

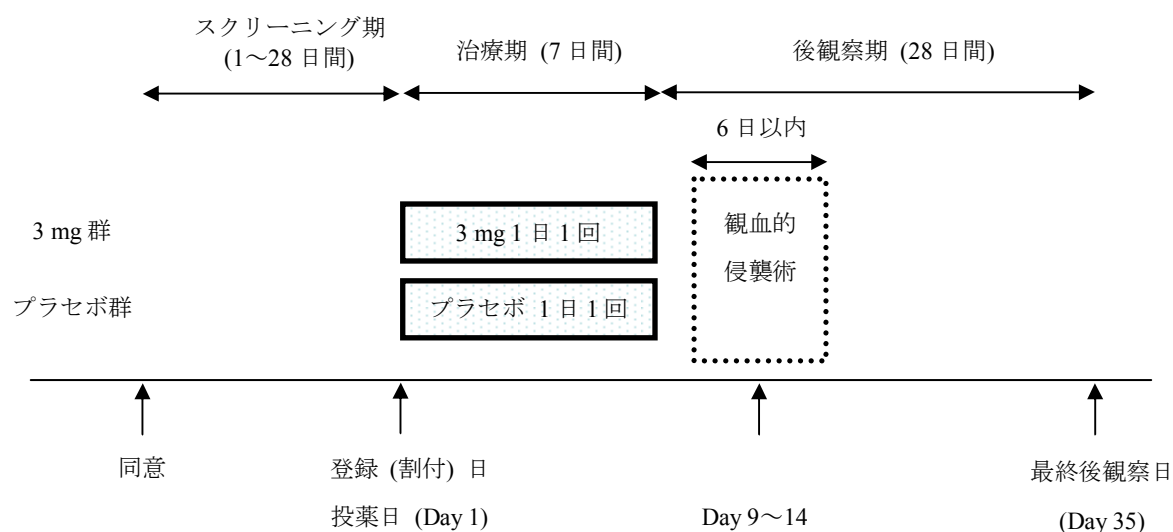
2. 概要

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： S-888711	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 3 相臨床試験 －観血的侵襲術施行予定患者での検討－		
治験責任医師名： ██ 他 計 81 名		
治験実施医療機関： ██ 他 計 81 医療機関		
公表文献：なし		
治験期間：8 ヶ月 2013 年 10 月 █ 日 (最初の患者の投与開始日) 2014 年 5 月 █ 日 (最終患者の観察終了日)	開発のフェーズ：第 3 相臨床試験	
目的： 1. 主要目的 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、観血的侵襲術の前処置として S-888711 3 mg を投与した時のプラセボに対する優越性を、観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率を指標として検証する。 2. 副次目的 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象に、観血的侵襲術の前処置として S-888711 3 mg を投与した時の有効性、安全性、及び薬物動態を以下の項目に基づきプラセボと比較検討する。 <ul style="list-style-type: none">● 治験期間中の血小板輸血回避率● 血小板数が投与開始前より 2 万/μL 以上増加し、かつ 5 万/μL 以上となった患者の割合● 血小板数がそれぞれ 5 万/μL 以上、レスポonder 基準、及び 7 万/μL 以上を維持した期間 (血小板数増加の維持期間)● 血小板数の推移● 有害事象及び副作用● 出血に関連する有害事象● 血栓に関連する有害事象● 門脈血栓の有無、門脈血流● 臨床検査、バイタルサイン、心電図● 血漿中 S-888711 濃度		
治験方法： 慢性肝疾患による血小板減少患者を対象として、多施設共同のプラセボ対照無作為化二重盲		

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： S-888711	ページ：	

検で実施した。

本治験は、1～28日間のスクリーニング期、7日間の治療期、及び28日間の後観察期で構成される。同意取得後、スクリーニング期に適格であることが確認された患者は、本治験に登録され、S-888711の1日1回3mg投与(3mg群)又はプラセボ1日1回投与(プラセボ群)のいずれかの投与群に、確率的最小化法により1:1の比率で割付けられた(登録日)。割付け結果に基づき治験薬の投与を開始した(Day 1)。治験薬投与期間は、7日間とした(治療期)。治験薬の投与終了後、定められた診察及び検査を実施した(後観察期)。観血的侵襲術はDay 9～14の間に実施することとし、血小板輸血の必要性判断は、Day 8以降かつ観血的侵襲術の実施直前(観血的侵襲術実施日の2日前～実施日)に行った。



患者数：

目標症例数：90例 (1群45例)

登録・割付症例数：97例

解析対象例数：96例 (3mg群48例, プラセボ群48例)

有効性解析対象例数：FAS 96例 (3mg群48例, プラセボ群48例)

PPS 90例 (3mg群46例, プラセボ群44例)

安全性解析対象例数：96例 (3mg群48例, プラセボ群48例)

診断及び組み入れ基準：

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： S-888711	ページ：	

1. 選択基準

- 1) 本治験について理解し、本治験の規定事項等を遵守する能力があり、スクリーニング前に文書同意が得られる患者
- 2) 同意取得時に 20 歳以上の男性又は女性患者
- 3) 慢性肝疾患による血小板減少患者
- 4) スクリーニング時の血小板数が 5 万/ μ L 未満の患者
- 5) 下記条件を満たす観血的侵襲術を予定している患者
 - 投与開始 9 日目から 14 日目の間に完了する術式であること
 - 下記のいずれにも該当しない術式であること
 - － 開腹，開胸，開頭，又は開心を伴う手術
 - － 臓器切除又は部分切除を伴う手術（ただし，組織の切除に準ずる術式は除く）
- 6) Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の Performance Status が Grade 0 又は 1 の患者
- 7) 侵襲術前日から投与開始 14 日目までの間，入院が可能な患者
- 8) 男性は，無精子症であるか，そうでない場合には，登録から後観察終了までの間，適切な避妊法（殺精子剤とコンドームの併用など）で避妊することに合意できる患者
- 9) 女性は，登録から後観察終了までの間，バリア法（コンドーム，ペッサリー，子宮頸管キャップなど）と殺精子剤との併用による避妊又は有効性の高い避妊法（避妊インプラント，注射避妊薬，混合型経口避妊薬，子宮内避妊器具，パートナーが精管切除済など）により避妊することに合意できる患者（閉経後である又は外科的手術により不妊であることが確認できる患者を除く）

2. 除外基準

- 1) 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（慢性型特発性血小板減少性紫斑病）

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： S-888711	ページ：	
<p>2) 本治験の治療対象部位以外に、以下のいずれかの悪性腫瘍を合併している患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 皮膚癌 (メラノーマを除く)、粘膜内癌、及び上皮内癌に相当しない悪性腫瘍 ● リンパ節転移、遠隔転移、又は近隣臓器への浸潤を認める悪性腫瘍 ● 治験期間中に治療を要する悪性腫瘍 <p>3) 脾臓摘出術を受けた患者</p> <p>4) 肝移植を受けた患者</p> <p>5) 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</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p>6) 門脈腫瘍栓を有する患者</p> <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) 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"> ● 先天的血栓性疾患 [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>9) 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>10) 登録前 28 日以内の超音波ドプラにて、門脈血流方向が求肝性でないことが判明した患者</p> <p>11) 登録前 14 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 180 日以内の上部消化管内視鏡検査で、出血しているか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 (ただし、本治験で胃食道静脈瘤治療を対象術式とする場合は除く)</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、下記のいずれかを投与又は実施された患者</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： S-888711	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> ● 抗癌剤 (肝動脈化学塞栓術及びリポ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 ● 放射線療法 ● 瀉血 <p>16) 登録前 90 日以内に、以下の観血的侵襲術を実施された患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 開胸，開腹，開頭，又は開心を伴う手術 ● 臓器切除又は部分切除を伴う手術 ● 部分的脾動脈塞栓術 <p>17) 登録前 14 日以内に、何らかの観血的侵襲術を実施された患者 (ただし、胃食道静脈瘤の治療は除く)</p> <p>18) 登録前 14 日以内に、血液製剤 (赤血球及びアルブミン製剤は除く) を投与された患者</p> <p>19) 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>20) 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>21) 登録前 90 日以内に、他の治験薬が投与された患者</p> <p>22) 治験責任 (分担) 医師により、本治験に不相当と判断された患者</p>		
被験薬，用量及び投与方法，ロット番号： <p>1. 被験薬 (S-888711) S-888711 の 3 mg 錠</p> <p>2. 用量 S-888711 の 3 mg 錠 1 錠</p> <p>3. 投与方法 1 日 1 回経口投与</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-888711 の 3 mg 錠： XXXXXXXXXX</p>		
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： <p>1. 対照薬 (プラセボ) S-888711 のプラセボ錠</p> <p>2. 用量</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： S-888711	ページ：	
<p>プラセボ群：S-888711 のプラセボ錠 1 錠</p> <p>3. 投与方法 1 日 1 回経口投与</p> <p>4. ロット番号 (製造番号) S-888711 のプラセボ錠： XXXXXXXXXX</p>		
<p>評価基準：</p> <p>1. 有効性の評価</p> <p>有効性に関する評価は、血小板輸血の結果及び血小板数の測定結果を用いて、以下の項目で実施した。</p> <p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> 治験期間中の血小板輸血回避率、実施回数及び用量 レスポonder (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 血小板数がそれぞれ 5 万/μL 以上、レスポonder 基準、及び 7 万/μL 以上を維持した期間 (血小板数増加の維持期間) 血小板数の推移 <p>2. 薬物動態の評価 血漿中薬物濃度</p> <p>3. 安全性の評価</p> <p>同意取得後から後観察終了時 (又は観察・検査中止時) までに発現した有害事象を調査した。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 (血圧・脈拍数)、心電図を測定し、それらの値の異常が、臨床的に重要なものか否かを判断し、臨床的に重要と判断したものを有害事象として記録した。更に、門脈血栓の有無、門脈血流も確認した。</p> <p>有害事象及び副作用は、以下の項目で評価した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 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： S-888711	ページ：	
<ul style="list-style-type: none"> • 出血に関連する有害事象の発現頻度 • 血栓に関連する有害事象の発現頻度 		
統計手法： 1. 有効性 有効性の解析対象集団は「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。 1) 主要評価項目の解析 A) 観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率 主解析として、投与群ごとに、初回の観血的侵襲術実施前に血小板輸血をしなかった患者の割合 (回避率) を求め、割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、S-888711 の 3 mg 群とプラセボ群とを比較した。 また、副次解析として、割付け因子である観血的侵襲術の分類及びスクリーニング期の血小板数のそれぞれについて、各カテゴリーの血小板輸血回避率を投与群ごとに求めた。 実際に行った観血的侵襲術の分類・種類、ベースラインの血小板数、肝障害の程度のそれぞれについて、投与群ごとに、各カテゴリーでの血小板輸血回避率を求め、プラセボ群に対する S-888711 の 3 mg 群の相対リスクとその 95%信頼区間を算出した。また、Breslow-Day 検定を用いて各項目と投与群の交互作用を検定した。 2) 副次評価項目の解析 A) 治験期間中の血小板輸血回避率、実施回数及び用量 治験期間中に血小板輸血を実施しなかった患者数とその割合 (回避率) を求め、割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、3 mg 群とプラセボ群とを比較した。 治験期間中に血小板輸血を実施した患者を対象に、血小板輸血の実施回数及び用量 (単位) の要約統計量を算出した。 B) レスポンダーの割合 血小板輸血後のデータを除き、治験期間中に少なくとも 1 回はレスポンダーの基準を満たした患者数とその割合を求めた。また、割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定により 3 mg 群とプラセボ群とを比較した。更に、観測時点ごとに、レスポンダーの例数とその割合を求めた。 また、血小板輸血後のデータを除かずに (初回の血小板輸血後は、血小板数がレスポン		

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： S-888711	ページ：	

ダーの基準を満たしていたとしてもノンレスポonderとして扱った), 観測時点ごとに, レスポonderの例数とその割合を求めた. また, 各観測時点において割付け因子を調整因子とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて, 3 mg 群とプラセボ群とを比較した.

C) 血小板数増加の維持期間
血小板輸血実施の有無別に, 各投与群の血小板数が 5 万/ μ L 以上, 7 万/ μ L 以上, 又はレスポonder基準 (投与開始前より 2 万/ μ L 以上増加かつ 5 万/ μ L 以上) を維持した日数について要約統計量を算出した. また, この維持期間を応答変数とし, 投与群と血小板輸血実施の有無別の組合せによる群を説明変数, 観血的侵襲術の分類, ベースライン血小板数, 血小板数の観察期間を共変量とする共分散分析を行い, 血小板輸血不実施例における 3 mg 群とプラセボ群, 並びに血小板輸血不実施例における 3 mg 群と血小板輸血実施例におけるプラセボ群とを比較した.

D) 血小板数の推移
観測時点ごとに, 血小板数とベースラインからの変化量について, 要約統計量を算出した. 血小板輸血実施例のみを対象に, 初回輸血直前の血小板数をベースラインとして, 初回輸血後 3 日間の血小板数について, ベースラインからの変化量の要約統計量を求めた. 投与群ごとに, 血小板数の中央値 (四分位範囲) の推移図を描いた. また, 血小板数のベースラインからの変化量について, 平均値 (標準偏差) の推移図を描いた. 各被験者の最大血小板数及び最大増加量について, 要約統計量を算出した. 血小板輸血不実施例のみを対象に, 患者ごとに血小板数が最大値を示した観測時点 (最大値観測時点) を求め, その要約統計量を算出した.

2. 薬物動態
血漿中薬物濃度データについて, 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, 個々の症例及び平均血漿中濃度時間推移をグラフ化した.

3. 安全性
報告された有害事象は, Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 17.0) 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. 治験薬の初回投与以降に発現した有害事象を治験薬投与下の有害事象 (TEAE: treatment-emergent adverse event) とし, 安全性の解析では TEAE を用いた.

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： S-888711	ページ：	

1) 有害事象及び副作用の発現率

- A) TEAE 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。
- B) TEAE 及び副作用の器官別大分類別、及び基本語別に、発現例数を計数し、発現率を算出した。また、TEAE の器官別大分類別及び基本語別に、重症度及び転帰の各カテゴリーの発現例数を計数し、発現率を算出した。重症度の各カテゴリー別では、発現件数も計数した。副作用についても同様の集計を行った。
- C) 観血的侵襲術施行例を対象として、初回の施術前に発現した有害事象と施術後に発現した有害事象をそれぞれ要約した。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。
- D) 血栓に関連する TEAE 及び出血に関連する TEAE 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。

2) 臨床検査、バイタルサイン (血圧・脈拍数)

観測時点別に、観測値及びベースラインからの変化量の要約統計量を算出した。

臨床検査については、Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Term (Version 4) に該当する一部の項目について、各観測時点別に Grade 2 以上に分類された患者の割合、及び治験中に少なくとも 1 回は Grade 2 以上に分類された患者の割合を求めた。

3) 心電図

心電図 (12 誘導心電図) の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。

4) 門脈血栓及び門脈血流方向

- A) 門脈血栓の画像診断実施例を対象として、観測時点別に、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) 超音波ドプラ実施例を対象として、観血的侵襲術後の門脈血流方向 (遠肝性、求肝性、うっ滞) について、観測時点別に、各カテゴリーの症例頻度を計数した。

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： S-888711	ページ：	

要約－結論

有効性の結果：

- 1) FAS を対象とした観血的侵襲術実施前の血小板輸血回避率は、3 mg 群 79.2% (38/48 例)、プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり、3 mg 群はプラセボ群より有意に高かった ($P < 0.0001$).
- 2) 治験期間中の血小板輸血回避率は、3 mg 群 79.2% (38/48 例)、プラセボ群 12.5% (6/48 例) であり、3 mg 群はプラセボ群より有意に高かった ($P < 0.0001$).
- 3) 治験期間中のレスポonderの割合は、3 mg 群 77.1% (37/48 例)、プラセボ群 6.3% (3/48 例) であり、3 mg 群はプラセボ群より有意に高かった ($P < 0.0001$). レスポonderの割合が 50%を超えた観測時点は 3 mg 群では Day 10~17 であり、レスポonderの割合が最も高かった観測時点は、Day 14 であった. プラセボ群では、レスポonderの割合が 50%を超えた観測時点はなかった. なお、Day 7~21 でのレスポonderの割合は、いずれの時点もプラセボ群と比較して 3 mg 群で有意に高かった.
- 4) 血小板数が 5 万/ μ L 以上を維持した日数 (調整平均値) は、血小板輸血をしなかった S-888711 の 3 mg 群で 21.09 日であり、血小板輸血をしたプラセボ群の 6.05 日と比較して有意に長かった ($P < 0.0001$). 7 万/ μ L 以上を維持した日数は、血小板輸血をしなかった S-888711 の 3 mg 群で 8.17 日であり、血小板輸血をしたプラセボ群の 0.56 日と比較して有意に長かった ($P < 0.0001$). レスポonder基準を維持した日数は、血小板輸血をしなかった 3 mg 群で 12.39 日であり、血小板輸血をしたプラセボ群の 0.74 日と比較して有意に長かった ($P < 0.0001$).
- 5) 3 mg 群の血小板輸血不実施例での最大血小板数の平均 (最小-最大) は、9.02 (5.9-14.5) 万/ μ L、各患者の血小板数が最大値を示した観測時点 (最大値観測時点) の平均 (最短-最長) は、投与開始後 13.4 日 (6-28 日) であった. 血小板輸血実施例での各群の最大血小板数 (平均) は、3 mg 群 6.85 万/ μ L、プラセボ群 5.28 万/ μ L であった.
- 6) 血小板数増加による投与中止基準 (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) に合致したことにより投与を中止した 3 mg 群 8 例の血小板数の最大値は 14.0 万/ μ L であり、血小板数の過剰な増加はなかったと考えられた.
- 7) 主要評価項目に関するベースラインの血小板数別の部分集団解析では、血小板数が少ないカテゴリーほど術前の血小板輸血の回避率が低くなる傾向がみられた. しかし、3 mg 群及びプラセボ群のいずれも同様の傾向であり、スクリーニング時の血小板数 3.5 万/ μ L 未満の患者でも、3 mg 群の血小板輸血の回避率は 57.1% (4/7 例) と、半数以上の患者で

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： S-888711	ページ：	

有効性が認められた。また、実際に行った観血的侵襲術の分類・種類別及び肝障害の程度別の部分集団解析では、各カテゴリー間で明確な違いは認められなかった。

安全性の結果：

- 1) 安全性解析対象集団 96 例中 93 例 (96.9%) に 436 件の TEAE が発現した。各投与群での TEAE は、3 mg 群の 48 例中 45 例 (93.8%) に 203 件、プラセボ群の 48 例中 48 例 (100.0%) に 233 件であった。
- 2) 死亡例はなかった。重篤な TEAE は 3 mg 群に 1 例 (門脈血栓症) 及びプラセボ群に 4 例 (蕁麻疹, 喘息, 食道静脈瘤出血が各 1 例, 術後発熱及び胸水が 1 例) 認められた。3 mg 群の門脈血栓症以外は、いずれも、治験責任 (分担) 医師により治験薬との因果関係はなしと判断された。門脈血栓症は観血的侵襲術実施後に画像診断 (CT 又は MRI) で認められたものであり、治験責任 (分担) 医師により生命に関わるものではないと判断され、抗凝固剤による治療のみで回復した。また、この患者に血小板数の過剰な増加は認められなかった。
- 3) TEAE による治験薬の投与中止例はなかった。
- 4) 重要な TEAE (重篤な TEAE 以外で、重症度が高度な TEAE 又は治験薬の投与中止の原因と考えられた TEAE) は、3 mg 群及びプラセボ群のいずれも 41.7% (各 20/48 例) であった。このうち、プラセボ群より 3 mg 群で発現率が高かったものは、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加であり、3 mg 群のみに 3 例発現したが、いずれも治験責任 (分担) 医師により、観血的侵襲術の影響によるものであり、治験薬との関連はなしと判断された。
- 5) S-888711 の 3 mg 群で 10%以上に発現した TEAE は、術後発熱、処置による疼痛、処置による高血圧、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、処置による悪心、及び処置による嘔吐であった。3 mg 群で、プラセボ群より 10%以上発現率が高かった TEAE はなかった。
- 6) 血栓に関連する TEAE は、3 mg 群及びプラセボ群のいずれも 2.1% (各 1/48 例) であった。認められた事象は、門脈血栓症 (3 mg 群) 及び腸間膜静脈血栓症 (プラセボ群) であった。いずれの事象も、門脈血栓の有無を評価するため、観血的侵襲術実施後 3~10 日以内に行われた画像診断 (CT 又は MRI) によって認められたものであった。3 mg 群に発現した門脈血栓症は、高度かつ重篤であり、治験薬との因果関係はおそらく関連ありと判断された。この患者の最大血小板数は 7.9 万/ μ L、事象の発現直近の血小板数は 7.7 万/ μ L であり、血小板数の過剰な増加は認められなかった。

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： S-888711	ページ：	
<p>7) 出血に関連する TEAE は、3 mg 群で 14.6% (7/48 例)、プラセボ群で 27.1% (13/48 例) であり、3 mg 群での発現率はプラセボ群よりも低かった。</p> <p>8) 副作用は、96 例中 5 例 (5.2%) に 7 件発現した。各投与群での副作用は、3 mg 群の 48 例中 4 例 (8.3%) に 6 件、プラセボ群の 48 例中 1 例 (2.1%) に 1 件であった。3 mg 群で認められた個々の副作用では、悪心が 2 例 (4.2%) に認められたが、その他の副作用 (発熱、頭痛、疼痛、及び門脈血栓症) はいずれも各 1 例であった。プラセボ群では低体温が 1 例で認められた。</p> <p>9) 臨床検査値に関連する TEAE のうち、3 mg 群でプラセボ群より 10%以上発現率が高かったものはなかった。臨床検査値に関連する高度の TEAE のうち、2 例以上に発現し、かつプラセボ群より発現率が高かったものはアラニンアミノトランスフェラーゼ増加であった。</p> <p>10) バイタルサイン及び心電図に臨床的に重要な所見は認められなかった。</p>		
<p>結論：</p> <ul style="list-style-type: none"> 慢性肝疾患による血小板減少患者への観血的侵襲術の前処置として S-888711 の 3 mg 又はプラセボを 1 日 1 回最大 7 日間投与した時、S-888711 の 3 mg 群の血小板輸血回避率はプラセボ群よりも有意に高かった。 慢性肝疾患による血小板減少患者に対する S-888711 3 mg の投与で、プラセボと比較して安全性に大きな問題はないことが確認された。 S-888711 の 3 mg は、慢性肝疾患による血小板減少患者への観血的侵襲術の前処置である血小板輸血の代替療法として十分な血小板補充効果があり、かつ患者の安全性を担保できる用量であると考えられた。 		
<p>報告書作成日：2014 年 10 月 29 日</p>		