

日本人成人慢性免疫性血小板減少症を対象とした アバトロンボパグの第3相臨床試験の最終結果報告

飯野 昌樹¹, 山口 博樹², 山之内 純³, 神谷 晴美⁴, Helena Ahlin⁵,
Pooja Iyer⁶, Nina Skuban⁶, 富山 佳昭⁷

¹山梨県立中央病院 血液内科、²日本医科大学付属病院 血液内科、³愛媛大学医学部附属病院 輸血・細胞治療部、

⁴Sobi Japan株式会社、⁵Sobi, AB, Stockholm, Sweden、⁶Sobi, Inc, Morrisville, NC, USA、

⁷大阪大学医学部附属病院 輸血・細胞療法部

日本血液学会 COI 開示

■ 筆頭及び共同発表者が開示すべき COI 関係にある企業などとして、

- ① 顧問（アドバイザーなど）： なし
- ② 株保有・利益： なし
- ③ 特許使用料： なし
- ④ 講演料： 旭化成ファーマ株式会社、アステラス製薬株式会社、アッヴィ合同会社、アルジェニクスジャパン株式会社、キッセイ薬品工業株式会社、サノフィ株式会社、CSLベ어링株式会社、Sobi Japan株式会社、中外製薬株式会社、日本新薬株式会社、日本セルヴィエ株式会社、ノバルティス ファーマ株式会社、ファーマエッセンシアジャパン株式会社
- ⑤ 原稿料： なし
- ⑥ 受託研究・共同研究費： 協和キリン株式会社
- ⑦ 奨学寄付金： なし
- ⑧ 寄付講座所属： なし
- ⑨ 贈答品などの報酬： なし
- ⑩ 企業や営利を目的とした団体の被雇用者である： Sobi Japan株式会社、Sobi, AB、Sobi, Inc
- ⑪ 試料・薬剤などの提供： なし
- ⑫ 適応外使用： なし

■ 本研究は飯塚病院、岩手医科大学附属病院、愛媛大学医学部附属病院、大阪大学医学部附属病院、金沢医療センター、関西医科大学附属病院、岐阜市民病院、くまもと森都総合病院、神戸市立医療センター中央市民病院、小倉記念病院、聖マリア病院、中国中央病院、東海大学医学部付属八王子病院、豊橋市民病院、日本医科大学付属病院、広島赤十字・原爆病院、藤沢市民病院、山梨県立中央病院、山梨大学医学部附属病院において、IRBの承認を得ている。

背景および目的

背景

- 慢性免疫性血小板減少症（ITP）では、血小板数を維持するための長期的な治療が必要である¹。
- 日本でのITP治療においては、グルココルチコイド（GC）が第一選択薬として推奨されているが、副作用への懸念からGC使用を最小限に抑えることが重要である²。
- アバロンボグは、ITPの治療薬として近年日本で承認され、食事内容の制限や定期的な肝機能検査を必要としない経口ロンボポエチン受容体作動薬（TPO-RA）である^{3, 4}。
- 日本人ITP患者におけるアバロンボグの26週間の有効性および安全性は示されているが⁴、前向きに検討した長期データは限られている。

目的

日本人慢性ITP患者を対象としたアバロンボグの第3相試験における長期有効性および安全性の最終結果を報告する。

試験デザイン

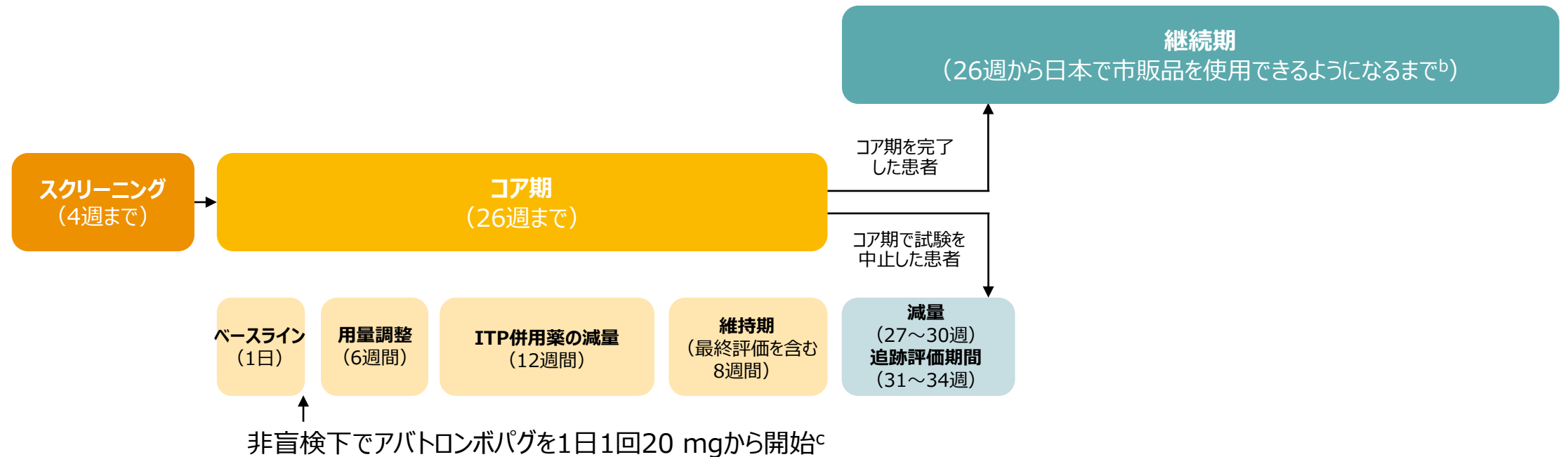
AVA-ITP-307試験：非盲検第3相臨床試験 (試験登録番号：NCT05369208, jRCT2031220005)

組み入れ基準：

- ・ 18歳以上の日本人で、慢性ITP（罹病期間12ヵ月以上）と診断され、過去の治療で十分な効果が得られていない^a
- ・ 2回の血小板数測定値の平均が3万/ μ L未満

継続期組み入れ基準：

- ・ コア期において、安全性または忍容性に関する重大な懸念事項がない



a. 治験責任医師による評価

b. 製造販売承認後、本試験は製造販売後臨床試験として継続され、患者が市販のアバロンボパグ使用へ移行した時点で終了した。

c. アバロンボパグの開始用量は20 mg 1日1回とした。血小板数を5万/ μ L以上20万/ μ L未満に維持するため、アバロンボパグの用量を最大40 mg 1日1回まで増量、または最小20 mg 週1回まで減量した。

継続期の目的と評価項目

主要目的：日本人の成人慢性ITP患者を対象に、アバトロンボパグの長期投与の安全性および忍容性を評価する。

副次目的：血小板数、出血および救援療法の使用状況に基づき、アバトロンボパグの長期投与の有効性を評価する。

有効性評価項目

- 血小板数の中央値（目標血小板数：5万/ μ L以上20万/ μ L未満）
- 救援療法^aを必要とした患者の割合
- 出血の発現率および重症度（WHO出血スケールによる）

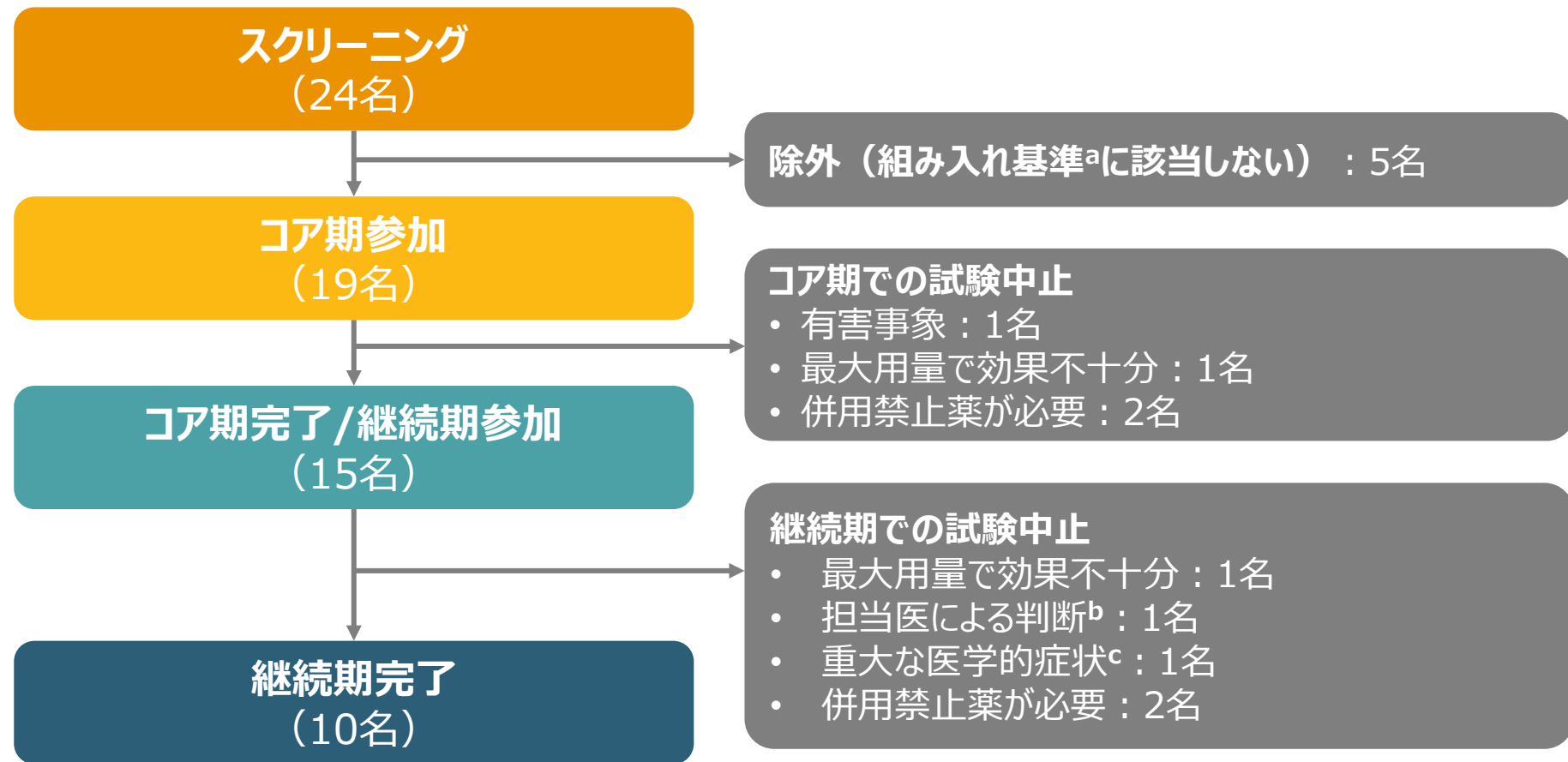
安全性評価項目

- 治療下で発現した有害事象（TEAE）
- 治験薬関連の有害事象^b
- 重篤な有害事象
- 特に注目すべき有害事象（血栓塞栓性事象、出血事象）

a. 救援療法は、ITP治療薬または血小板減少症の治療薬を追加することと定義し、治験責任医師の判断で実施した。救援療法には、GC、静注用免疫グロブリン療法、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、シクロスポリンA、血小板輸血、またはベースライン時から使用していたITP併用薬の増量が含まれた。TPO-RAは救援療法として使用不可とした。

b. アバトロンボパグの投与と有害事象の発現または悪化との間に時間的な関連が認められ、他に原因となり得る要因が認められない場合、治験責任医師が「治験薬との因果関係あり」と判断した。有害事象はMedDRA Version 28.1を用いて、器官別大分類（SOC）および基本語（PT）に分類した。

患者内訳



- ・ コア期に参加した19名のうち15名がコア期を完了し、継続期に移行した。
- ・ 10名が継続期を完了した。

a. 2回測定した血小板数の平均が3万/ μ L未満であり、いずれの測定値も3.5万/ μ Lを超えないものとした。2回の採血は、48時間以上2週間以内の間隔で実施した。

b. 血小板数の急激な変動による身体的負担が大きく、併用薬による血栓症のリスクがあることを判断理由とした。

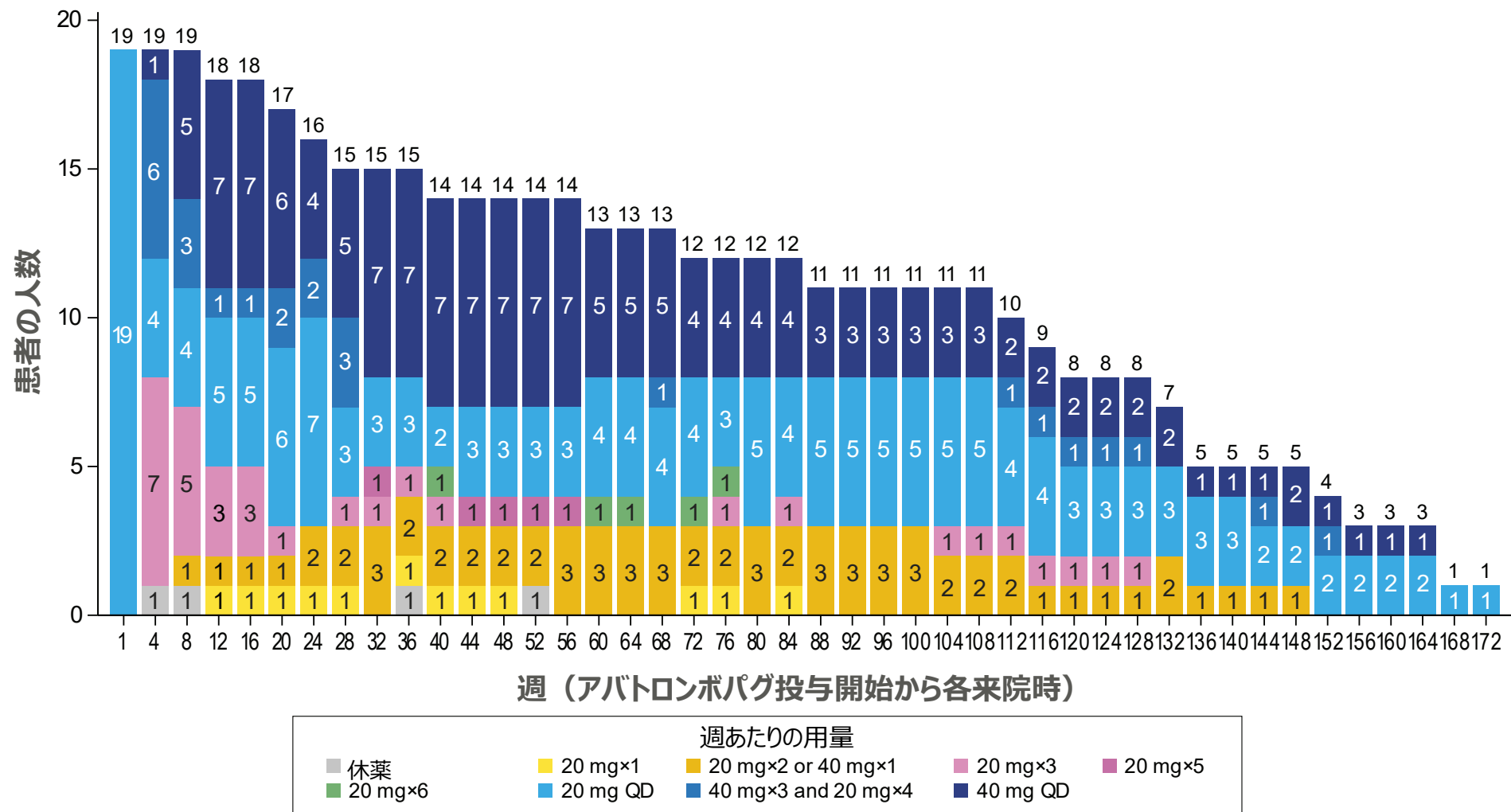
c. 重大な医学的症状として記録されたのは敗血症であった。

アバトロンボパグ投与期間と週あたりの用量

アバトロンボパグ	N=19
投与期間、週	
平均（標準偏差）	98 (56)
中央値（IQR）	112 (38～148)
週あたりの用量、mg/週	
平均（標準偏差）	173.71 (84.26)
中央値（IQR）	175.65 (117.21～263.66)
週あたりの用量、n (%)	
60 mg未満	3 (15.8%)
60 mg以上120 mg未満	2 (10.5%)
120 mg以上160 mg未満	4 (21.1%)
160 mg以上	10 (52.6%)

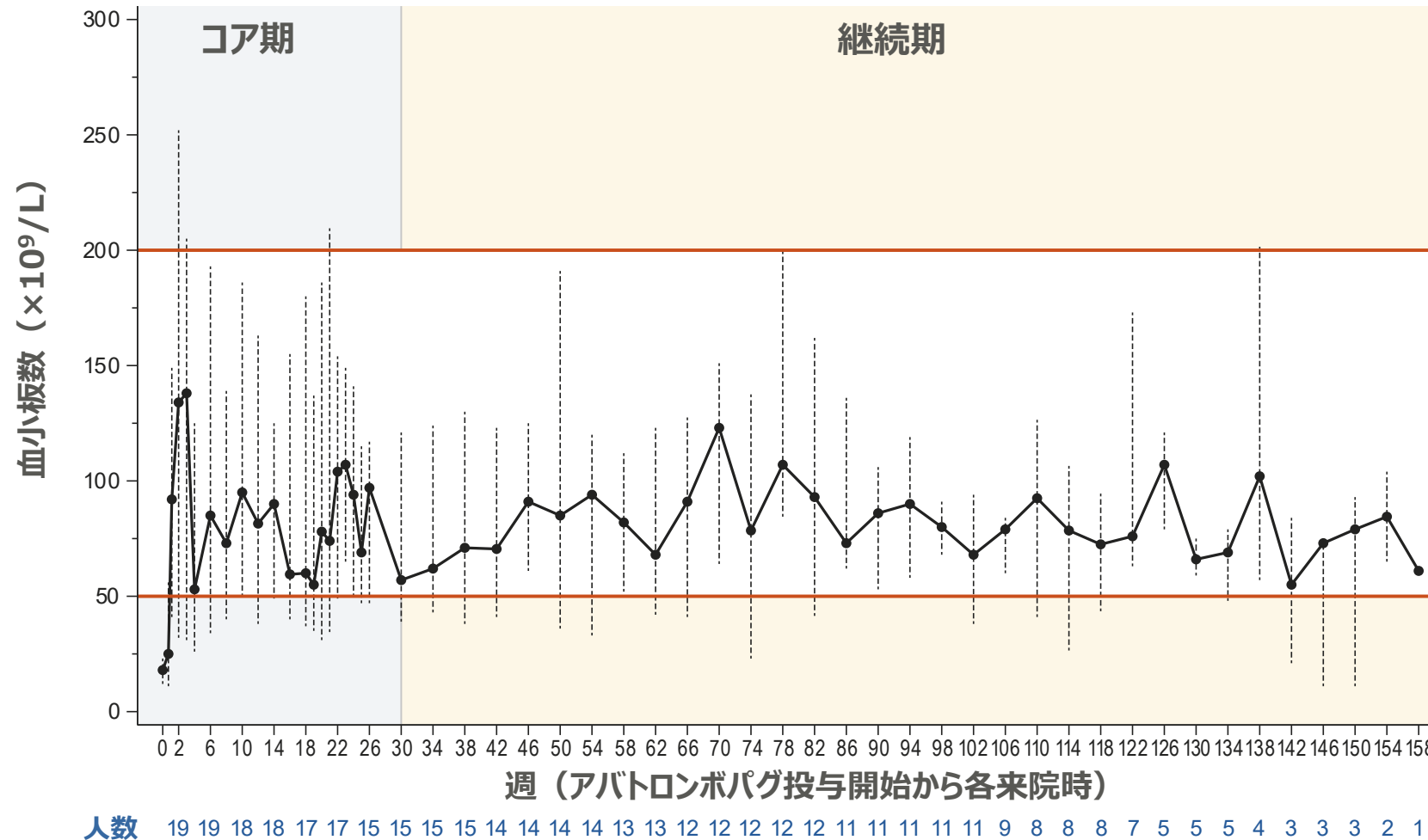
- ・ アバトロンボパグの投与期間中央値は112週、週あたりの平均投与量は173.7 mgであった。

投与開始から172週までのアバロンボパグの用量調整



グラフの各棒の上に示した数値は、各時点における患者総数を示す。棒内の数値は、各時点で該当する用法・用量で投与された患者数を示す。休薬の理由には、血小板数の増加だけでなく、有害事象も含まれた。
QD：1日1回投与

有効性：全期間での血小板数（中央値）の経時的変化



- 血小板数のデータがある患者において、アバトロンボグ投与開始後、全試験期間（コア期および継続期）を通して血小板数中央値は目標範囲（5万～20万/ μL ）内に維持された。

有効性：全期間での救援療法と出血事象

アバロンボバグ	患者数（割合） N=19
救援療法 ^a	10 (52.6)
ITP治療のための救援療法 ^b	8 (42.1)
全身投与用プレドニゾン	7 (36.8)
血小板輸血	2 (10.5)
免疫血清および免疫グロブリン製剤	1 (5.3)
WHO出血スケールによる出血事象 ^c	
Grade 0	2 (10.5)
Grade 1	13 (68.4)
Grade 2	4 (21.1)
Grade 3	0
Grade 4	0

- 全試験期間で1回以上の救援療法を受けた患者は10名（52.6%）であった。そのうちITP治療目的で救援療法を受けた患者は8名（42.1%）であった。
- WHO出血スケールによるGrade 3または4の出血事象は認められなかった。

a. アバロンボバグ初回投与後に1回以上の救援療法を受けた患者。

b. 有害事象など、ITP治療以外の理由で使用された救援療法は除外した。2名は、重篤な有害事象（自己免疫性肝炎1名、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫1名）に伴う血小板減少症の治療のため、救援療法としてGCの投与を受けた。いずれのTEAEもアバロンボバグとの関連なしと判断された。

c. 試験期間全体を通じて患者に認められた出血事象のうち最も高いGradeをカウントした。

GC：グルココルチコイド、ITP：免疫性血小板減少症、WHO：世界保健機関

全期間でのITP併用薬の使用状況

ITP併用薬	患者数 N=19
ベースライン時に使用	9
プレドニゾロン	8
シクロスポリン	1
ベースライン後に減量 ^a	5
プレドニゾロン	4
シクロスポリン	1
ベースライン後に中止 ^b	3
プレドニゾロン	3

- ・ ベースライン後にITP併用薬を減量または中止した患者は5名であった。また、試験終了時までには3名がプレドニゾロンを中止した。

a. ベースライン時にITP併用薬を使用しており、ベースライン後に、同一薬剤（基本語【PT】ごと）の1日総投与量がすべて減量され、その後ベースライン時以上の用量に増量されなかった患者。減量後にITP併用薬（プレドニゾロン）を中止した患者も含む。

b. ベースライン時にITP併用薬を使用しており、アバロンボグ最終投与日までにすべてのITP併用薬を中止した患者。

ITP：免疫性血小板減少症、PT：基本語

安全性のまとめ

患者数（割合）	N=19
TEAE	19 (100.0)
アバトロンボパグとの関連が否定できないTEAE ^a	4 (21.1)
重篤なTEAE ^b	6 (31.6)
アバトロンボパグとの関連が否定できない重篤なTEAE ^a	0
死亡に至ったTEAE	0

患者数（割合）	N=19
20%以上の患者に認められたTEAE	
鼻咽頭炎	6 (31.6)
COVID-19	4 (21.1)
上気道感染	4 (21.1)

- ・ 頻度の高かったTEAEは、鼻咽頭炎（6名）、COVID-19、上気道感染（各4名）であった。
- ・ アバトロンボパグとの関連が否定できないTEAEは4名に認められた。また、アバトロンボパグとの関連が否定できない重篤なTEAEは認められなかった。

a. 治験責任医師によりアバトロンボパグとの関連が「関連している可能性あり」または「おそらく関連あり」と判断されたTEAE、あるいは因果関係が不明のTEAEを含む。

b. 自己免疫性肝炎、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、敗血症、イレウス、月経過多、脳挫傷および大腸癌。敗血症およびイレウスは同一患者で報告された。

特に注目すべき有害事象と最大重症度別TEAE

患者数（割合）	N=19
特に注目すべき有害事象（AESI）	3 (15.8)
血栓塞栓性事象	1 (5.3)
出血事象（CTCAE Grade 3および4）	2 (10.5)
アバトロンボパグとの関連が否定できないAESI ^a	1 (5.3)
血栓塞栓性事象	1 (5.3)
出血事象（CTCAE Grade 3および4）	0

患者数（割合）	N=19
最大重症度別TEAE	
Grade 1	1 (5.3)
Grade 2	11 (57.9)
Grade 3	4 (21.1)
Grade 4	3 (15.8)
Grade 5	0
Grade 3以上	7 (36.8)

- AESIは3名に認められた。重篤な出血事象として月経過多（Grade 3）および脳挫傷（Grade 4）が各1名に認められたが、いずれもアバトロンボパグとは関連がないと判断された。
- 非重篤な血栓塞栓性事象（末梢動脈閉塞性疾患および脳血管発作）が1名に認められ、そのうち脳血管発作（脳卒中）はアバトロンボパグとの関連が否定できないと判断されたが、敗血症も一因となった可能性があると判断された。

a. 治験責任医師によりアバトロンボパグとの関連が「関連している可能性あり」または「おそらく関連あり」と判断されたTEAE、あるいは因果関係が不明のTEAEを含む。
AESI：特に注目すべき有害事象、CTCAE：有害事象共通用語規準、TEAE：治療下で認められた有害事象

本試験のリミテーション

- 非盲検単群試験であるため、他の治療法との違いを直接比較できない。
- 患者数が少ないことから、まれな有害事象を十分に検出できない可能性がある。
- 計画的な治療中止が行われていないため、無治療寛解を評価することはできていない。
- 本試験では健康関連QOLを評価していない。
- アバトロンボパグ治療中止後の持続的な反応を含む長期転帰を今後明らかにする必要がある。

まとめと結論

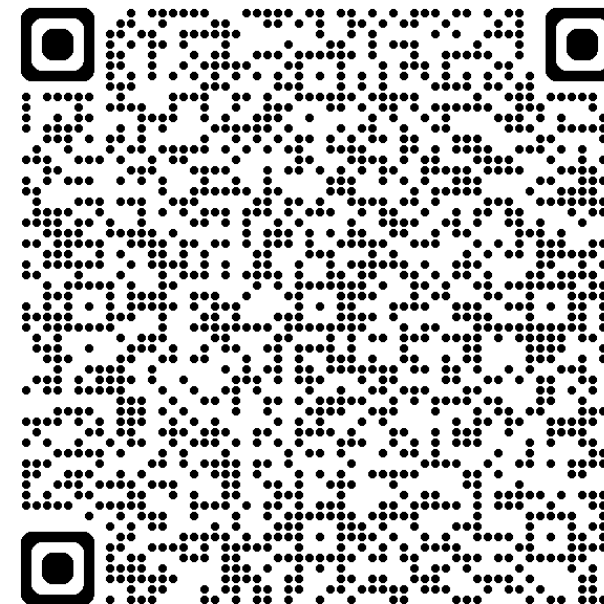
- 日本人成人慢性ITP患者19名において、アバロンボパグ投与により、約2年以上にわたる目標血小板数の維持および出血のコントロール等、長期的な有効性を支持する結果が得られた。
- アバロンボパグの長期投与の忍容性は概ね良好であり、安全性の結果はこれまでに報告された結果¹⁻²と一致しており、新たな安全性の懸念は認められなかった。
- 試験期間中、一部の患者ではGCの減量または中止が可能であった。

1. Jurczak W, et al. Br J Haematol. 2018;183(3):479-90; 2. Al-Samkari H, et al. Platelets. 2022;33(2):257-64.

GC : グルココルチコイド、ITP : 免疫性血小板減少症

謝辞

- 本試験にご参加いただきました患者様、ご家族の皆様、医療関係者の皆様に深く感謝申し上げます。
- 本試験（AVA-ITP-307試験）はSobi社の資金提供のもと実施されました。
- Sobi社は、試験デザインおよびモニタリング、データ収集、データ解析ならびに結果の解釈に関与しました。
- Sobi社のSimona Vertuani氏に、本資料作成のパブリケーションマネージメントにご協力いただきました。
- 著者の意向をもとに、Good Publication Practice 2022 ガイドラインを遵守の上、MIMS Japan株式会社の山本美絵氏に本資料の作成にご協力いただき、その費用はSobi Japan株式会社が負担しました。



QRコードから取得した本発表資料のコピーは、個人でのご利用に限られます。掲載先のウェブサイトは非商用目的のグローバルサイトであり、お住まいの国では適用されない情報が含まれている場合があります。必ずお住まいの国・地域の最新の処方情報をご確認ください。

Back up スライド

ベースライン時の患者背景

患者背景	N=19 ^a
年齢、中央値（範囲）	60.0 (19～74)
65歳以上、n (%)	12 (63.2)
女性、n (%)	15 (78.9)
ITP併用薬 ^a を使用、n (%)	9 (47.4)
ITPに対する前治療、n (%)	
エルトロンボパグ	15 (78.9)
ロミプロスチム ^b	2 (10.5)
リツキシマブ	4 (21.1)
免疫抑制薬	15 (78.9)
免疫グロブリン製剤	5 (26.3)

患者背景	N=19 ^a
脾臓摘出術、n (%)	2 (10.5)
過去の重大な出血事象数 ^c 、n (%)	
0回	16 (84.2)
1回	2 (10.5)
2回	0
3回	1 (5.3)
ベースライン時の血小板数、n (%)	
1.5万/μL以下	8 (42.1)
1.5万/μLを超える	11 (57.9)

- ITP患者の年齢（中央値）は60歳、79%が女性であった。
- 15名（79%）がITPに対する前治療としてトロンボポエチン受容体作動薬（エルトロンボパグ及び/又はロミプロスチム）を使用していた。

a. 併用可能なITP治療薬は、登録前4週間にわたり一定用量で投与されたグルココルチコイドおよび／またはアザチオプリン、ならびに登録前12週間以上にわたり一定用量で投与されたミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンAまたはダナゾールとした。

b. 2名は、エルトロンボパグに加えてロミプロスチムの使用歴も有していた。

c. 患者のITP病歴中に記録された事象。

ITP：免疫性血小板減少症

全期間でのGCの使用状況

ITP治療を目的としたGC	患者数 N=19
ベースライン時にGCを使用	8
試験終了時も継続 ^a	5
ベースライン時からGCを減量	2
ベースライン時からGCを増量	3
GC用量維持	0
試験終了までにGCを中止 ^b	3
新規に開始	3

- ・ 試験終了時までに3名がGCを中止した。ただし、試験期間中にGCを増量または新規開始した患者もいたため、GCに関する結果は記述的に解釈する必要がある。

a. ベースライン時にGC治療を受けていた患者には、プレドニゾロンが処方されていた。

b. 試験終了前の最後の記録に基づく。

非重篤な血栓塞栓性事象を認めた 1 名の患者情報



背景情報

- 74歳男性
- 併存疾患：
 - 糖尿病
 - 高血圧
 - 白内障



ITPの病歴

- 2002年から慢性ITP
- ITP併用薬：
 - ロミプロスチム（2022年11月まで使用、試験登録前に中止）
 - プレドニゾロン（登録前および試験期間中に使用）

有害事象

404日目

敗血症

- Grade 3の重篤なTEAE
- アバロンボパグとの関連なし
- 入院が必要
- アバロンボパグ投与を中止
- 血小板数：12.2万/ μ L

末梢動脈閉塞性疾患^{a,b}

- Grade 3の非重篤なAESI
- アバロンボパグとの関連はない

408日目

脳血管発作（脳卒中）^b

- Grade 2の非重篤なAESI
- 入院または入院期間の延長は不要
- アバロンボパグとの関連は否定できない
 - 敗血症も原因となった可能性があると判断された

a. 担当医師により閉塞性動脈硬化症（動脈のアテローム性動脈硬化性疾患）と診断された。

b. アバロンボパグは敗血症発現後に投与中止されていた。

AESI：特に注目すべき有害事象、ITP：免疫性血小板減少症、TEAE：治療下で認められた有害事象