FAS)」とし、主要評価項目の感度分析に「治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS)」を用いた。</p> <p>1) 主要評価項目の解析</p> <p>投与開始 8 日目 (Day 8) の血小板数が、投与開始前より 2 万/μL 以上増加、かつ 5 万/μL 以上となる患者の割合を主要評価項目として、S-888711 の有効性について検討した。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>用量群ごとに上記基準を満たした例数を計数し、解析対象例数に占める割合を算出した。 また、肝障害の程度 (Child-Pugh 分類 A 又は B) 別及びベースラインの血小板数別 (2 万未満, 2 万以上 3 万未満, 3 万以上 4 万未満, 4 万以上 5 万未満) に同様の解析を行った。</p> <p>2) 副次評価項目の解析</p> <p>A) 血小板輸血した患者の例数, 割合, その回数及び用量 (単位) を用量群ごとに要約した。 B) 治験期間中の血小板数が, 投与開始前より 2 万/μL 以上増加, かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合を算出した。 C) 血小板数 各観測時点での血小板数と投与開始前の血小板からの変化量及び変化率, 血小板数の推移図, 最大血小板数及び最大値を示した観測時点について要約した。</p> <p>2. 薬物動態</p> <p>7 日間の反復投与を完了した被験者における血漿中薬物濃度データについて, 用量群ごと, 観測時点ごとに算術平均, 標準偏差, 変動係数 (CV%), 幾何平均, 幾何平均の変動係数 (GeoCV%), 最小値, 中央値及び最大値を算出した。また, モデルに依存しない方法により以下の薬物動態パラメータを算出した。</p> <p>C_{max} (ng/mL) : 最高血漿中薬物濃度 T_{max} (hr) : 最高血漿中薬物濃度到達時間 $AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL) : 投与間隔時間 (24 時間) あたりの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 $t_{1/2z}$ (hr) : 消失相半減期 CL/F (L/hr) : 見かけの全身クリアランス, $CL/F = \text{投与量}/AUC_{0-\tau}$ から算出</p> <p>3. 安全性</p> <p>報告された有害事象は, MedDRA (Ver.14.0) を用いて読み替え, 器官別大分類 (System Organ Class) 別及び基本語 (Preferred Term) 別に集計した。</p> <p>1) 有害事象及び副作用の発現率</p> <p>A) 用量群ごとに, 有害事象及び副作用の発現例数と発現件数を集計し, 発現率とその 95%信頼区間を算出した。発現率は解析対象例数に対する発現例数の割合とし, 発現率の信頼区間は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>B) 用量群ごとに、有害事象及び副作用の器官別大分類別、及び基本語別に、発現例数と発現件数を計数し、発現率を算出した。また、有害事象の器官別大分類別及び基本語別に、重症度、転帰、発現時期、治験薬との因果関係の各カテゴリーの発現例数を計数し、発現率を算出した。副作用についても同様の集計を行った（ただし、治験薬との因果関係別の集計を除く）。</p> <p>C) 血栓に関連する有害事象及び出血に関連する有害事象について、器官別大分類別及び基本語別に発現例数を計数し、発現率を算出した。</p> <p>2) 臨床検査、バイタルサイン（血圧・脈拍数） 用量群別観測時点別に要約統計量を算出した。また、投与開始前からの変化量を求め、同様の解析を行った。</p> <p>3) 心電図 心電図（12誘導心電図）については、異常の有無について、観測時点別に、各カテゴリーの症例頻度と解析対象例数に占める割合を求めた。</p> <p>4) 門脈血栓及び門脈血流 A) 門脈血栓が発現した患者の例数とその割合を算出した。 B) 経皮的肝癌焼灼術後の門脈血流方向（遠肝性、求肝性、うっ滞）について、各カテゴリーの症例頻度を計数した。また、遠肝性と求肝性については、術後の門脈血流速の要約統計量を算出した。</p>		
<p>要約－結論</p> <p>有効性の要約：</p> <p>1) 主要評価項目である、Day 8の血小板数が、投与開始前より2万/μL以上増加かつ5万/μL以上となる患者（有効例）の割合は、FASでは、1.5 mg以下の用量群で0%、2 mg群で33.3%（4/12例）であり、2 mg群でのみ有効例が認められた。PPSでも同様の傾向を示した。</p> <p>2) 血小板輸血した患者の割合は、0.25 mg群80.0%（4/5例）、0.5 mg群50.0%（3/6例）、1 mg群60.0%（3/5例）、1.5 mg群33.3%（2/6例）、2 mg群16.7%（2/12例）であり、用量増加に伴い血小板輸血した患者の割合は低くなる傾向が認められた。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>3) 治験期間中のいずれかの時点で、少なくとも1回は有効例となった患者の割合は、全データを用いた場合では、0.25 mg 群 60.0% (3/5 例)、0.5 mg 群 0% (0/6 例)、1 mg 群 20.0% (1/5 例)、1.5 mg 群 66.7% (4/6 例)、2 mg 群 83.3% (10/12 例) であった。血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合では、1 mg 以下の用量群では有効例はみられず、1.5 mg 群 50.0% (3/6 例) 及び 2 mg 群 75.0% (9/12 例) であり、1.5 mg 以上の用量群で用量増加に伴い有効例の割合が高くなった。</p> <p>4) 1.5 mg 群及び 2 mg 群では、全データを用いた場合及び血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合の両方で、血小板数の経時的な増加が認められた。特に 2 mg 群では、血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合、Day 5 から明確な増加がみられ始め Day 14 で最大となった。血小板輸血後に観測された血小板数を除いた場合の血小板数の最大値 (平均) は、1.5 mg 群で $5.83 \times 10^4 / \mu\text{L}$、2 mg 群で $7.35 \times 10^4 / \mu\text{L}$、最大値を示した観測時点 (平均) は、1.5 mg 群で 10.0 日目、2 mg 群で 12.1 日目であった。</p> <p>5) 血小板数増加による治験薬投与中止基準 (血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加かつ 5 万/μL 以上) を満たした患者は、2 mg 群に 3 例みられ、このうち 2 例が 5 日間投与、1 例が 6 日間投与であった。このうち 5 日間投与の 2 例は、Day 8 の有効例であった。投与を中止した 3 例の血小板数の最大値は、当該投与群での 7 日間投与の血小板数の最大値を超えるものではなかった。</p> <p>6) 0.25~2 mg の用量範囲で、S-888711 の C_{\max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の幾何平均値 (%変動係数) は、それぞれ 14.3~115 ng/mL (20.6%~53.2%)、266.6~2146 ng-hr/mL (23.6%~52.1%) であり、用量範囲で用量に比例して増大した。$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は、用量に依存せずほぼ一定であった。</p>		
<p>安全性の要約：</p> <p>1) 安全性解析対象集団 34 例中 33 例 (97.1%) に 266 件の有害事象が発現した。各投与群での有害事象は、0.25 mg 群で 5 例中 5 例 (100%) に 41 件、0.5 mg 群で 6 例中 6 例 (100%) に 41 件、1 mg 群で 5 例中 5 例 (100%) に 25 件、1.5 mg 群で 6 例中 6 例 (100%) に 63 件、2 mg 群で 12 例中 11 例 (91.7%) に 96 件であり、用量の増加により発現率が上昇する傾向は認められなかった。本治験の対象が肝臓を有する慢性肝疾患患者であること及び治験中に経皮的肝臓焼灼術を実施するデザインとなっていることから、中等度以上の有害事象を発現した患者が多くみられたが、用量依存的に有害事象の重症度が上がる傾向は認められず、多くの有害事象は回復又は軽快した。</p> <p>2) 重篤な有害事象は 0.5 mg 及び 2 mg 群に各 1 例認められ、このうちの 0.5 mg 群の 1 例は死亡</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>例であった。0.5 mg 群で認められた重篤な有害事象は処置合併症及び胸腔内出血 (患者 ID : ████████), 2 mg 群で発現した重篤な有害事象は肝梗塞及び術後発熱 (患者 ID : ████████) であり, いずれも経皮的肝癌焼灼術手技によるものとして治験薬との因果関係はなしと判断された。治験薬の投与中止の原因と考えられた有害事象はなかった。</p> <p>3) 重要な有害事象 (高度の有害事象) は, 0.25 mg 群で 5 例中 4 例 (80.0%) に 6 件, 0.5 mg 群で 6 例中 4 例 (66.7%) に 9 件, 1 mg 群で 5 例中 3 例 (60.0%) に 5 件, 1.5 mg 群で 6 例中 2 例 (33.3%) に 4 件, 2 mg 群で 12 例中 5 例 (41.7%) に 9 件発現した。このうち, 全体の 5%以上に発現した重要な有害事象は, AST 増加, 血圧上昇, 処置による高血圧, ALT 増加, 白血球数減少, 及び高血圧であり, ほとんどが経皮的肝癌焼灼術による検査値の変動として治験薬との因果関係はなしと判断された。</p> <p>4) 全体で 10%以上発現した有害事象は, 発熱, AST 増加, フィブリン D ダイマー増加, 穿刺部位疼痛, ALT 増加, 血圧上昇, 悪心, 酸素飽和度低下, 下痢, 処置による高血圧, 腹痛, 倦怠感, 筋骨格痛, 血中乳酸脱水素酵素増加, フィブリン分解産物増加, 腹水, 及び白血球数減少であった。</p> <p>5) 血栓に関連する有害事象に関しては, 血液凝固に起因する血栓として評価すべき事象は認められなかった。</p> <p>6) 出血に関連する有害事象は, 全体で 13 例 (38.2%) に 17 件であり, 全用量群で発現が認められた。しかし, 用量依存的な発現率の上昇は認められなかった。</p> <p>7) 副作用は, 0.25 mg 群で 5 例中 2 例 (40.0%) に 3 件, 0.5 mg 群で 6 例中 1 例 (16.7%) に 1 件, 1 mg 群で 5 例中 0 例 (0%), 1.5 mg 群で 6 例中 2 例 (33.3%) に 3 件, 2 mg 群で 12 例中 0 例 (0%) であり, 用量の増加により発現頻度が上昇する傾向は認められなかった。発現した副作用は, 倦怠感, ALT 増加, AST 増加, 血中フィブリノゲン減少, 血中カリウム増加, 白血球数減少, 及び発疹が各 1 例であり, すべて回復又は軽快した。</p> <p>8) 臨床検査は, 経皮的肝癌焼灼術の影響による変動以外に臨床的に重要な所見は認められなかった。</p> <p>9) バイタルサイン及び心電図には臨床的に重要な所見は認められなかった。</p>		
<p>結論：</p> <p>1) 血小板減少を有する慢性肝疾患患者への経皮的肝癌焼灼術の前処置として S-888711 の 1 日 1 回 7 日間投与した時, 0.25~2 mg の用量範囲では, 用量増加に伴い必要な血小板数増加を示す有効例の割合は高くなる傾向が認められた。</p>		

治験依頼者名： 塩野義製薬株式会社	各治験の要約表	(審査当局使用欄)
商品名： 未定	申請資料中の該当箇所 分冊番号：	
有効成分名：	ページ：	
<p>2) 0.25～2 mg の用量範囲で S-888711 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は用量に比例して増大し、$t_{1/2,z}$ 及び CL/F は用量に依存せずほぼ一定であった。</p> <p>3) 有害事象及び副作用の発現率や高度の有害事象の発現率が用量依存的に上昇する傾向は認められず、慢性肝疾患による血小板減少患者での 2 mg までの安全性に大きな問題はないことが確認された。</p>		
<p>報告書作成日：2012年6月11日，2012年11月7日 (付録 16.2.4 修正)</p>		