

# 医薬品インタビューフォーム

## 日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬  
ホスタマチニブナトリウム水和物錠

**タバリス<sup>®</sup>錠100mg**

**タバリス<sup>®</sup>錠150mg**

Tavalisse<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品 <sup>注</sup> 注) 注意—医師等の処方箋により使用すること。
規格・含量	タバリス錠 100 mg : 1 錠中ホスタマチニブナトリウム水和物 126.2 mg (ホスタマチニブとして 100 mg) を含有 タバリス錠 150 mg : 1 錠中ホスタマチニブナトリウム水和物 189.3 mg (ホスタマチニブとして 150 mg) を含有
一般名	和名 : ホスタマチニブナトリウム水和物 (JAN) 洋名 : Fostamatinib Sodium Hydrate (JAN)、fostamatinib (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日 : 2022年12月23日 薬価基準収載年月日 : 2023年3月15日 販売開始年月日 : 2023年4月6日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル : 0120-007-622 タバリス専用ダイヤル : 0120-075-168 受付時間 : 土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ <a href="https://med.kissei.co.jp/">https://med.kissei.co.jp/</a>

本 IF は 2024 年 4 月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。  
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

## 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、

製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

(2020年4月改訂)

# 目次

I. 概要に関する項目	1	8. トランスポーターに関する情報	47
1. 開発の経緯	1	9. 透析等による除去率	47
2. 製品の治療学的特性	2	10. 特定の背景を有する患者	47
3. 製品の製剤学的特性	2	11. その他	47
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	49
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 警告内容とその理由	49
6. RMP の概要	3	2. 禁忌内容とその理由	49
II. 名称に関する項目	4	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	49
1. 販売名	4	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	49
2. 一般名	4	5. 重要な基本的注意とその理由	49
3. 構造式又は示性式	4	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	50
4. 分子式及び分子量	4	7. 相互作用	52
5. 化学名(命名法)又は本質	4	8. 副作用	54
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	67
III. 有効成分に関する項目	6	10. 過量投与	67
1. 物理化学的性質	6	11. 適用上の注意	67
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	12. その他の注意	67
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7	IX. 非臨床試験に関する項目	68
IV. 製剤に関する項目	8	1. 薬理試験	68
1. 剤形	8	2. 毒性試験	70
2. 製剤の組成	8	X. 管理的事項に関する項目	74
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	1. 規制区分	74
4. 力価	8	2. 有効期間	74
5. 混入する可能性のある夾雑物	9	3. 包装状態での貯法	74
6. 製剤の各種条件下における安定性	9	4. 取扱い上の注意	74
7. 調製法及び溶解後の安定性	9	5. 患者向け資材	74
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9	6. 同一成分・同効薬	74
9. 溶性	9	7. 国際誕生年月日	74
10. 容器・包装	10	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	74
11. 別途提供される資材類	10	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	75
12. その他	10	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	75
V. 治療に関する項目	11	11. 再審査期間	75
1. 効能又は効果	11	12. 投薬期間制限に関する情報	75
2. 効能又は効果に関連する注意	11	13. 各種コード	75
3. 用法及び用量	11	14. 保険給付上の注意	75
4. 用法及び用量に関連する注意	12	XI. 文献	76
5. 臨床成績	14	1. 引用文献	76
VI. 薬効薬理に関する項目	37	2. その他の参考文献	77
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	37	XII. 参考資料	78
2. 薬理作用	37	1. 主な外国での発売状況	78
VII. 薬物動態に関する項目	40	2. 海外における臨床支援情報	85
1. 血中濃度の推移	40	XIII. 備考	89
2. 薬物速度論的パラメータ	43	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	89
3. 母集団(ポピュレーション)解析	43	2. その他の関連資料	89
4. 吸収	43		
5. 分布	44		
6. 代謝	44		
7. 排泄	46		

## 略語表

略語	略語内容
ADP	アデノシン 5'-二リン酸 (Adenosine 5'-diphosphate)
AKT	セリン/スレオニン蛋白質キナーゼ (プロテインキナーゼ B) (Serine/threonine-protein kinase (Protein kinase B))
ALP	アルカリホスファターゼ (Alkaline phosphatase)
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase)
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase)
ATP	アデノシン三リン酸 (Adenosine triphosphate)
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve)
AUC <sub>0-24</sub>	24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve from time of dosing to 24 hours post dose)
AUC <sub>0-48</sub>	48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve from time of dosing to 48 hours post dose)
AUC <sub>0-∞</sub>	無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve from time zero to infinity)
AUC <sub>0-t</sub>	最終濃度観測時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the plasma concentration-time curve from 0 up to last quantifiable time point t)
AUC <sub>ss</sub>	定常状態での投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve during a dosing interval at steady-state)
AUC <sub>τ</sub>	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積 (Area under the curve during a dosing interval)
BCR	B 細胞受容体 (B-cell receptor)
BCRP	乳がん耐性蛋白質 (Breast cancer resistance protein)
bid	1 日 2 回投与 (bis in die)
Btk	ブルトン型チロシンキナーゼ (Bruton's tyrosine kinase)
Caco-2	ヒト結腸癌由来細胞株 (Human Caucasian colon adenocarcinoma cells)
CD	分化抗原群 (Cluster of differentiation)
CI	信頼区間 (Confidence interval)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration)
C <sub>max, ss</sub>	定常状態での最高血漿中濃度 (Maximum plasma concentration at steady state)
CV	変動係数 (Coefficient of variation)
CYP	シトクロム P450 (Cytochrome P450)
DAUC	1 日あたりの AUC (Daily AUC)
dp/dt <sub>max</sub>	左室圧最大変化率 (Maximum rate of rise of left ventricular pressure)
EC <sub>50</sub>	50% 効果濃度 (50% Effective concentration)
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法 (Enzyme-linked immunosorbent assay)
E <sub>max</sub>	最大効果 (Maximum effect)
eNOS	内皮型一酸化窒素合成酵素 (Endothelial nitric oxide synthase)
Erk	細胞外シグナル調節キナーゼ (Extracellular signal-regulated kinase)
FAS	最大の解析対象集団 (Full Analysis Set)
FcγR	Fcγ 受容体 (Fc gamma receptor)
GDNF	グリア細胞株由来神経栄養因子 (Glial cell line derived neurotrophic factors)
GP	糖蛋白質 (Glycoprotein)
<i>H. pylori</i>	ヘリコバクター・ピロリ ( <i>Helicobacter pylori</i> )
HEK293	ヒト胎児腎細胞株 293 (Human embryonic kidney cell line 293)
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子 (Human ether-à-go-go-related gene)
HIV	ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus)
HUVEC	ヒト臍帯静脈内皮細胞 (Human umbilical vein endothelial cells)
IC <sub>50</sub>	50% 阻害濃度 (Half maximal inhibitory concentration)
ICH	医薬品規制調和国際会議 (The International Conference on Harmonisation)
IgG	免疫グロブリン G (Immunoglobulin G)
IgM	免疫グロブリン M (Immunoglobulin M)
ITP	特発性血小板減少性紫斑病 (Idiopathic thrombocytopenic purpura)
ITT	Intent-to-Treat
IVIg	静注免疫グロブリン (Intravenous immunoglobulin)
Kd	平衡解離定数 (Equilibrium dissociation constant)
Ki	阻害定数 (inhibition constant)

略語	略語内容
MATE	多剤及び毒素排出 (Multidrug and toxin extrusion)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)
MRP	多剤耐性関連蛋白質 (Multidrug resistance associated protein)
MTX	メトトレキサート
NA	該当なし/利用できない (not applicable/not available)
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)
NCI-CTC	米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準 (National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria)
NO	一酸化窒素 (Nitric oxide)
NOEL	無影響量 (No observed effect level)
NZW	New Zealand White 系 (ウサギ)
OAT	有機アニオントランスポーター (Organic anion transporter)
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド (Organic anion transporting polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (Organic cation transporter)
PD	薬力学 (Pharmacodynamics)
P-gp	P-糖蛋白質 (P-glycoprotein)
PK	薬物動態 (Pharmacokinetics)
QA	QA 間隔 (心筋収縮性の間接的な指標)
qd	1日1回投与 (quaque die)
QT	QT 間隔
QTc	心拍数を用いて補正された QT 間隔 (QT interval corrected for heart rate)
QTcF	Fridericia 補正法を用いて補正された QT 間隔 (QT interval corrected by Fridericia's method)
RA	関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis)
Ret	Rearranged during transfection がん原遺伝子
SD	標準偏差 (standard deviation)
SD	Sprague Dawley 系 (ラット)
SK-N-SH	ヒト神経芽細胞腫 (human neuroblastoma)
Syk	脾臓チロシンキナーゼ (Spleen tyrosine kinase)
$t_{1/2}$	終末相の消失半減期 (Terminal elimination half-life)
$t_{1/2, ss}$	定常状態での消失半減期 (Terminal elimination half-life at steady state)
tid	1日3回投与 (ter in die)
$t_{max}$	最大血漿中濃度到達時間 (Time to reach maximum plasma concentration)
$t_{max, ss}$	定常状態での最高血漿中濃度到達時間 (Time to reach maximum plasma concentration at steady state)
TNF	腫瘍壊死因子 (Tumor necrosis factor)
TT 細胞	甲状腺髄様癌細胞 (Medullary thyroid cancer cells)
TPO	トロンボポエチン (Thrombopoietin)
UGT	UDP グルクロン酸転移酵素 (UDP-glucuronosyltransferase)
ULN	正常値上限 (Upper limit of normal)
VEGF	血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor)
$V_{ss}$	定常状態の分布容積 (Volume of distribution at steady state)
$\lambda_z$	終末相の消失速度定数 (Terminal phase rate constant)

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

タバリス<sup>®</sup>錠（一般名：ホスタマチニブナトリウム水和物、以下、本剤又はホスタマチニブ）は、米国 Rigel Pharmaceuticals 社（Rigel 社）が創製した経口投与可能な低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、プロドラッグ製剤である。本剤は、小腸のアルカリホスファターゼ（ALP）によってリン酸基が切断され、活性本体である R406 に代謝されることで脾臓チロシンキナーゼ（Syk）を阻害する。

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は後天性の自己免疫性疾患であり、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、主として脾臓の網内系細胞における血小板の破壊が亢進して血小板減少を来す。病因は不明で抗体産生機序は明らかではないが、病態の維持機構として網内系マクロファージが抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板を大量に貪食するために自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激し、マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立して、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されると考えられている<sup>1),2)</sup>。

本剤の活性本体 R406 の ITP に対する作用機序は、Syk の活性を阻害し、マクロファージに発現する Fc $\gamma$  受容体を介したシグナル伝達を抑制することで、抗血小板自己抗体と結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を抑制する<sup>3)</sup>。

ITP の診断確定後には、*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) 感染陽性の場合に除菌治療を実施し、除菌療法に血小板増加効果のない患者及び *H. pylori* 感染陰性患者のうち出血リスクの高い患者に対して薬物治療が行われる。ITP に対する治療は、ファーストライン治療に副腎皮質ステロイド投与が施行され、効果不十分例及び不耐例に対してセカンドライン治療としてトロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬、リツキシマブ投与又は脾摘などが施行される。いずれの治療法も ITP に対する有効性を示すものの、各治療法に特有の副作用発現や効果不十分例が一定数存在することから、従来の治療方法とは異なる作用機序を持つ新たな薬剤が期待されていた。

持続性/慢性 ITP 患者を対象とした 2 つの海外第 III 相臨床試験（C788-047 試験、C788-048 試験）が実施され、米国において「既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療」の効能又は効果、「100 mg 1 日 2 回（150 mg 1 日 2 回に増量可）」の用法及び用量で、2018 年 5 月に販売が開始された。その後、欧州を含む各国でも販売されている。

日本では、日本人 ITP 患者を対象とした 24 週間（第 I 期）及び非盲検による長期投与（第 II 期及び第 III 期）で構成される第 III 相試験（R788-1301 試験）が実施された。その結果、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「慢性特発性血小板減少性紫斑病<sup>※1</sup>」を効能又は効果として製造販売承認申請を行い、2022 年 12 月に承認を取得した。

なお、本剤は 2020 年 2 月に慢性 ITP 治療薬として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：(R2 薬) 第 455 号）されている。

※1：他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用する。

## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 脾臓チロシンキナーゼを阻害することで、マクロファージによる血小板の破壊を抑制する。
  - ・血小板の破壊が亢進することにより血小板減少を来すことが、ITPの主な病態と考えられている。
  - ・本剤は生体内で活性本体であるR406に代謝される。
  - ・R406はFc $\gamma$ 受容体シグナルの活性化に重要な調節因子である脾臓チロシンキナーゼを阻害する。その結果、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を抑制する。  
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- 2) 国内第III相臨床試験(R788-1301試験)において、主要評価項目であるStable platelet responseを達成した患者割合はプラセボと比較して高く(本剤群: 36.4%、プラセボ群: 0.0%)、有意差(p=0.030: Fisher's Exact検定)が認められた。  
Stable platelet responseは、投与14~24週までの6回の来院のうち、レスキュー治療を行わずに4回以上で血小板数が50,000/ $\mu$ L以上を達成した患者をレスポnderと定義した。  
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 3) 食事の有無に関係なく服用可能な経口剤である。  
(「V. 3. 用法及び用量」、「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- 4) 以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。
  - ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
  - ・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合  
(「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項参照)
- 5) 重大な副作用として、重度の下痢、高血圧、好中球減少、感染症、肝機能障害があらわれることがある。  
主な副作用(発現割合10%以上)として、下痢、悪心が報告されている。  
詳細は、電子化された添付文書の副作用及び各臨床成績の安全性の結果を参照すること。  
(「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

ホスタマチニブナトリウム水和物はプロドラッグであり、消化管内にてALPによる加水分解により活性本体であるR406に速やかに変換されて吸収され、薬理活性を示す。(「I. 1. 開発の経緯」を参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料: タバリス <sup>®</sup> 錠100mg、150mg投与における注意事項 (「XIII. 備考」の項参照) ・患者向け資料: タバリス <sup>®</sup> 錠による治療を受ける方へ (「XIII. 備考」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

本剤は「慢性特発性血小板減少性紫斑病」を予定効能・効果として2020年2月13日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品に指定(指定番号: (R2薬)第455号)を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまで



の間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>・重度の下痢</li> <li>・高血圧</li> <li>・肝機能障害</li> <li>・好中球減少</li> <li>・感染症</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・骨粗鬆症患者、骨折患者における骨形成への影響</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>		

医薬品安全性監視計画	リスク最小化計画
通常の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li> </ul>	通常のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・電子添文による情報提供</li> <li>・患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul>
追加の医薬品安全性監視活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・特定使用成績調査</li> </ul>	追加のリスク最小化活動 <ul style="list-style-type: none"> <li>・医療従事者向け資材（タバリス®錠 100mg、150mg 投与における注意事項）の作成及び提供</li> <li>・患者向け資材（タバリス®錠による治療を受ける方へ）の作成及び提供</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>	

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

タバリス錠 100 mg

タバリス錠 150 mg

#### (2) 洋名

TAVALISSE Tablets

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ホスタマチニブナトリウム水和物（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

Fostamatinib Sodium Hydrate（JAN）

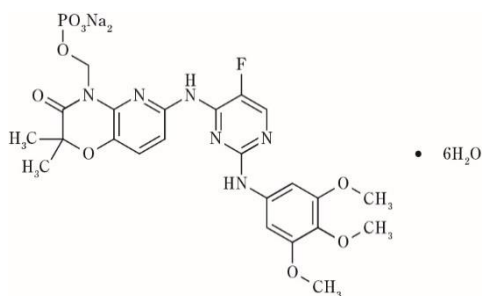
fostamatinib（INN）

#### (3) ステム

-tinib:チロシンキナーゼ阻害薬

### 3. 構造式又は示性式

化学構造式：



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>FN<sub>6</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>9</sub>P · 6H<sub>2</sub>O

分子量：732.51

### 5. 化学名（命名法）又は本質

化学名：Disodium (6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino]-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate (IUPAC)

## 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : R788、R935788

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

性状：白色の結晶性の粉末である。pH 1.2 の水性緩衝液にほとんど溶けず、水に溶けにくく、メタノールにやや溶けやすい。

##### (2) 溶解性

溶解度 (37±2°C)

- ・水 (pH 9.3) : 9.4 mg/mL
- ・人工胃液 (pH 1.2) : 0.095 mg/mL
- ・酢酸緩衝液 (pH 4.5) : 0.30 mg/mL
- ・人工腸液 (pH 6.8) : 10.9 mg/mL

##### (3) 吸湿性

水分吸着分析により評価したとき、相対湿度が10%から90%の範囲で質量増加率が1%未満であったため、吸湿性は認められない。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：213°C（示差走査熱量測定法における融解開始温度）

##### (5) 酸塩基解離定数

pK<sub>a1</sub>=1.7（リン酸基）

pK<sub>a2</sub>=4.2（ピリミジニウム）

pK<sub>a3</sub>=6.5（リン酸基）

##### (6) 分配係数

1-オクタノール/水における分配係数 (log D) = -0.6 (pH 1)

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験 <sup>※1</sup>	25	60	遮光	36 ヶ月	低密度ポリエチレン袋+高密度ポリエチレン容器	規格内	
加速試験 <sup>※2</sup>	40	75	遮光	6 ヶ月	低密度ポリエチレン袋+高密度ポリエチレン容器	規格内	
苛酷試験	温度 <sup>※2</sup>	50	成り行き	6 ヶ月	低密度ポリエチレン袋+高密度ポリエチレン容器	規格内	
	光 <sup>※3</sup>	成り行き	成り行き	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 lx・hr 以上 <sup>※4</sup>	開放	規格内
						遮光	規格内

※1：測定項目：性状、含量、類縁物質、水分

※2：測定項目：性状、含量、類縁物質、粉末 X 線、水分、粒度分布、微生物限度

※3：測定項目：性状、含量、類縁物質

※4：総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：

赤外吸収スペクトル測定法

定量法：

液体クロマトグラフィー



## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	タバリス錠 100 mg	タバリス錠 150 mg
色調	薄い黄赤色	薄い黄赤色
外形		
大きさ	直径：9.0 mm 厚さ：約 4.8 mm	長径：14.5 mm 短径：7.25 mm 厚さ：約 5.5 mm
質量	約 343 mg	約 515 mg

#### (3) 識別コード

タバリス錠 100 mg：錠剤表面に R、裏面に 100 と表示

タバリス錠 150 mg：錠剤表面に R、裏面に 150 と表示

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量および添加剤

販売名	タバリス錠 100 mg	タバリス錠 150 mg
有効成分	1 錠中ホスタマチニブナトリウム水和物 126.2 mg（ホスタマチニブとして 100 mg）	1 錠中ホスタマチニブナトリウム水和物 189.3 mg（ホスタマチニブとして 150 mg）
添加剤	D-マンニトール、炭酸水素ナトリウム EP、デンプングリコール酸ナトリウム、ポビドン、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール 4000、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄	

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

1) タバリス錠 100 mg 及び同 150 mg の各種条件下における安定性

試験名		温度 (°C)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験 <sup>※1</sup>		25	60	遮光	36 ヶ月	PTP シート＋アルミ袋包装品 <sup>※3</sup>	規格内
加速試験 <sup>※1</sup>		40	75	遮光	6 ヶ月	PTP シート＋アルミ袋包装品 <sup>※3</sup>	類縁物質の増加 (規格内)
苛酷試験 <sup>※2</sup>	温度	50	成り行き	遮光	6 ヶ月	HDPE ボトル包装品	類縁物質の増加 (規格内)
	光	25	成り行き	白色蛍光ランプ及び近紫外蛍光ランプ	総照度 120 万 lx・hr 以上 <sup>※4</sup>	開放 遮光	規格内 規格内

※1：測定項目：性状、確認試験、類縁物質、溶出性、含量、水分、硬度

※2：測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量

※3：PTP シートのアルミ袋包装品を紙箱に入れた形態

※4：総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

2) タバリス錠 100 mg 及び同 150 mg の無包装及びアルミ袋開封後の安定性

「錠剤・カプセル剤の無包装状態での安定性試験法について（答申）（日本病院薬剤師会）（平成 11 年 8 月 20 日付）」の評価方法に準じた安定性情報を以下に示す。なお、本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、アルミビロー開封後は PTP シートの状態で保存すること。（「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

条件	温度 (°C)	湿度 (%RH)	光	保存期間	保存形態	結果
湿度	25	75	遮光	1 週間	開放	硬度の低下（規格内） 水分の増加（規格外） その他変化なし
	30	75	遮光	6 ヶ月	PTP シート <sup>※2</sup>	変化なし
光	25	成り行き	D65 ランプ	総照度 124 万 lx・hr <sup>※1</sup>	開放	変化なし

測定項目：性状（外観）、含量、硬度、溶出性、類縁物質（参考情報）、水分（参考情報）

※1：総近紫外放射エネルギー：200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

※2：アルミ袋包装を開封した形態

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

## 9. 溶出性

30 分間の溶出率は 80% 以上であった（日局溶出試験パドル法）。

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

### (2) 包装

〈タバリス錠 100 mg〉  
60 錠 [10 錠 (PTP) ×6]  
〈タバリス錠 150 mg〉  
60 錠 [10 錠 (PTP) ×6]

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニル/ポリクロロトリフルオロエチレンフィルム、アルミニウム箔  
アルミ袋：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし



## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果 慢性特発性血小板減少性紫斑病

(解説)

本剤の効能又は効果は、2つの海外第III相臨床試験及びその継続投与試験と国内第III相臨床試験により設定した。

##### ■海外第III相臨床試験

- ・少なくとも1つの既存 ITP 治療薬にて効果不十分又は忍容性に問題のあった持続性/慢性 ITP 患者を対象とした2つの海外第III相臨床試験である C788-047 試験<sup>4)</sup>及び C788-048 試験<sup>5)</sup>では、主要評価項目である Stable platelet response (投与開始14～24週の6回の来院のうち、レスキュー治療を行わずに4回以上で血小板数が50,000/ $\mu$ L以上を達成した患者をレスポンドと定義)がプラセボとの比較で、レスポンドの出血症状の改善が示された。
- ・海外第III相継続投与試験 (C788-049 試験<sup>6),7)</sup>では長期投与時の安全性及び効果の持続性が確認された。

##### ■国内第III相臨床試験

- ・少なくとも1つの既存 ITP 治療にて効果不十分又は忍容性に問題のあった慢性 ITP 患者を対象に、国内第III相臨床試験 (R788-1301 試験<sup>8)</sup>)を実施した結果、主要評価項目の Stable platelet response はプラセボを上回る達成率が示された (群間差: 36.4% [95% CI: 3.1, 59.3] p=0.030: Fisher's Exact 検定)。また、本試験にて長期投与 (データカットオフによる52週時点の評価)による安全性及び効果の持続性も認められ、薬物動態プロファイルは欧米人患者と同様であった。これらの成績により、日本人 ITP 患者における本剤の有効性及び安全性が確認された。

以上より、本剤は既存治療にて効果不十分又は忍容性に問題のあった慢性 ITP 患者に対して高い有用性が示されたため、効能・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」と設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

- ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
- ・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

(解説)

「・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合」については、本剤の臨床的位置づけ及び国内外臨床試験の対象患者を踏まえて設定した。

「・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合」については、慢性 ITP の治療目標は血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防し得る血小板数を維持することである (成人 ITP 治療の参照ガイド2019年改訂版<sup>9)</sup>) ことから、本剤は、血小板数及び臨床症状などを考慮の上、出血リスクの高い患者に対して投与されるべき薬剤であるとして設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量100mgを1日2回、経口投与する。初回投与量を4週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は150mgを1日2回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は1回150mgを1日2回とする。

## (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・難治性 ITP 患者 18 例を対象に本剤 75、100、125 又は 150 mg 1 日 2 回を開始用量として用量を漸増した海外第 II 相臨床試験 (D4300-022 試験<sup>10)</sup>) において主に血小板数の増加が認められた用法及び用量は 100、125 又は 150 mg 1 日 2 回であったことから、海外第 III 相臨床試験 (C788-047 試験<sup>4)</sup>及び C788-048 試験<sup>5)</sup>) では「開始用量を 100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満である場合に 150 mg 1 日 2 回に増量可能」として本剤又はプラセボを 24 週間投与した。両試験の主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、それぞれ本剤群で 17.6% (9/51 例) 及び 18.0% (9/50 例)、プラセボ群で 0% (0/25 例) 及び 4.2% (1/24 例) であり、C788-047 試験では本剤群で有意に高く、C788-048 試験でも本剤群の達成割合が高かった (Fisher's Exact 検定:それぞれ p=0.0261、p=0.1519)。一方で、重篤な出血関連有害事象は、それぞれ本剤群で 5.9%及び 4.0%、プラセボ群で 12.0%及び 8.3%、中等度から高度の出血関連有害事象は、それぞれ本剤群で 11.8%及び 8.0%、プラセボ群で 20.0%及び 12.5%であり、いずれも本剤群で低かった。以上のように、持続性/慢性 ITP 患者に対する本剤 100~150 mg、1 日 2 回の用法・用量にて、血小板数の増加効果及びそれに伴う出血症状の減少が認められた。
- ・日本人と白人の健康被験者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (D4300-007 試験)<sup>11)</sup>で、R406 の薬物動態に明確な人種差は認められなかったこと、また、脾臓チロシンキナーゼの発現に民族差があるとの報告はなされていないことから、国内第 III 相臨床試験 (R788-1301 試験)<sup>8)</sup>の用法・用量は、海外第 III 相臨床試験と同様に、「開始用量を 100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50,000/ $\mu$ L 未満かつ忍容性が良好である場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能」とした。その結果、主要評価項目の Stable platelet response の達成割合は本剤群 36.4% (8/22 例) 及びプラセボ群 0.0% (0/12 例) であり、本剤群でプラセボ群と比較して有意に高かった (Fisher's Exact 検定:p=0.030)。Stable platelet response 達成例 8 例の 24 週時の用法及び用量は、150 mg 1 日 2 回投与 3 例、100 mg 1 日 2 回投与 3 例、150 mg 1 日 1 回 2 例であり、海外第 III 相臨床試験と同様の用法・用量にて、いずれの投与量に偏ることなく有効性を示した。安全性についても大きな問題はなく、良好な忍容性を示した。

以上より、本剤の用法・用量は、「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする」とした。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜 1 段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.1-11.1.3、11.1.5、12. 参照]

1 日投与量	用法
300 mg/日	150 mg を 1 日 2 回 <sup>a)</sup>
200 mg/日	100 mg を 1 日 2 回 <sup>a)</sup>
150 mg/日	150 mg を 1 日 1 回
100 mg/日 <sup>b)</sup>	100 mg を 1 日 1 回

a) 1 日 2 回投与では 8 時間を目安に間隔を空けて投与すること。

b) 100 mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。

(解説)

#### 7.1

欧米の添付文書及び国内外の第 III 相臨床試験で設定した用量調節基準を参考に設定した。本剤投与期間中は、血液学的検査、血圧及び肝機能検査を定期的にモニタリングし、表を参考に用量調節すること。

本剤投与開始後 4 週までに血小板数増加効果が不十分で忍容性が良好な場合には 1 日 300 mg を上限に増量し、副作用が発現し、減量等が必要と判断される場合には 1 段階減量、あるいは休薬・中止すること。なお、副作用による本剤の用量調節基準は、次項を参照すること。

7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。

7.3 血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数

が 250,000/ $\mu$ L 超に増加した場合には、減量又は休薬すること。[8.2 参照]

7.4 本剤を 12 週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。

(解説)

7.2

本剤投与による副作用発現抑制の観点より、治療上必要最小限の用量を使用することが望ましいことから設定した。

7.3

国内第 III 相臨床試験において使用した、血小板数の目安と血小板数が過剰増加した場合の投与量調節の基準を参考に設定した。

7.4

国内外臨床試験成績より、本剤の効果は 12 週までにあらわれることが示されたこと、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合に、本剤を漫然に投与すべきでないことから設定した。

7.5 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。

発現事象	対処方法 (目安)
下痢 [7.1、11.1.1 参照]	
グレード <sup>注)</sup> 3 又は 4 以下のいずれかに該当する場合等 - 投与開始前と比較して 1 日 7 回以上の排便回数の増加 - 入院を要する - 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合	本剤を休薬する。 グレード 1 以下に下痢が改善した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
高血圧 [7.1、8.3、11.1.2 参照]	
収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上に上昇した場合	降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に上昇した場合	本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
好中球減少 [7.1、8.4、11.1.3 参照]	
好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/ $\mu$ L 未満であった場合は、本剤を休薬する。 休薬により好中球数が 1,500/ $\mu$ L 超まで回復したら、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
肝機能障害 [7.1、8.5、11.1.5、12. 参照]	
以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本剤を休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。

以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	AST 又は ALT の上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下を満たす場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上	本剤を休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。 AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。
以下のいずれも満たす場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本剤を中止する。

注) グレードは CTCAE ver 5.0 による。

(解説)

### 7.5

国内第 III 相臨床試験において使用した、特定の有害事象（下痢、高血圧、好中球減少、肝機能異常）が発現した際の投与量調節の基準及び欧米の添付文書の推奨用法用量調節を参考に、本剤の減量・休薬・中止が必要となる場合の対処方法の目安を医療機関に参考情報として提供し、リスク最小化を図ることは重要と考え設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

<評価資料>

相	試験の種類 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	対象・患者/ 被験者数	投与量、投与方法、投与期間 (すべて経口投与)
第 I 相	海外第 I 相 (D4300-007 試験)	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、用量漸増 安全性、忍容性、PK (日本人と白人の比較)	日本人／白人の 健康男性：56 例 ・日本人：40 例 ・白人：16 例	・本剤 50 mg bid、100 mg bid (各 6 例)、 150 mg qd (24 例)、200 mg bid (6 例) ・プラセボ bid (14 例) 単回投与後、7 日間反復投与 (最終日 1 回)
	海外第 I 相 (D4300-032 試験)	非盲検 日本人における安全性、 忍容性、PK	日本人健康男性 ：24 例	・本剤 100 mg bid (12 例) ・本剤 200 mg bid (12 例) 単回投与後、7 日間反復投与 (最終日 1 回)
第 II 相	海外第 II 相 (D4300-022 試験)	非盲検、用量漸増 有効性、安全性	慢性難治性 ITP 患者：18 例	・初回用量：本剤 75、100、125、150 mg bid ・最大用量：本剤 100、125、150、175 mg bid、275 mg qd、3 ヶ月 (継続可能)
第 III 相	海外第 III 相 (C788-047 試験)	二重盲検、無作為化、 並行群間、プラセボ対照 有効性、安全性、PK	持続性/慢性 ITP 患者：76 例	・本剤 100 mg 又は 150 mg bid (51 例) ・プラセボ bid (25 例) 24 週間投与
	海外第 III 相 (C788-048 試験)	二重盲検、無作為化、 並行群間、プラセボ対照 有効性、安全性、PK	持続性/慢性 ITP 患者：74 例	・本剤 100 mg 又は 150 mg bid (50 例) ・プラセボ bid (24 例) 24 週間投与
	海外第 III 相 (C788-049 試験)	非盲検、単群 安全性、長期の有効性、 PK (継続投与試験)	持続性/慢性 ITP 患者：123 例	本剤 100 mg 又は 150 mg bid 5 年間又は製造販売承認まで
	国内第 III 相 (R788-1301 試験)	第 I 期：二重盲検、無 作為化、プラセボ対照 有効性、安全性、PK	慢性 ITP 患者： 34 例	・本剤 100 mg 又は 150 mg bid (22 例) ・プラセボ bid (12 例) 24 週間投与

相	試験の種類 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	対象・患者/ 被験者数	投与量、投与方法、投与期間 (すべて経口投与)
		第 II 期：非盲検、単群 長期の安全性、有効性	30 例	本剤 100 mg 又は 150 mg bid 28 週間投与 (第 I 期との合計で 52 週間)
		第 III 期：非盲検、単群 長期の安全性、有効性	22 例 (休薬期：12 例)	本剤 100 mg 又は 150 mg bid 第 II 期終了後、休薬期を経て、製造販売 承認まで

bid：1 日 2 回投与、ITP：特発性血小板減少性紫斑病、PK：薬物動態、qd：1 日 1 回投与

<参考資料>

相	試験の種類 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	対象・患者/ 被験者数	投与量、投与方法、投与期間 (特に記載がない限り経口投与)
第 I 相 ／ 臨床薬理	海外第 I 相 (C406-001 試験)	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照、用量漸 増 安全性、忍容性、PK	健康男性：59 例 パート A：35 例 パート B：24 例	・パート A (単回投与)：R406 を 80～ 600 mg (各 5～6 例) 又はプラセボ (8 例) ・パート B (7 日間反復投与)：R406 を 100、200、300 mg bid 又はプラセボ (各 6 例)
	海外第 I 相・薬物 相互作用 (パート C) (C788-001 試験)	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照 忍容性、PK、薬物相互 作用 (ケトコナゾール)	健康男性：34 例 パート A：18 例 パート B：8 例 パート C：8 例	・パート A (単回投与、用量漸増)：本剤 80、250、400 mg (各 5 例)、プラセボ (3 例) ・パート B (7 日間反復投与)：本剤 160 mg (6 例) 又はプラセボ (2 例) bid (1、7 日目 qd) ・パート C：本剤 80 mg 1 日目に qd、ケト コナゾール 200 mg/プラセボ-1 日目に qd +1～3 日目に bid (8 例) (2 期クロスオ ーバー)
	海外第 I 相 (C788-003 試験)	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照 安全性、忍容性、PK	健康被験者：10 例	本剤 250 mg (8 例) 又はプラセボ (2 例) を 20 日間 bid (1 及び 20 日目 qd)
	海外バイオアベイ ラビリティ評価 (D4300-027 試験)	非盲検 PK (絶対的バイオアベ イラビリティ)	健康男性：10 例	本剤 150 mg を経口投与し、1.75 時間後に [ <sup>14</sup> C] R406 (270 nCi (10 kBq) 未満) 100 μg を点滴静注 (15 分間) した (単回 投与)
	海外 QT/QTc 評価 (C788-013 試験)	二重盲検、無作為化、 陽性対照 [モキシフロ キサシン (MFLX)]、プ ラセボ (PBO) 対照、ダ ブルダミー QT/QTc 間隔への影響	健康被験者： 208 例 ・パート A：51 例 ・パート B：52 例 ・パート C：52 例 ・パート D：53 例	・パート A：本剤 100 mg+MFLX PBO ・パート B：本剤 300 mg+MFLX PBO ・パート C：本剤 PBO+MFLX PBO ・パート D：1～3 日目に本剤 PBO+ MFLX PBO、4 日目に本剤 PBO+MFLX 400 mg qd 4 日間反復投与 (本剤/PBO：1～3 日目 bid +4 日目 qd、MFLX/PBO：1～4 日目 qd)
	海外マスバランス (C788-014 試験)	非盲検 PK (マスバランス)	健康男性：6 例	[ <sup>14</sup> C]ホスタマチニブ 150 mg (100 μCi) 単回投与
	海外生物学的同等 性 (D4300-020 試験)	非盲検、無作為化 PK (2 種類の錠剤の生 物学的同等性) ・パート A：絶食時投与 ・パート B：食後投与	健康被験者：88 例 ・パート A：44 例 ・パート B：44 例	・パート A：50 mg×2 錠、100 mg×1 錠、 50 mg×3 錠、150 mg×1 錠 (4 群クロスオ ーバー) ・パート B：50 mg×3 錠、150 mg×1 錠 (2 群クロスオーバー) 単回投与
	海外生物学的同等 性 (C788-054 試験)	非盲検、部分的繰り返 し、3 期、無作為化、 クロスオーバー、PK (2 種類の錠剤の生物学的 同等性)	健康男性：42 例	2 種類の 150 mg 錠を空腹時に単回投与 全 3 回投与 (2 回は同じ錠剤)

相	試験の種類 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	対象・患者/ 被験者数	投与量、投与方法、投与期間 (特に記載がない限り経口投与)
	海外第 I 相 (D4300-009 試験)	非盲検 安全性、忍容性、PK 腎機能低下者試験	腎機能正常者/ 低下者：24 例	本剤 150 mg 単回投与 ・腎機能正常者：8 例 ・腎機能中等度低下者：8 例 ・末期腎不全患者：8 例
	海外第 I 相 (D4300-010 試験)	非盲検 安全性、忍容性、PK 肝機能低下者試験	肝機能正常者/ 低下者：32 例	本剤 150 mg 単回投与 ・肝機能正常者：8 例 ・肝機能軽度低下者：8 例 ・肝機能中等度低下者：8 例 ・肝機能重度低下者：8 例
	海外薬物相互作用 (C788-018 試験)	非盲検 PK (ミダゾラムとの相互作用)	健康男性：16 例	ミダゾラム 7.5 mg：1 及び 8 日目に qd 本剤 100 mg：2～7 日目に bid+8 日目に qd (8 日間反復投与)
	海外薬物相互作用 (D4300-011 試験)	非盲検 PK (ベラパミルとの相互作用)	健康被験者：15 例	・投与期間 1：本剤 150 mg を単回投与 ・投与期間 2：ベラパミル 80 mg：1～4 日目に tid+本剤 150 mg 2 日目に qd
	海外薬物相互作用 (D4300-012 試験)	単盲検、プラセボ対照 PK (経口避妊薬：エチニルエストラジオール 30 μg/レボノルゲステレル 150 μg との相互作用)	健康女性：33 例	・投与 A：本剤プラセボ bid (21 日目は 1 回) + 経口避妊薬 qd を 21 日間反復投与 ・投与 B：本剤 100 mg bid (21 日目は 1 回) + 経口避妊薬 qd を 21 日間反復投与
	海外薬物相互作用 (D4300-013 試験)	非盲検 PK、PD (ワルファリンとの相互作用)	健康被験者：15 例	ワルファリン 25 mg：1 日目と 14 日目に qd 本剤 100 mg：8～20 日目に bid (20 日間反復投与)
	海外薬物相互作用 (D4300-014 試験)	非盲検 PK (ピオグリタゾンとの相互作用)	健康男性：15 例	・第 1 期：ピオグリタゾン 30 mg 単回投与 ・第 2 期：本剤 100 mg bid を 8 日間反復投与+7 日目にピオグリタゾン 30 mg 単回投与
	海外薬物相互作用 (D4300-015 試験)	非盲検 PK (リファンピシンとの相互作用)	健康男性：15 例	・第 1 期：本剤 150 mg を単回投与 ・第 2 期：リファンピシン 600 mg qd を 8 日間反復投与+6 日目に本剤 150 mg 単回投与
	海外食事の影響及び薬物相互作用 (D4300-019 試験)	非盲検 PK ・パート A：食事の影響、ラニチジンとの相互作用 ・パート B：相対的バイオアベイラビリティ	健康被験者：28 例	・パート A (2 回投与：7 日以上の wash out) 投与群 I：本剤 150 mg 錠を食後、及び本剤 150 mg 錠+ラニチジン 150 mg を空腹時に単回投与 (14 例) 投与群 II：本剤 50 mg 錠 3 錠を食後、及び空腹時に単回投与 (14 例) ・パート B (パート A の全被験者が参加)：本剤 150 mg 錠の参照製剤 (パート A で使用) とロット違いの 2 製剤を単回投与
	海外薬物相互作用 (D4300-026 試験)	非盲検 PK (ジゴキシンとの相互作用)	健康男性：23 例	ジゴキシン 0.25 mg qd：1～15 日目 (1 日目のみ 2 回投与) + 本剤 100 mg bid：9～15 日目
	海外薬物相互作用 (D4300-039 試験)	非盲検 PK (ロスバスタチン及びシンバスタチンとの相互作用)	健康被験者：42 例	グループ A：ロスバスタチン 20 mg (21 例) グループ B：シンバスタチン 40 mg (21 例) ・投与 A：1 日目にロスバスタチン/シンバスタチンを単回投与 ・投与 B：本剤 100 mg を 1～7 日目に bid +6 日目にロスバスタチン/シンバスタチンを単回投与

相	試験の種類 (試験番号)	試験デザイン 及び目的	対象・患者/ 被験者数	投与量、投与方法、投与期間 (特に記載がない限り経口投与)
	海外薬物相互作用 (C788-004 試験)	二重盲検、無作為化、 プラセボ対照 PK [メトトレキサート (MTX) との相互作用]	MTX 投与中の RA 患者：16 例	MTX (5~25 mg/週) 投与中の患者に本剤 100 mg (12 例) 又はプラセボ (4 例) を 3 ~9 日目に反復投与 (3 及び 9 日目に qd、 4~8 日目に bid)
第 II 相	国際共同第 II 相 (アジア) (D4300-008 試 験)	二重盲検、無作為化、プ ラセボ対照、並行群間、 用量設定試験 有効性、安全性	MTX で効果不十分 の RA 患者： 163 例 (日本人 66 例)	本剤 100 mg (31 例)、100 mg (4 週間) → 150 mg (33 例)、75 mg (33 例)、50 mg (33 例)、プラセボ (33 例) を bid で 12 週間 投与
	国際共同第 II 相 (アジア) (D4300-029 試 験)	非盲検 安全性 (D4300-008 試 験からの継続投与試 験)	D4300-008 試験 を終了した RA 患者：115 例 (日本人 47 例)	本剤 100 mg qd (MTX と併用) (開発中止により早期終了)

bid：1日2回投与、ITP：特発性血小板減少性紫斑病、PK：薬物動態、qd：1日1回投与、RA：関節リウマチ、tid：1日3回投与

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ① 単回、反復投与 (外国人データ)

外国人健康男性 5 例を対象に本剤 400 mg を単回経口投与した海外第 I 相試験 (C788-001 試験) において、有害事象は 4/5 例 (80.0%) に発現し、複数例に発現した有害事象は体位性めまい 3/5 例 (60.0%) であった。有害事象はいずれも軽度で忍容性に問題は認められなかった。なお、R406 の曝露量は  $C_{max}$  が  $1,220 \pm 317$  ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$  が  $13,400 \pm 4,360$  ng・h/mL であった<sup>12)</sup>。

外国人健康被験者 52 例を対象に本剤 300 mg を 1 日 2 回で 4 日間反復投与 (4 日目は 1 回投与) した海外 QT/QTc 評価試験 (C788-013 試験) において、有害事象は 16/52 例 (30.8%) に発現し、複数例に発現した有害事象は、頭痛 6/52 例 (11.5%)、悪心 3/52 例 (5.8%)、浮動性めまい、発疹及び背部痛が各 2/52 例 (3.9%) であった。有害事象はいずれも軽度から中等度であり、忍容性は良好であった。なお、4 日目における R406 の曝露量は  $C_{max}$  が  $3,020 \pm 1,180$  ng/mL、 $AUC_{ss}$  が  $46,600 \pm 18,000$  ng・h/mL であった<sup>13)</sup>。

#### ② 単回、反復投与 (日本人データ)

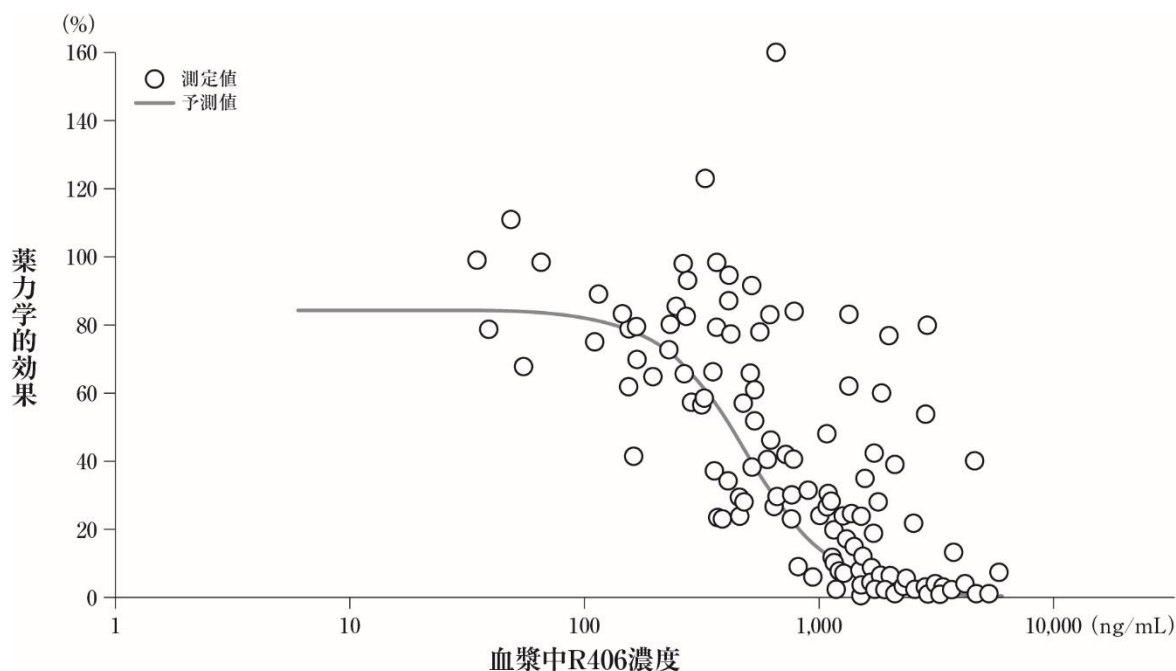
日本人健康男性 6 例を対象に本剤 200 mg を単回経口投与し、4 日目から 1 回 200 mg を 1 日 2 回 7 日間連続経口投与 (最終日は 1 回投与) した海外第 I 相試験 (D4300-007 試験) において有害事象は認められなかった。なお、R406 の曝露量の幾何平均値 (GCV) は、単回投与時で  $C_{max}$  が 395 (38.8) ng/mL 及び  $AUC_{0-\infty}$  が 4,430 (32.1) ng・h/mL、反復投与時 (7 日目) で  $C_{max,ss}$  が 1,730 (20.4) ng/mL 及び  $AUC_{ss}$  が 14,100 (19.4) ng・h/mL であった<sup>11)</sup>。

$GCV = 100 \times [\exp(s^2) - 1]^{1/2}$  で、 $s$  はデータの標準偏差を対数スケールに変換した数値。GCV の単位は%

### 2) 薬力学的試験 (外国人データ)

外国人健康被験者を対象として、Syk シグナル伝達経路の阻害作用の指標となる、血液検体中の CD63 陽性 (CD63<sup>+</sup>) 好塩基球の割合を検討した結果、シグモイド  $E_{max}$  モデルによる薬力学的効果を 50%低下させる血漿中 R406 濃度の推定値 ± 標準誤差は、 $496 \pm 42.2$  ng/mL (約  $1.06 \mu\text{mol/L}$ ) であった。これは、1 日あたりの AUC とし約  $12,000$  ng・h/mL (約  $496$  ng/mL × 24h) に相当する<sup>14)</sup>。

### 健康成人における血漿中 R406 濃度と CD63<sup>+</sup>好塩基球変化率との相関（外国人データ）



好塩基球は Syk 依存的経路の活性化によって脱顆粒し、これが CD63 発現量の増加と同時に起こることから、投与前の試料を標準として、R406 投与後に得られた血液検体中の CD63<sup>+</sup>好塩基球の割合を測定することで Syk シグナル伝達経路に対する R406 の阻害作用の指標となる。この薬力学的効果は、対応する時点での R406 の血漿中濃度と関連しており、シグモイド E<sub>max</sub> モデルを用いて、R406 の薬物濃度と薬力学を記述するモデルを構築した。CD：分化抗原群、E<sub>max</sub>：最大効果、Syk：脾臓チロシンキナーゼ

方法：外国人健康被験者を対象として、R406（80～600 mg）又はプラセボを単回経口投与（それぞれ 27 例、8 例）、及び R406（100～300 mg）又はプラセボを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与（1 及び 7 日目は 1 回投与、それぞれ 18 例、6 例）した（二重盲検、プラセボ対照、無作為化、漸増投与試験）。

### 3) QT/QTc 評価試験（外国人データ）

外国人健康被験者 208 例を対象にホスタマチニブの臨床用量及び臨床用量を大幅に超える用量における QTc 間隔への影響について、本剤、モキシフロキサシン及びプラセボ投与による無作為化二重盲検プラセボ対照試験で評価した。健康被験者を本剤臨床用量群（本剤 100 mg 1 日 2 回＋モキシフロキサシンプラセボ）、本剤過量用量群（本剤 300 mg 1 日 2 回＋モキシフロキサシンプラセボ）、プラセボ群（本剤プラセボ＋モキシフロキサシンプラセボ）、モキシフロキサシン群（1～3 日目に本剤プラセボ 1 日 2 回＋モキシフロキサシンプラセボ、4 日目に本剤プラセボ＋モキシフロキサシン 400 mg を単回投与）のいずれかに無作為に割り付け、4 日間反復投与した。

本剤臨床用量群及び過量用量群において、プラセボで補正した QTcF 延長の最大変化量は 5.83 ms、信頼区間上限の最大値は 8.72 ms であり、いずれも 300 mg 投与後 23.5 時間であった。薬物濃度-QTc 解析では、R406 濃度とプラセボで補正した QTcF 変化量（延長）の傾きは -0.830（p=0.51：反復測定回帰）であった。

以上から、本剤は QT/QTc 延長作用を示さないと判断された<sup>13)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。」である。

### (3) 用量反応探索試験

#### <海外第 II 相用量探索試験（D4300-022 試験）<sup>10)</sup>>

試験デザイン	非盲検、用量漸増パイロット試験
対象	3 ヶ月間継続して血小板数 30,000/ $\mu$ L 未満で、6～12 週間の用量探索試験に適格な慢性難治性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者 18 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 18 歳以上 75 歳以下の男性及び女性</li> <li>・ 3 ヶ月以上前に慢性難治性 ITP と診断された患者。慢性難治性 ITP は以下のように定義した； <ul style="list-style-type: none"> <li>- 3 ヶ月以上にわたり血小板数が 30,000/<math>\mu</math>L 未満の患者（種々の治療に対する一過性の反応を除く）。この期間において、少なくとも 3 回の独立した測定による血小板数が</li> </ul> </li> </ul>



	<p>30,000/<math>\mu</math>L未満で、少なくとも1回は試験参加の3ヵ月以上前であること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 既往歴及び臨床検査から、HIV感染症、リンパ増殖性疾患、骨髓異形成、全身性エリテマトーデス、薬剤性又は同種免疫性血小板減少症、異常グロブリン血症を否定できる患者</li> <li>- 2種類以上のITP治療法（静注免疫グロブリンの使用有無は問わない）を試行した患者</li> </ul> <p>・過去6ヵ月以内の標準的な血清学的検査で、HIV、B型及びC型肝炎ウイルスが陰性の患者</p>																											
主な除外基準	<p>以下の臨床検査値異常を有する患者；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・白血球数 2,500/<math>\mu</math>L未満、好中球数 1,800/<math>\mu</math>L未満、リンパ球数 750/<math>\mu</math>L未満、ヘモグロビン量 10 g/dL未満、又はトランスアミナーゼ値（ALT又はAST）基準値上限の1.5倍超</li> </ul>																											
試験方法	<p>本試験は、ホスタマチニブの開始用量を75~200 mg（最大225 mgまで）で1日2回経口投与する用量漸増試験であった。各用量群には3例以上の患者が登録され、4週間の投薬完了後に独立安全性評価者の同意が得られた場合に、次の高用量群の登録開始を可能とした。2例以上の患者が投与された用量で持続的な反応を示した場合、3例の患者を当該用量群に追加登録可能とした。また、4例以上の患者が持続的な反応を示した場合、反応及び忍容性を確認するため、当該用量群に6例を追加登録可能とした。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>用量コホート（1群の例数）</th> <th>開始用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1（3~6例）</td> <td>75 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>2（3~6例）</td> <td>100 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>3（3~6例）</td> <td>125 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>4（3~6例）</td> <td>150 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>5（3~6例）</td> <td>175 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>6（3~6例）</td> <td>200 mg 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>いずれの患者でも問題となる有害な作用〔正常値上限の3倍を超えるALT、1,000/<math>\mu</math>L未満の多形核好中球、及び/又は米国国立がん研究所の有害事象共通用語規準（NCI-CTC）におけるGrade2に相当する毒性〕がみられなければ、所定の用量による投与の2週間後に、25 mg 1日2回ずつ増量可能とした。25 mg 1日2回以上の増量も可能であるが、2週間以上の間隔を空けて行い、投与開始4週時以降に増量する場合は独立安全性評価者の同意が必要とされた。投与開始6週時までいずれの用量でも反応が認められなかった患者は、投与中止とした。投与開始12週時まで効果が持続した患者は、禁忌がない限り効果が持続した用量でさらに9~21ヵ月の投与継続を可能とした。血小板数の増加反応が24ヵ月間持続し、安全性に問題がないと治験担当医師より判断された患者は継続的な投与を受けられることとした。</p>	用量コホート（1群の例数）	開始用量	1（3~6例）	75 mg 1日2回	2（3~6例）	100 mg 1日2回	3（3~6例）	125 mg 1日2回	4（3~6例）	150 mg 1日2回	5（3~6例）	175 mg 1日2回	6（3~6例）	200 mg 1日2回													
用量コホート（1群の例数）	開始用量																											
1（3~6例）	75 mg 1日2回																											
2（3~6例）	100 mg 1日2回																											
3（3~6例）	125 mg 1日2回																											
4（3~6例）	150 mg 1日2回																											
5（3~6例）	175 mg 1日2回																											
6（3~6例）	200 mg 1日2回																											
評価項目	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・主要評価項目：血小板数が30,000/<math>\mu</math>L以上かつベースラインから20,000/<math>\mu</math>L以上増加した患者（レスポンドーと定義）の割合</li> <li>・副次評価項目：血小板数が50,000/<math>\mu</math>L以上を達成した患者の割合及び150,000/<math>\mu</math>L以上を達成した患者の割合</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <p>有害事象、副作用、臨床検査、身体検査、バイタルサイン、12誘導心電図</p>																											
結果	<p>&lt;曝露量&gt;</p> <p>本試験には18例が登録され、6例が試験を完了し、12例が中止した。初期投与量は、75 mg 1日2回から150 mg 1日2回であり、漸増後の最大投与量は、全患者が100 mg 1日2回以上で、そのうち8例（44.4%）が175 mg 1日2回に到達した。</p> <p><b>初期投与量及び最大投与量（n=18）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ホスタマチニブ用量</th> <th>初期投与量, n (%)</th> <th>最大投与量, n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>75 mg 1日2回</td> <td>3 (16.7)</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>100 mg 1日2回</td> <td>5 (27.8)</td> <td>1 (5.6)</td> </tr> <tr> <td>125 mg 1日2回</td> <td>6 (33.3)</td> <td>2 (11.1)</td> </tr> <tr> <td>275 mg 1日1回</td> <td>—</td> <td>1 (5.6)</td> </tr> <tr> <td>150 mg 1日2回</td> <td>4 (22.2)</td> <td>6 (33.3)</td> </tr> <tr> <td>175 mg 1日2回</td> <td>—</td> <td>8 (44.4)</td> </tr> </tbody> </table> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p><b>主要評価項目</b></p> <p>血小板数 30,000/<math>\mu</math>L以上かつベースラインから20,000/<math>\mu</math>L以上増加した患者（レスポンドー）の割合は、投与12週で50.0%（5/10例）、投与24週で57.1%（4/7例）であった。</p> <p><b>有効性の主要評価項目（レスポンドーの割合）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>測定時点</th> <th>レスポンドーの割合 (%) (n=18)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>投与開始2週時, n (%)</td> <td>8/17 (47.1)</td> </tr> <tr> <td>投与開始6週時, n (%)</td> <td>5/15 (33.3)</td> </tr> </tbody> </table>	ホスタマチニブ用量	初期投与量, n (%)	最大投与量, n (%)	75 mg 1日2回	3 (16.7)	—	100 mg 1日2回	5 (27.8)	1 (5.6)	125 mg 1日2回	6 (33.3)	2 (11.1)	275 mg 1日1回	—	1 (5.6)	150 mg 1日2回	4 (22.2)	6 (33.3)	175 mg 1日2回	—	8 (44.4)	測定時点	レスポンドーの割合 (%) (n=18)	投与開始2週時, n (%)	8/17 (47.1)	投与開始6週時, n (%)	5/15 (33.3)
ホスタマチニブ用量	初期投与量, n (%)	最大投与量, n (%)																										
75 mg 1日2回	3 (16.7)	—																										
100 mg 1日2回	5 (27.8)	1 (5.6)																										
125 mg 1日2回	6 (33.3)	2 (11.1)																										
275 mg 1日1回	—	1 (5.6)																										
150 mg 1日2回	4 (22.2)	6 (33.3)																										
175 mg 1日2回	—	8 (44.4)																										
測定時点	レスポンドーの割合 (%) (n=18)																											
投与開始2週時, n (%)	8/17 (47.1)																											
投与開始6週時, n (%)	5/15 (33.3)																											

投与開始 12 週時, n (%)	5/10 (50.0)
投与開始 24 週時, n (%)	4/7 (57.1)
投与開始 12 ヶ月時, n (%)	5/10 (50.0)
投与開始 24 ヶ月時, n (%)	2/7 (28.6)

**副次評価項目**  
血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上を達成した患者の割合は、投与開始 12 週時で 50.0% (5/10 例)、投与開始 24 週時で 57.1% (4/7 例) であった。血小板数が 150,000/ $\mu$ L 以上を達成した患者の割合は、投与開始 12 週で 30.0% (3/10 例)、投与開始 24 週時で 14.3% (1/7 例) であった。

**<安全性>**  
副作用は 18 例中 18 例 (100%) に認められた。発現頻度が 50%以上の副作用は、血中ブドウ糖増加、血圧上昇及び斑状出血が各 66.7% (12/18 例)、AST 増加、点状出血及び下痢が各 61.1% (11/18 例)、並びに血中ブドウ糖減少 55.6% (10/18 例) であった。  
死亡例は 1/18 例 (5.6%) で、無酸素性脳症 (75 mg 1 日 2 回投与) を発現し、投与開始後 426 日目に死亡した。治験薬との因果関係は「関連なし」と判定された。死亡例を除く重篤な副作用は 11.1% (2/18 例) であり、その内訳は悪心・嘔吐・下痢が 1 例、深部静脈血栓症が 1 例であった。  
本試験における治験薬投与中止に至った有害事象は 27.8% (5/18 例) に認められ、初期治療期に 4/18 例 (22.2%) 及び継続投与期に 2/13 例 (15.4%) で発現し、25 ヶ月以降には認められなかった。治験薬投与中止に至った有害事象の発現は、いずれも 1 例であった。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。」である。

#### (4) 検証的試験

##### 1) 有効性検証試験

##### <海外第 III 相試験 (C788-047 試験<sup>4)</sup>、C788-048 試験<sup>5)</sup> 及び統合解析<sup>15), 16)</sup>>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験 (北米、欧州、オーストラリア)
対象	持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者 150 例 (C788-047 試験 76 例、C788-048 試験 74 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>18 歳以上の男性及び女性の持続性/慢性 ITP 患者</li> <li>過去 3 ヶ月以内に 3 回以上測定 (そのうち 2 回以上はスクリーニング期間中に測定) された血小板数の平均値が 30,000/<math>\mu</math>L 未満 (レスキュー薬の影響を除き 35,000/<math>\mu</math>L を超えない) の患者</li> <li>過去に ITP の治療のために少なくとも 1 種類の標準的な治療法を受けた患者</li> <li>Karnofsky Performance Status スケールが 70 以上の患者</li> <li>併用可能 ITP 治療薬は、副腎脂質ステロイド (プレドニゾン換算で 20 mg/日未満)、アザチオプリン又はダナゾールとし、試験期間中も継続投与する場合は、用法・用量をベースライン時の 14 日以上前から変更せず、試験期間を通して変更しないことが予想された患者</li> <li>その他の ITP 治療薬を投与している場合は、治験実施計画書に規定された休薬期間に従って中止できる患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>無作為割付け前 2 週以内に血液又は血液製剤を投与された患者、処方薬の増量又は追加が行われた患者</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>スクリーニング期間 (1~4 週間)：本試験に組み入れる適格性を確認した。</li> <li>二重盲検期間 (24 週間)：血小板数 (15,000/<math>\mu</math>L 未満、15,000/<math>\mu</math>L 以上) 及び脾摘の施行歴 (有、無) を層別因子として、ホスタマチニブ群又はプラセボ群に 2:1 の比率で無作為に割り付け、24 週間経口投与した。投与開始時の用法・用量は 100 mg 1 日 2 回とし、投与開始 4 週時以降は血小板数及び忍容性を考慮して 150 mg 1 日 2 回に増量した。「投与量調整基準」に該当する有害事象が認められた場合は、基準に従って治験薬を 100 mg 1 日 1 回まで減量した。</li> </ul> <p>また、併用可能 ITP 治療薬を継続可能とし、血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満でレスキュー治療が必要な患者には、レスキュー薬を使用可能とした。</p> <p>投与開始 12 週時以降、血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満の患者、又はベースラインの血小板数が 15,000/<math>\mu</math>L 未満で 20,000/<math>\mu</math>L 以上の増加が認められなかった患者はノンレスポンドーとし、当該患者の試験中止を可能とした。これらのノンレスポンドーがホスタマチニブ 150 mg</p>

	<p>又はプラセボ 1 日 2 回の投与を 4 週間以上受けていた場合（150 mg の忍容性が良好でない場合を除く）、継続投与試験（C788-049 試験）への組み入れを可能とし、非盲検下でホスタマチニブの長期投与を受けた。本試験を完了した患者も C788-049 試験への組み入れを可能とした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 後観察期（2 週間）</li> </ul> <p><b>試験スケジュール</b></p> <p>無作為割り付けは血小板数（15,000/<math>\mu</math>L 未満又は以上）及び脾摘の施行歴（有、無）を層別因子として行った。      治験薬の投与量は 100 mg 1 日 2 回で開始し、4 週時以降は血小板数及び忍容性を考慮して 150mg 1 日 2 回に増量した。</p>																																																																																										
<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 主要評価項目：Stable platelet response の達成割合              Stable platelet response は、投与開始 14～24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上と定義し、達成した患者をレスポnderとした。</li> <li>2) 副次評価項目：投与 12 週及び 24 週時点の血小板数の達成割合（血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上、ベースラインの血小板数 15,000/<math>\mu</math>L 未満の患者における 30,000/<math>\mu</math>L 以上かつベースラインからの変化量が 20,000/<math>\mu</math>L 以上）等</li> </ol> <p>&lt;安全性評価項目&gt;      有害事象、治験薬との関連性 等</p>																																																																																										
<p>解析方法</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 解析対象集団：有効性解析の主要集団は、Intent-to-Treat (ITT) 集団（無作為割り付けされた全患者）とし、無作為割り付けに従って解析した。また、安全性解析は、C788-048 試験でプラセボ群に割り付けられた 1 例にホスタマチニブが 2 週時に投与されたため、この 1 例をホスタマチニブ群に含めて解析した。そのため安全性解析対象集団は、C788-048 試験及び併合解析では、ホスタマチニブ群とプラセボ群の解析対象集団が 1 例異なる。</li> <li>・ 主要評価項目は、Stable platelet response を達成した患者（レスポnder）の血小板数及び割合を投与群別に要約し、その真の割合に対応する正確な両側 95% CI（Clopper-Pearson 法）を算出し、Fisher's Exact 検定を用いてホスタマチニブ群のプラセボ群に対する優越性を評価した（各試験及び統合解析）。有意水準は両側 5%とした。なお、効果不十分又は有害事象のため投与開始 24 週以前に投与中止した患者、及び投与 10 週以降にレスキュー治療を受けた患者は、ノンレスポnderとして扱った。</li> </ul>																																																																																										
<p>結果</p>	<p>&lt;患者背景&gt; (ITT 集団)</p> <table border="1" data-bbox="421 1361 1452 2065"> <thead> <tr> <th rowspan="2">項目</th> <th colspan="2">C788-047 試験</th> <th colspan="2">C788-048 試験</th> <th colspan="2">統合解析</th> </tr> <tr> <th>プラセボ群 (n=25)</th> <th>ホスタマチニブ群 (n=51)</th> <th>プラセボ群 (n=24)</th> <th>ホスタマチニブ群 (n=50)</th> <th>プラセボ群 (n=49)</th> <th>ホスタマチニブ群 (n=101)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>年齢 (歳) <sup>a)</sup></td> <td>57 [26-77]</td> <td>57 [20-88]</td> <td>50 [20-78]</td> <td>50 [21-82]</td> <td>53 [20-78]</td> <td>54 [20-88]</td> </tr> <tr> <td>性別：女性, n (%)</td> <td>17 (68)</td> <td>30 (59)</td> <td>13 (54)</td> <td>31 (62)</td> <td>30 (61)</td> <td>61 (60)</td> </tr> <tr> <td>地域, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>北米</td> <td>8 (32)</td> <td>17 (33)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>8 (16)</td> <td>17 (17)</td> </tr> <tr> <td>欧州</td> <td>13 (52)</td> <td>25 (49)</td> <td>24 (100)</td> <td>50 (100)</td> <td>37 (76)</td> <td>75 (74)</td> </tr> <tr> <td>オーストラリア</td> <td>4 (16)</td> <td>9 (18)</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>4 (8)</td> <td>9 (9)</td> </tr> <tr> <td>ITP 罹病期間 (年) <sup>a)</sup></td> <td>5.5 [0.4-45.0]</td> <td>7.5 [0.6-53.0]</td> <td>10.8 [0.9-29.1]</td> <td>8.8 [0.3-50.2]</td> <td>7.8 [0.4-45]</td> <td>8.7 [0.3-53]</td> </tr> <tr> <td>ITP 罹病期間<math>\geq</math>3 年, n (%)</td> <td>17 (68)</td> <td>38 (75)</td> <td>18 (75)</td> <td>38 (76)</td> <td>35 (71)</td> <td>76 (75)</td> </tr> <tr> <td>ITP 前治療の種類 <sup>a)</sup></td> <td>5.0 [1-10]</td> <td>3.0 [1-9]</td> <td>3.0 [1-10]</td> <td>3.0 [1-13]</td> <td>3.0 [1-10]</td> <td>3.0 [1-13]</td> </tr> <tr> <td>ITP 前治療の内訳, n (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>副腎皮質ステロイド</td> <td>25 (100)</td> <td>46 (90)</td> <td>22 (92)</td> <td>48 (96)</td> <td>47 (96)</td> <td>94 (93)</td> </tr> </tbody> </table>	項目	C788-047 試験		C788-048 試験		統合解析		プラセボ群 (n=25)	ホスタマチニブ群 (n=51)	プラセボ群 (n=24)	ホスタマチニブ群 (n=50)	プラセボ群 (n=49)	ホスタマチニブ群 (n=101)	年齢 (歳) <sup>a)</sup>	57 [26-77]	57 [20-88]	50 [20-78]	50 [21-82]	53 [20-78]	54 [20-88]	性別：女性, n (%)	17 (68)	30 (59)	13 (54)	31 (62)	30 (61)	61 (60)	地域, n (%)							北米	8 (32)	17 (33)	0	0	8 (16)	17 (17)	欧州	13 (52)	25 (49)	24 (100)	50 (100)	37 (76)	75 (74)	オーストラリア	4 (16)	9 (18)	0	0	4 (8)	9 (9)	ITP 罹病期間 (年) <sup>a)</sup>	5.5 [0.4-45.0]	7.5 [0.6-53.0]	10.8 [0.9-29.1]	8.8 [0.3-50.2]	7.8 [0.4-45]	8.7 [0.3-53]	ITP 罹病期間 $\geq$ 3 年, n (%)	17 (68)	38 (75)	18 (75)	38 (76)	35 (71)	76 (75)	ITP 前治療の種類 <sup>a)</sup>	5.0 [1-10]	3.0 [1-9]	3.0 [1-10]	3.0 [1-13]	3.0 [1-10]	3.0 [1-13]	ITP 前治療の内訳, n (%)							副腎皮質ステロイド	25 (100)	46 (90)	22 (92)	48 (96)	47 (96)	94 (93)
項目	C788-047 試験		C788-048 試験		統合解析																																																																																						
	プラセボ群 (n=25)	ホスタマチニブ群 (n=51)	プラセボ群 (n=24)	ホスタマチニブ群 (n=50)	プラセボ群 (n=49)	ホスタマチニブ群 (n=101)																																																																																					
年齢 (歳) <sup>a)</sup>	57 [26-77]	57 [20-88]	50 [20-78]	50 [21-82]	53 [20-78]	54 [20-88]																																																																																					
性別：女性, n (%)	17 (68)	30 (59)	13 (54)	31 (62)	30 (61)	61 (60)																																																																																					
地域, n (%)																																																																																											
北米	8 (32)	17 (33)	0	0	8 (16)	17 (17)																																																																																					
欧州	13 (52)	25 (49)	24 (100)	50 (100)	37 (76)	75 (74)																																																																																					
オーストラリア	4 (16)	9 (18)	0	0	4 (8)	9 (9)																																																																																					
ITP 罹病期間 (年) <sup>a)</sup>	5.5 [0.4-45.0]	7.5 [0.6-53.0]	10.8 [0.9-29.1]	8.8 [0.3-50.2]	7.8 [0.4-45]	8.7 [0.3-53]																																																																																					
ITP 罹病期間 $\geq$ 3 年, n (%)	17 (68)	38 (75)	18 (75)	38 (76)	35 (71)	76 (75)																																																																																					
ITP 前治療の種類 <sup>a)</sup>	5.0 [1-10]	3.0 [1-9]	3.0 [1-10]	3.0 [1-13]	3.0 [1-10]	3.0 [1-13]																																																																																					
ITP 前治療の内訳, n (%)																																																																																											
副腎皮質ステロイド	25 (100)	46 (90)	22 (92)	48 (96)	47 (96)	94 (93)																																																																																					

IVIg 又は IV Anti-D	17 (68)	33 (65)	10 (42)	19 (38)	27 (55)	52 (51)
TPO 受容体作動薬	15 (60)	27 (53)	10 (42)	20 (40)	25 (51)	47 (47)
免疫抑制剤	12 (48)	22 (43)	10 (42)	22 (44)	22 (45)	44 (44)
脾摘	10 (40)	20 (39)	9 (38)	14 (28)	19 (39)	34 (34)
リツキシマブ	11 (44)	26 (51)	3 (13)	8 (16)	14 (29)	34 (34)
ダナゾール	4 (16)	7 (14)	5 (21)	13 (26)	9 (18)	20 (20)
化学療法	2 (8)	4 (8)	4 (17)	5 (10)	6 (12)	9 (9)
その他 (Dapsone <sup>c)</sup> )	3 (12)	10 (20)	0	0	3 (6)	10 (10)
ベースライン 血小板数 (/μL) <sup>b)</sup>	15,844 [1,000- 48,000]	16,202 [1,000- 51,000]	23,958 [1,000- 156,000]	15,900 [1,000- 33,000]	19,818 [1,000- 156,000]	16,052 [1,000- 51,000]

a) 中央値 [範囲]、b) 平均値 [範囲]、c) Dapsone は USP の表記で、日本の一般的名称はジアフェニルスルホンである (日本の適応症：ハンセン病)。

ITP：特発性血小板減少性紫斑病、ITT：intent to treat、IVIg：静注免疫グロブリン、IV Anti-D：静注抗D-免疫グロブリン、TPO：トロンボポエチン

<有効性>

主要評価項目 (Stable platelet response の達成割合)

Stable platelet response を達成した患者 (レスポンド) の割合は、C788-047 試験、C788-048 試験及び統合解析で、いずれもプラセボ群と比較してホスタマチニブ群で高い達成割合を示し、C788-047 試験及び統合解析では有意差が認められた (群間差は、C788-047 試験：17.6% [95% CI：7.2, 28.1]、p=0.0261、C788-048 試験：13.8% [95% CI：0.5, 27.1]、p=0.1519、統合解析：15.8% [95% CI：7.3, 24.2])、p=0.0072) (検定方法はいずれも Fisher's Exact 検定)。

Stable platelet response 達成割合

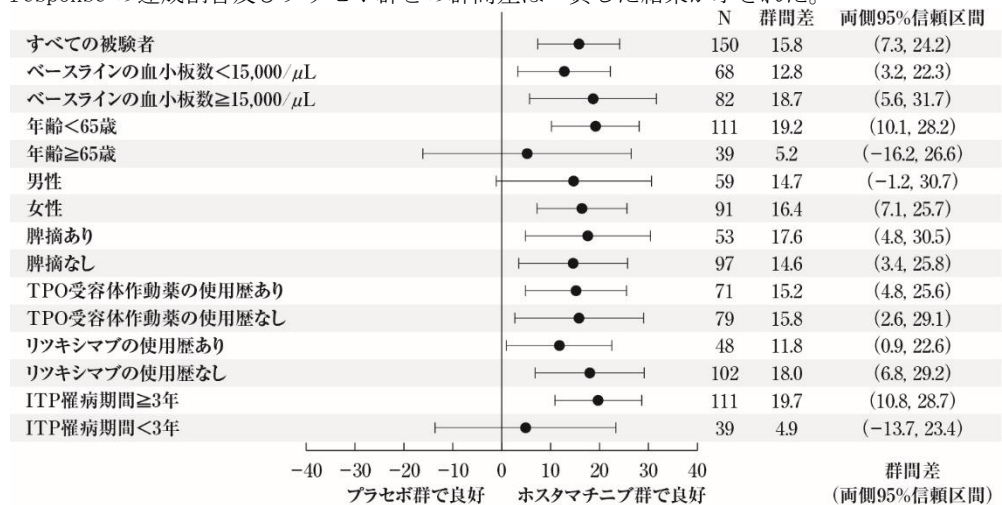
投与群	Stable platelet response 達成割合		
	C788-047 試験	C788-048 試験	統合解析
ホスタマチニブ群	17.6% (9/51 例)	18.0% (9/50 例)	17.8% (18/101 例)
プラセボ群	0.0% (0/25 例)	4.2% (1/24 例)	2.0% (1/49 例)
群間差 <sup>a)</sup>	17.6% (7.2, 28.1)	13.8% (0.5, 27.1)	15.8% (7.3, 24.2)
p 値 <sup>b)</sup>	0.0261	0.1519	0.0072

a) ホスタマチニブ群-プラセボ群 (%) 及び 95% CI

b) p 値は Fisher's Exact 検定を用いて算出した。

主要評価項目のサブグループ解析

C788-047 試験及び C788-048 試験の統合データを用いて、部分集団ごとに Stable platelet response の達成割合を算出した。部分集団を通して、ホスタマチニブ群の Stable platelet response の達成割合及びプラセボ群との群間差は一貫した結果が示された。



両側 95%信頼区間は正規近似に基づいて算出した。

ITP：特発性血小板減少性紫斑病、TPO：トロンボポエチン

**副次評価項目**

1) 血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上の患者の割合  
 投与開始 12 週時及び 24 週時に血小板数が 50,000/ $\mu$ L 以上の患者の割合は、下表のとおりであった。

	投与群	血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上達成割合		
		C788-047 試験	C788-048 試験	統合解析
12 週時	ホスタマチニブ群	21.6% (11/51 例)	24.0% (12/50 例)	22.8% (23/101 例)
	プラセボ群	0.0% (0/25 例)	12.5% (3/24 例)	6.1% (3/49 例)
	群間差 <sup>a)</sup>	21.6% (10.3, 32.9)	11.5% (-6.3, 29.3)	16.6% (6.1, 27.2)
24 週時	ホスタマチニブ群	15.7% (8/51 例)	16.0% (8/50 例)	15.8% (16/101 例)
	プラセボ群	0.0% (0/25 例)	4.2% (1/24 例)	2.0% (1/49 例)
	群間差 <sup>a)</sup>	15.7% (5.7, 25.7)	11.8% (-1.1, 24.8)	13.8% (5.7, 21.9)

a) ホスタマチニブ群-プラセボ群 (%) 及び 95% CI

2) 血小板数 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ $\mu$ L 以上の達成割合  
 ベースラインの血小板数が 15,000/ $\mu$ L 未満の患者において、投与開始 12 週時及び 24 週時に血小板数が 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインから 20,000/ $\mu$ L 以上増加の患者の割合は、下表のとおりであった。

	投与群	血小板数 30,000/ $\mu$ L 以上かつ ベースラインからの変化量 20,000/ $\mu$ L 以上		
		C788-047 試験	C788-048 試験	統合解析
12 週時	ホスタマチニブ群	16.0% (4/25 例)	27.3% (6/22 例)	21.3% (10/47 例)
	プラセボ群	0.0% (0/12 例)	11.1% (1/9 例)	4.8% (1/21 例)
	群間差 <sup>a)</sup>	16.0% (1.6, 30.4)	16.2% (-11.5, 43.9)	16.5% (1.7, 31.3)
24 週時	ホスタマチニブ群	16.0% (4/25 例)	13.6% (3/22 例)	14.9% (7/47 例)
	プラセボ群	0.0% (0/12 例)	0.0% (0/9 例)	0.0% (0/21 例)
	群間差 <sup>a)</sup>	16.0% (1.6, 30.4)	13.6% (-0.7, 28.0)	14.9% (4.7, 25.1)

a) ホスタマチニブ群-プラセボ群 (%) 及び 95% CI

**【参考】**

1) 出血関連有害事象

本試験の安全性データを使用して重篤な出血関連有害事象の発現頻度を評価した。中等度及び高度の出血関連有害事象は、ホスタマチニブ群で 9.9% (10/101 例)、プラセボ群で 16.3% (8/49 例)、出血関連の重篤な有害事象はホスタマチニブ群で 5.0% (5/101 例)、プラセボ群で 10.2% (5/49 例) であった。

2) レスキュー薬の使用状況

統合解析において、レスキュー薬を使用した患者の割合は、ホスタマチニブ群 29.7%及びプラセボ群 44.9%であった (p=0.0711 : Fisher's Exact 検定)。また、レスキュー薬使用までの日数は、ホスタマチニブ群と比較してプラセボ群で短く (p=0.0274 : log-rank 検定)、2回以上使用した患者割合はホスタマチニブ群 14.9%及びプラセボ群 28.6%であった。

項目		プラセボ群 (n=49)	ホスタマチニブ群 (n=101)
レスキュー薬を使用した患者, n (%)	使用あり	22 (44.9)	30 (29.7)
	使用なし	27 (55.1)	71 (70.3)
	p 値 (Fisher's Exact 検定)	0.0711	
レスキュー薬の使用回数, n (%)	0	27 (55.1)	71 (70.3)
	1	8 (16.3)	15 (14.9)
	2	10 (20.4)	7 (6.9)
	3	3 (6.1)	6 (5.9)
	6	0 (0.0)	1 (1.0)
	7	0 (0.0)	1 (1.0)
	9	1 (2.0)	0 (0.0)

レスキュー薬使用 までの期間	使用した患者数	22	29
	推定期間の中央値 (日) <sup>a)</sup>	109.0	—
	p 値 (log-rank 検定)	0.0274	
	0～2 週, n (%)	4 (18.2)	6 (20.7)
	2～4 週, n (%)	3 (13.6)	5 (17.2)
	4～6 週, n (%)	5 (22.7)	4 (13.8)
	6～8 週, n (%)	5 (22.7)	4 (13.8)
	8 週以降, n (%)	5 (22.7)	10 (34.5)
レスキュー薬の タイプ, n (%)	静注免疫グロブリン	13 (26.5)	21 (20.8)
	副腎皮質ステロイド	12 (24.5)	11 (10.9)
	血小板輸血	2 (4.1)	2 (2.0)

a) Kaplan-Meier 法を用いて推定した。レスキュー薬を使用しなかった患者は、試験最終日で打ち切りとした。

### <安全性>

統合解析において、副作用は、ホスタマチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ 60/102 例 (58.8%) 及び 13/48 例 (27.1%) に認められた。主な副作用 (統合解析のホスタマチニブ群で発現頻度が 10%以上) は、ホスタマチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ下痢 26.5% (27 例) 及び 12.5% (6 例)、悪心 14.7% (15 例) 及び 6.3% (3 例)、高血圧 15.7% (16 例) 及び 4.2% (2 例) であった。

死亡例は、ホスタマチニブ群で 1/102 例 [1.0%、形質細胞性骨髄腫 (C788-048 試験)] 及びプラセボ群で 1/48 例 [2.1%、敗血症 (C788-047 試験)] であり、いずれも因果関係は「おそらく関連なし」であった。

重篤な副作用は、ホスタマチニブ群で 4 例 (3.9%) 及びプラセボ群で 1 例 (2.1%) であった。ホスタマチニブ群の重篤な副作用の内訳は、発熱性好中球減少症、下痢、肺炎 (以上、C788-047 試験) 及び高血圧クリーゼ (C788-048 試験) が各 1 例 (1.0%) であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、C788-047 試験、C788-048 試験及び統合解析において、ホスタマチニブ群及びプラセボ群でそれぞれ、8/51 例 (15.7%) 及び 2/25 例 (8.0%)、2/51 例 (3.9%) 及び 2/23 例 (8.7%)、11/102 例 (10.8%) 及び 4/48 例 (8.3%) であった。ホスタマチニブ群で 2 例以上認められた治験薬の投与中止に至った有害事象は、好中球減少症 [ホスタマチニブ群 2 例 (2.0%) 及びプラセボ群 0 例] であった。

注) プラセボ群に割り付けられた 1 例において誤ってホスタマチニブが投与されたため、安全性解析対象集団では投与された治験薬に従いホスタマチニブ群として集計した。

### 副作用一覧表 (いずれかの投与群で発現頻度が 5%以上の副作用)

器官別大分類 基本語	C788-047 試験及び C788-048 試験の統合解析	
	ホスタマチニブ群 (n=102)	プラセボ群 (n=48)
すべての副作用 <sup>a)</sup>	60 (58.8)	13 (27.1)
胃腸障害	38 (37.3)	9 (18.8)
下痢	27 (26.5)	6 (12.5)
悪心	15 (14.7)	3 (6.3)
臨床検査	19 (18.6)	1 (2.1)
ALT 増加	10 (9.8)	0 (0.0)
AST 増加	7 (6.9)	0 (0.0)
神経系障害	14 (13.7)	2 (4.2)
浮動性めまい	9 (8.8)	2 (4.2)
血管障害	17 (16.7)	2 (4.2)
高血圧	16 (15.7)	2 (4.2)

n (%) MedDRA ver. 18.1

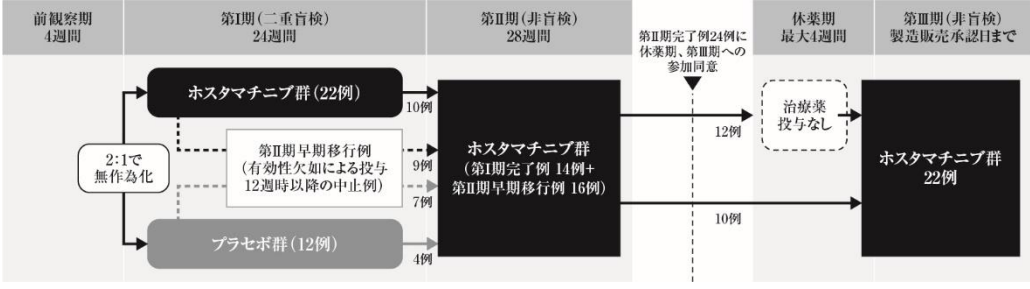
a) 有害事象のうち治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象、若しくは因果関係が欠損した有害事象を副作用とした。

ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ

### <国内第 III 相試験 (R788-1301 試験) の第 I 期 <sup>8)</sup>>

国内第 III 相試験 (R788-1301 試験) は日本人の慢性 ITP 患者を対象に、ホスタマチニブ 100～150 mg を 1 日 2 回経口投与したときの有効性及び安全性を評価する目的で実施された試験であり、検証的試験には該当しない。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者 34 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 年齢 20 歳以上 (同意取得時) の日本人患者 (二親等以内の血縁者がすべて日本人)</li> <li>・ 同意取得時の 6 ヶ月以上前に厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班による ITP 診断基準 (1990 年改定) に従い ITP と診断された患者</li> <li>・ スクリーニング A、B 及び投与開始日の 3 回の血小板数の平均が 30,000/<math>\mu</math>L 未満であり、それぞれの血小板数が 35,000/<math>\mu</math>L 未満の患者</li> <li>・ 以下の 1 種類以上の標準的 ITP 治療薬に対して効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられた患者; 副腎皮質ステロイド、トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬 (エルトロンボパグオラミン又はロミプロスチム)、リツキシマブ、静注免疫グロブリン製剤</li> <li>・ スクリーニング A 及び投与開始 1 日目に、ECOG Performance Status が 0 又は 1 の患者</li> <li>・ ITP 治療薬を使用していない患者、若しくは併用可能薬 (「試験方法」を参照) を 1 種類のみ使用しており、投与開始 1 日目の 2 週間以上前から用法・用量を変更せず、第 I 期中にも変更せずに継続して使用できる患者</li> <li>・ <i>H. pylori</i> 陰性又は <i>H. pylori</i> の除菌療法が完了している患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ スクリーニング A、スクリーニング B 又は投与開始日に、以下のうち 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた患者; 白血球数 2,500/<math>\mu</math>L 未満、好中球数 1,500/<math>\mu</math>L 未満、リンパ球数 750/<math>\mu</math>L 未満、ヘモグロビン 10 g/dL 未満</li> <li>・ スクリーニング A に、以下のうち 1 つ以上の臨床検査値異常が認められた患者; ALT 又は AST 基準値上限の 1.5 倍超、総ビリルビン 2.0 mg/dL 超、eGFR30 mL/min 未満</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 前観察期 (4 週間): 同意取得時、スクリーニング時 (2 回のスクリーニング検査のうちスクリーニング A) 及び投与開始 1 日目に適格性を確認した。</li> <li>・ 第 I 期 (二重盲検期: 24 週間): ホスタマチニブ群又はプラセボ群に 2:1 の比率で無作為に割り付け、24 週間経口投与した。投与開始時の用法・用量は 100 mg 1 日 2 回とし、投与開始から 4 週時以降は血小板数及び忍容性を考慮して 150 mg 1 日 2 回に増量した。なお、同日の投与は 8 時間以上の間隔を空け、食事の有無に関わらず可能な限り同じ時間帯に投与することとした。 「投与量調整基準」に該当する有害事象が認められた場合は、基準に従って治験薬を 100 mg 1 日 1 回まで減量した。 併用可能 ITP 治療薬として、副腎皮質ステロイド (プレドニゾン換算で 10 mg/日以下)、アザチオプリン又はダナゾールのうち 1 種類を使用可能とし、治験薬投与開始 2 週間前から第 I 期中は用法・用量を変更不可とした。また、血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満でレスキュー治療が必要な場合はレスキュー薬を使用可能とした。第 I 期を完了した患者及び第 II 期早期移行例に該当する患者は第 II 期に移行した。</li> <li>・ 第 II 期早期移行例 <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 以下のいずれかに該当し、中止基準のうち「有効性の欠如 (効果不十分)」により第 I 期を中止した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- ベースライン時の血小板数が 15,000/<math>\mu</math>L 以上の患者: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 150 mg 1 日 2 回に増量して 4 週間以上投与しても 12 週以降の血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>b) 忍容性の問題から 150 mg 1 日 2 回に増量できず、12 週以降の血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 未満</li> </ol> </li> <li>- 1 日目の血小板数が 15,000/<math>\mu</math>L 未満の患者: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) 150 mg 1 日 2 回に増量して 4 週間以上投与しても 12 週以降の血小板数の増加 20,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>b) 忍容性の問題から 150 mg 1 日 2 回に増量できず、12 週以降の血小板数の増加 20,000/<math>\mu</math>L 未満</li> </ol> </li> </ul> </li> <li>2) 降圧薬の使用の有無によらず、早期移行 1 日目に収縮期血圧が 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧が 90 mmHg 未満の患者</li> <li>3) 早期移行 1 日目の臨床検査で、以下に該当する臨床検査値異常が認められなかった患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 白血球数が 2,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>- 好中球数が 1,000/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>- リンパ球数が 750/<math>\mu</math>L 未満</li> <li>- ヘモグロビンが 10 g/dL 未満</li> </ul> </li> <li>4) 早期移行 1 日目の直近の臨床検査で、以下に該当する臨床検査値異常が認められなかった患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- ALT 又は AST が基準値上限の 1.5 倍超</li> <li>- 総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍超</li> <li>- eGFR が 30 mL/min 未満</li> </ul> </li> <li>5) 早期移行 1 日目に重大な感染、インフルエンザなどの急性感染又は活動性の炎症性反応が認められなかった患者</li> <li>6) 早期移行 1 日目の前 2 週間以内に輸血又は血液製剤を使用していない患者 (ただし、レスキュー薬として使用される静注免疫グロブリン製剤及び血小板輸血は除く)</li> </ol> </li> </ul>

	<p>・ 第 II 期以降は、「V. 5. (4) 2 安全性試験」の項参照</p> 																																																																											
<p>評価項目</p>	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <p>1) 主要評価項目：Stable platelet response の達成割合 Stable platelet response は、投与開始 14～24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上と定義し、達成した患者をレスポnderとした。</p> <p>2) 副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 第 I 期における Overall response (投与 2～12 週までの 6 回の測定のうち、1 回以上で血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上と定義) を達成した患者の割合</li> <li>・ 血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上を達成した患者の割合</li> <li>・ ベースラインの血小板数が 15,000/<math>\mu</math>L 未満の患者を対象として、血小板数が 30,000/<math>\mu</math>L 以上かつベースラインからの変化量が 20,000/<math>\mu</math>L 以上増加の達成割合</li> <li>・ 血小板数の要約統計量 等</li> </ul> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <p>有害事象、治験薬との関連性、臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図 等</p>																																																																											
<p>解析方法</p>	<p>有効性評価項目の解析対象集団は、Full Analysis Set (FAS) とし、無作為割付けに従って解析した。主要評価項目は、Stable platelet response を達成した患者 (レスポnder) の割合とその群間差について正確な両側 95%信頼区間 (CI) を算出 (それぞれ Clopper-Pearson 法及び Chan and Zhang 法を用いた) し、Fisher's Exact 検定を用いてホスタマチニブ群のプラセボ群に対する優越性を評価した。なお、有害事象又は有効性の欠如により中止した患者及び投与開始 10～24 週までにレスキュー薬を使用した患者はノンレスポnderとした。</p>																																																																											
<p>結果</p>	<p>&lt;患者背景&gt; (FAS 集団)</p> <table border="1" data-bbox="427 1102 1461 1574"> <thead> <tr> <th>項目</th> <th>プラセボ群 (N=12)</th> <th>ホスタマチニブ群 (N=22)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>性別：女性, n (%)</td> <td>8 (67)</td> <td>18 (82)</td> </tr> <tr> <td>年齢 (歳) <sup>a)</sup></td> <td>64 [31, 76]</td> <td>61 [25, 81]</td> </tr> <tr> <td>体重 (kg) <sup>a)</sup></td> <td>62.4 [40.1, 116.6]</td> <td>56.3 [41.2, 77.1]</td> </tr> <tr> <td>ベースライン血小板数 (/uL) <sup>a)</sup></td> <td>18,000 [1,000, 27,000]</td> <td>19,000 [3,000, 28,000]</td> </tr> <tr> <td>ITP 罹病期間 (年) <sup>a)</sup></td> <td>12 [1, 38]</td> <td>12 [1, 41]</td> </tr> <tr> <td>脾摘の施行歴, n (%)</td> <td>2 (17)</td> <td>5 (23)</td> </tr> <tr> <td>ITP 前治療薬数 (種類) <sup>b)</sup></td> <td>3.3 [2.6]</td> <td>2.5 [1.6]</td> </tr> <tr> <td>ITP 前治療薬の内訳, n (%) <sup>c)</sup></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>副腎皮質ステロイド</td> <td>12 (100)</td> <td>21 (95)</td> </tr> <tr> <td>リツキシマブ</td> <td>4 (33)</td> <td>1 (5)</td> </tr> <tr> <td>TPO 受容体作動薬</td> <td>7 (58)</td> <td>11 (50)</td> </tr> <tr> <td>静注免疫グロブリン</td> <td>4 (33)</td> <td>8 (36)</td> </tr> <tr> <td>免疫抑制剤</td> <td>1 (8)</td> <td>3 (14)</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>3 (25)</td> <td>2 (9)</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 中央値 [範囲] b) 平均値 [標準偏差] c) 一部の患者は 2 種類以上の ITP 治療薬を使用した (全例に治療歴あり)。 FAS：最大の解析対象集団、ITP：特発性血小板減少性紫斑病、TPO：トロンボポエチン</p> <p>&lt;有効性&gt;</p> <p><b>主要評価項目 (Stable platelet response の達成割合)</b></p> <p>Stable platelet response の達成割合は、ホスタマチニブ群 36.4% (8/22 例)、プラセボ群 0.0% (0/12 例) となり、プラセボ群に比べて高い血小板数増加効果が認められた (群間差：36.4% [95% CI : 3.1, 59.3] p=0.030 : Fisher's Exact 検定)。</p> <p><b>Stable platelet response 達成割合 (主要評価項目)</b></p> <table border="1" data-bbox="427 1921 1461 2074"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="4">ホスタマチニブ群 (n=22)</th> <th colspan="4">プラセボ群 (n=12)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">達成割合</th> <th colspan="2">95% CI</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">達成割合</th> <th colspan="2">95% CI</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>達成した患者</td> <td>8</td> <td>36.4%</td> <td>17.2%</td> <td>59.3%</td> <td>0</td> <td>0.0%</td> <td>0.0%</td> <td>26.5%</td> </tr> </tbody> </table>	項目	プラセボ群 (N=12)	ホスタマチニブ群 (N=22)	性別：女性, n (%)	8 (67)	18 (82)	年齢 (歳) <sup>a)</sup>	64 [31, 76]	61 [25, 81]	体重 (kg) <sup>a)</sup>	62.4 [40.1, 116.6]	56.3 [41.2, 77.1]	ベースライン血小板数 (/uL) <sup>a)</sup>	18,000 [1,000, 27,000]	19,000 [3,000, 28,000]	ITP 罹病期間 (年) <sup>a)</sup>	12 [1, 38]	12 [1, 41]	脾摘の施行歴, n (%)	2 (17)	5 (23)	ITP 前治療薬数 (種類) <sup>b)</sup>	3.3 [2.6]	2.5 [1.6]	ITP 前治療薬の内訳, n (%) <sup>c)</sup>			副腎皮質ステロイド	12 (100)	21 (95)	リツキシマブ	4 (33)	1 (5)	TPO 受容体作動薬	7 (58)	11 (50)	静注免疫グロブリン	4 (33)	8 (36)	免疫抑制剤	1 (8)	3 (14)	その他	3 (25)	2 (9)		ホスタマチニブ群 (n=22)				プラセボ群 (n=12)				n	達成割合	95% CI		n	達成割合	95% CI		下限	上限	下限	上限	達成した患者	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0.0%	0.0%	26.5%
項目	プラセボ群 (N=12)	ホスタマチニブ群 (N=22)																																																																										
性別：女性, n (%)	8 (67)	18 (82)																																																																										
年齢 (歳) <sup>a)</sup>	64 [31, 76]	61 [25, 81]																																																																										
体重 (kg) <sup>a)</sup>	62.4 [40.1, 116.6]	56.3 [41.2, 77.1]																																																																										
ベースライン血小板数 (/uL) <sup>a)</sup>	18,000 [1,000, 27,000]	19,000 [3,000, 28,000]																																																																										
ITP 罹病期間 (年) <sup>a)</sup>	12 [1, 38]	12 [1, 41]																																																																										
脾摘の施行歴, n (%)	2 (17)	5 (23)																																																																										
ITP 前治療薬数 (種類) <sup>b)</sup>	3.3 [2.6]	2.5 [1.6]																																																																										
ITP 前治療薬の内訳, n (%) <sup>c)</sup>																																																																												
副腎皮質ステロイド	12 (100)	21 (95)																																																																										
リツキシマブ	4 (33)	1 (5)																																																																										
TPO 受容体作動薬	7 (58)	11 (50)																																																																										
静注免疫グロブリン	4 (33)	8 (36)																																																																										
免疫抑制剤	1 (8)	3 (14)																																																																										
その他	3 (25)	2 (9)																																																																										
	ホスタマチニブ群 (n=22)				プラセボ群 (n=12)																																																																							
	n	達成割合	95% CI		n	達成割合	95% CI																																																																					
			下限	上限			下限	上限																																																																				
達成した患者	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0.0%	0.0%	26.5%																																																																				



プラセボ群との差	—	36.4%	3.1%	59.3%	—	—	—	—
Fisher's Exact 検定	p=0.030				—			

**副次評価項目**

1) Overall response の達成割合

Overall response の達成割合は、ホスタマチニブ群で 45.5% (10/22 例)、プラセボ群で 0.0% (0/12 例) であった (群間差 : 45.5%、95% CI : 13.3, 67.8)。

2) 血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上の達成割合

血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を達成した患者の割合は、投与開始後 12 週時でホスタマチニブ群 27.3% (6/22 例) 及びプラセボ群 0.0% (0/12 例)、24 週時でそれぞれ 36.4% (8/22 例) 及び 0.0% (0/12 例) であり、群間差 (ホスタマチニブ群-プラセボ群) はそれぞれ 27.3% (95% CI: -2.5, 50.2) 及び 36.4% (95% CI: 3.1, 59.3) であった。

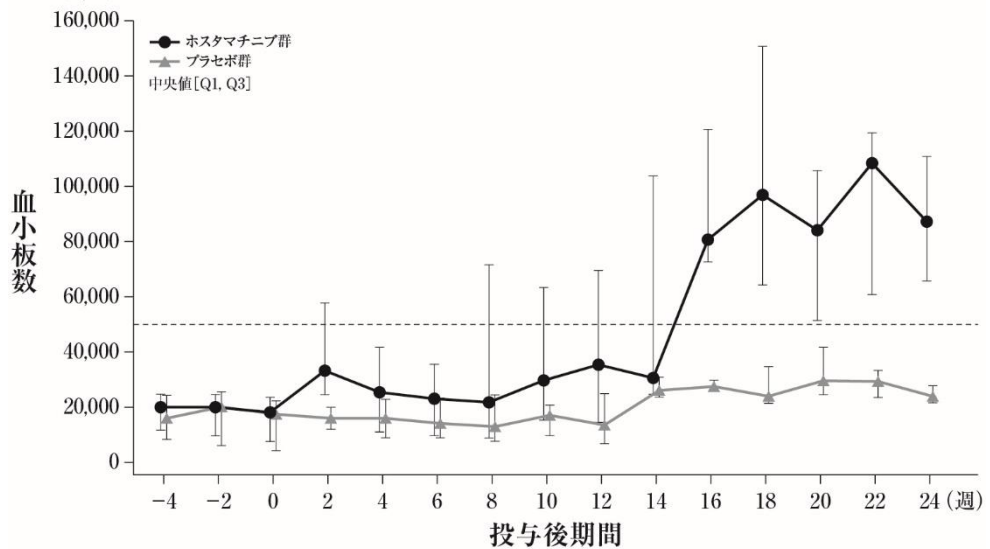
**血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上の達成割合**

投与開始後		ホスタマチニブ群 (n=22)				プラセボ群 (n=12)			
		n	達成割合	95% CI		n	達成割合	95% CI	
				下限	上限			下限	上限
12 週時	達成した患者	6	27.3%	10.7%	50.2%	0	0.0%	0.0%	26.5%
	プラセボ群との差	—	27.3%	-2.5%	50.2%	—	—	—	—
24 週時	達成した患者	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0.0%	0.0%	26.6%
	プラセボ群との差	—	36.4%	3.1%	59.3%	—	—	—	—

3) 血小板数 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ $\mu$ L 以上増加の達成割合  
ベースラインの血小板数が 15,000/ $\mu$ L 未満の患者 15 例のうち、血小板数 30,000/ $\mu$ L 以上かつベースラインからの変化量 20,000/ $\mu$ L 以上を達成した患者の割合は、投与開始後 12 週時及び 24 週時でいずれもホスタマチニブ群 30.0% (3/10 例) 及びプラセボ群 0.0% (0/5 例) であった。

4) 血小板数の要約統計量

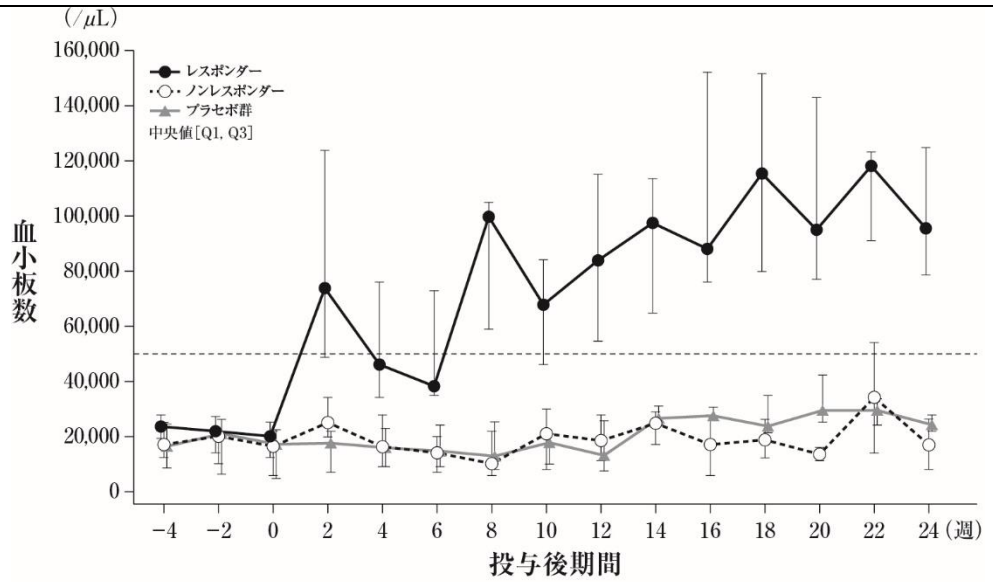
血小板数の推移は以下の通りであった。  
(/ $\mu$ L)



ホスタマチニブ群	22	22	22	22	22	20	18	18	18	15	10	10	10	10	10
プラセボ群	12	12	12	11	9	9	10	9	8	3	4	4	3	4	4

12 週以降に有効性の欠如により中止した患者のうち、安全性の基準に適合した場合は早期に第 II 期へ移行することを可能とした。

主要評価項目 (Stable platelet response の達成割合) のレスポナー別の血小板数の推移は以下の通りであった。

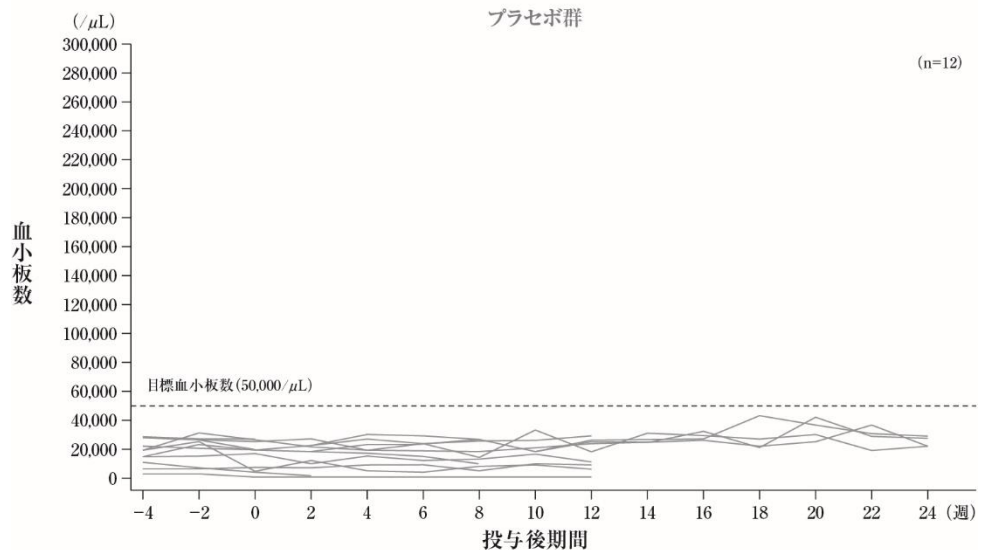
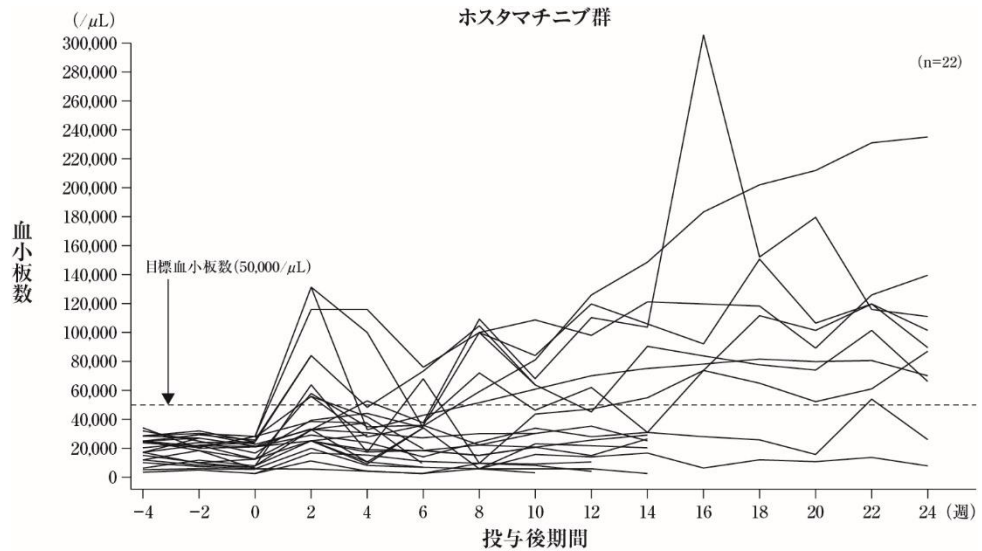


レスポナー	8	8	8	8	8	7	7	7	8	8	8	8	8	8
ノンレスポナー	14	14	14	14	14	13	11	11	10	7	2	2	2	2
プラセボ群	12	12	12	11	9	9	10	9	8	3	4	4	3	4

レスポナーの定義：主要評価項目である Stable platelet response を達成した患者

##### 5) 血小板数の個別推移

ホスタマチニブ群では投与早期から血小板数が  $50,000/\mu\text{L}$  以上に増加した患者が認められた。主要評価項目のレスポナー（8例）は、投与早期より血小板数の増加を認め、投与開始24週時まで血小板数  $50,000/\mu\text{L}$  以上を維持した。投与早期（12週以内）に血小板数が28日以上連続で  $50,000/\mu\text{L}$  以上を達成した患者は6例であった。一方で、プラセボ群では血小板数が  $50,000/\mu\text{L}$  以上に増加した患者は認められなかった。



### <安全性>

第I期において、副作用は、ホスタマチニブ群 22 例中 17 例 (77.3%)、プラセボ群 12 例中 1 例 (8.3%) で発現し、主な副作用 (発現頻度 5%以上) は、ホスタマチニブ群で下痢 31.8% (7/22 例)、高血圧 27.3% (6/22 例)、好中球数減少 13.6% (3/22 例)、肝機能異常 9.1% (2/22 例)、プラセボ群で高血圧及び頭痛が各 8.3% (1/12 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な副作用は、ホスタマチニブ群 2/22 例 (9.1%) で、その内訳は下痢及び血小板減少症が各 1 例 (4.5%)、プラセボ群では認められなかった。治験薬の投与中止に至った副作用は、ホスタマチニブ群 3/22 例 (13.6%) で、肝機能異常 2 例 (9.1%)、高血圧と下痢が 1 例 (4.5%)、プラセボ群では認められなかった。これらの副作用は、いずれも回復あるいは軽快した。

### 主な副作用一覧 (いずれかの群で発現頻度が 5%以上の副作用 : 安全性評価対象集団)

器官別大分類 基本語	ホスタマチニブ群 (N=22)	プラセボ群 (N=12)
全ての副作用 <sup>a)</sup>	17 (77.3)	1 (8.3)
神経系障害	0 (0.0)	1 (8.3)
頭痛	0 (0.0)	1 (8.3)
血管障害	6 (27.3)	1 (8.3)
高血圧	6 (27.3)	1 (8.3)
胃腸障害	9 (40.9)	0 (0.0)
下痢	7 (31.8)	0 (0.0)
肝胆道系障害	2 (9.1)	0 (0.0)

	肝機能異常	2 (9.1)	0 (0.0)
	臨床検査	8 (36.4)	0 (0.0)
	好中球数減少	3 (13.6)	0 (0.0)

n (%) MedDRA ver. 23.0  
a) 有害事象の因果関係は「有」又は「無」の2段階で判定し、因果関係「有」と判断された有害事象を副作用とした。

## 2) 安全性試験

### <海外第 III 相継続投与試験 (C788-049 試験) : 長期継続投与試験<sup>6,7)</sup>>

試験デザイン	多施設共同、非盲検試験 (2つの海外第 III 相試験の継続投与試験)
対象	持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者 123 例
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>先行試験 (C788-047 試験、C788-048 試験) において投与開始 24 週時点の評価を完了した患者、又は先行試験で 12 週間以上の投与 (150 mg 1 日 2 回の 4 週間以上の投与を含む) を受け、効果不十分のため早期中止した患者を対象とした (先行試験の選択基準は、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(先行試験の除外基準は、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)</li> <li>C788-047 試験または C788-048 試験への参加を投与 12 週前または効果不十分以外の理由で辞退した患者</li> <li>C788-047 試験または C788-048 試験中にコントロール不良の高血圧 (降圧治療を受けているかどうかに関係なく、収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上が持続または反復する) が認められた患者</li> <li>ベースライン時に以下の検査値異常を有する患者：白血球数 2,000/<math>\mu</math>L 未満、好中球数 1,000/<math>\mu</math>L 未満、リンパ球数 750/<math>\mu</math>L 未満、ヘモグロビン 10 g/dL 未満、ALT または AST が正常上限値の 1.5 倍以上、ビリルビンが正常上限値の 1.5 倍以上、eGFR 30 mL/min 未満</li> <li>ベースライン時に重大な感染症、インフルエンザなどの急性感染症、または炎症性疾患を有していた患者</li> <li>ベースラインの 2 週間以前に血液または血液製剤 (静注免疫グロブリン製剤をレスキュー治療として投与する場合を除く) を投与されていた患者</li> </ul>
試験方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>(先行試験の試験方法は、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照)</li> <li>先行試験から本試験への移行時にレスポンド (血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上と定義) と判断された患者は、先行試験の用法・用量を継続し、ノンレスポンド (血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満と定義) と判断された患者は、ホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回経口投与により開始した。先行試験が終了するまで盲検性を維持した。ホスタマチニブは、1 日 1 回に減量する必要がない限り、1 日 2 回投与とした。</li> <li>先行試験で使用されていた併用可能 ITP 治療薬 [副腎脂質ステロイド (プレドニゾン換算で 20 mg/日未満)、アザチオプリン又はダナゾール] は継続した。血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上で安定している患者は、標準的な診療に従い併用可能 ITP 治療薬の用量を漸減した。</li> <li>ホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回投与の患者は、1 ヶ月後の血小板数及び忍容性に基づき、ホスタマチニブ 150 mg 1 日 2 回に増量した。投与量調整基準に該当する有害事象が認められた場合は、用量を 100 mg 1 日 1 回まで減量した。</li> <li>血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満でレスキュー治療が必要な患者には、ITP に対する特定の治療方法の使用を可能とした。</li> <li>投与期間は、最長 5 年間又はホスタマチニブの市販薬の投与が可能となるまでのいずれか早い時点とした。</li> </ul>
評価項目	<p>&lt;有効性評価項目&gt;</p> <p>有効性は、試験期間中の規定された時点で測定された血小板数により評価した。測定時期は、先行試験 (二重盲検期) では 1 回/2 週間、継続投与試験では最初の 18 ヶ月間に 1 回/月、以降 1 回/2 ヶ月に評価した。主要評価項目及び副次評価項目は「解析方法」を参照。</p> <p>&lt;安全性評価項目&gt;</p> <p>有害事象、治療薬との関連性、出血の頻度及び重症度、血圧、肝機能検査及び好中球のベースラインからの変化量、消化器系症状の発現率 等を評価した。</p>
解析方法	<p>&lt;有効性&gt;</p> <p>本解析のデータカットオフ日は 2020 年 6 月 1 日とした。</p> <p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Version 1：先行試験及び/又は本試験でホスタマチニブを投与されたすべての患者を対象として、安定した血小板数の達成及び維持 (下記の①及び②) を評価した。</li> <li>① ホスタマチニブ投与開始から 12 週間以内に血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上を達成</li> </ul>

	<p>②以下に定義する Sustained stable platelet response の達成：①で示した目標血小板数の初回達成から 12 ヶ月以内に、4 週間以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満でないこと（2 回の来院の間に、レスキュー薬なしで血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上となる来院を含まないこと）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Version 2：先行試験でプラセボ群に割り付けられた患者を対象として、安定した血小板数の達成及び維持（下記の①及び②）について、患者内（プラセボ投与時とホスタマチニブ投与時の試験間）で比較した。</li> <li>①ホスタマチニブ投与開始から 12 週間以内に血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上を達成（先行試験ではプラセボ投与及び本試験ではホスタマチニブ投与）</li> <li>②以下に定義する Sustained stable platelet response の達成：①で示した目標血小板数の初回達成から 12 週以内に、4 週間以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満でないこと（2 回の来院の間に、レスキュー薬なしで血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上となる来院を含まないこと）</li> </ul> <p><b>副次評価項目：</b> 副次評価項目として、血小板反応の持続期間を Kaplan-Meier 法を用いて解析した。</p>																																
結果	<p><b>&lt;患者背景&gt;</b> 本試験の全患者 123 例における年齢の中央値は 52.0 歳、女性 60.2%、白人 91.9%であった。</p> <p><b>&lt;有効性&gt;</b></p> <p>1) Version 1</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>主要評価項目：</b>ホスタマチニブ投与開始から 12 週以内に血小板反応（血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上）を達成し、さらに Sustained stable platelet response を達成した患者（レスポンドー）は 123 例中 19 例（15.4%）であった（95%CI: 9.6%, 23.1%）。</li> <li><b>副次評価項目：</b>本試験の有効性の主要評価項目（Version 1）に従ってレスポンドーとされた 19 例のうち、先行試験でホスタマチニブを投与された 13 例における血小板反応の持続期間は最小で 427 日（14.0 ヶ月）であり、一部の患者は最終観察時点である 1,661 日（54.6 ヶ月）まで血小板反応が持続した。また、先行試験でプラセボを投与された 6 例における血小板反応の持続期間は、最小で 1,340 日（44.1 ヶ月）であり、一部の患者は最終観察時点である 1,743 日（57.3 ヶ月）まで血小板反応が持続した。</li> </ul> <p>2) Version 2</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>主要評価項目：</b>先行試験でプラセボを投与され、本試験でホスタマチニブを投与された 44 例のうち、主要評価項目（Version 2）を達成したのは 10 例（22.7%）であった。この 10 例には先行試験でプラセボ投与中に先行試験の Stable platelet response を達成した 1 例（2.3%）が含まれており、44 例における先行試験と本試験のレスポンドーの割合の差は 20.5%（95%CI: 8.5%, 32.4%）となり、先行試験でプラセボを投与された患者において、ホスタマチニブ投与はプラセボ投与に対して有意に主要評価項目を達成した（<math>p=0.0039</math>：両側 Exact McNemar 検定）。</li> </ul> <p><b>先行試験でプラセボが投与された患者におけるレスポンドー（Version 2）</b></p> <table border="1" data-bbox="453 1391 1402 1771"> <thead> <tr> <th rowspan="2">先行試験で プラセボを投与</th> <th colspan="2">本試験でホスタマチニブを投与</th> <th rowspan="2">合計 n (%)</th> <th rowspan="2">レスポンドーの 95%CI<sup>a)</sup></th> <th rowspan="2">レスポンドーの 差及び 95%CI<sup>b)</sup></th> </tr> <tr> <th>レスポンドー n (%)</th> <th>ノンレスポンドー n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>レスポンドー (プラセボ投与)</td> <td>1 (2.3)</td> <td>0 (0.0)</td> <td>1 (2.3)</td> <td>(0.1, 12.0)</td> <td>20.5 (8.5, 32.4)</td> </tr> <tr> <td>ノンレスポンドー</td> <td>9 (20.5)</td> <td>34 (77.3)</td> <td>43 (97.7)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>合計</td> <td>10 (22.7)</td> <td>34 (77.3)</td> <td>44 (100.0)</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>合計 (%) の 95%CI</td> <td>(11.5, 37.8)</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>—</td> <td><math>p=0.0039</math><sup>c)</sup></td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 二項比率の Clopper-Pearson 正確信頼区間 b) 正規近似に基づく信頼区間 c) 両群間のレスポンドー比率の差の p 値は、両側 Exact McNemar 検定を用いて算出した。</p> <p>注：先行試験は C788-047 試験及び C788-048 試験、本試験は C788-049 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>副次評価項目：</b>先行試験でプラセボを投与され、本試験の有効性の主要評価項目（Version 2）でレスポンドーの 10 例における血小板反応の持続期間は、最小で 194 日（6.4 ヶ月）であり、一部の患者は最終観察時点である 1,743 日（57.3 ヶ月）まで血小板反応が持続した。</li> </ul>	先行試験で プラセボを投与	本試験でホスタマチニブを投与		合計 n (%)	レスポンドーの 95%CI <sup>a)</sup>	レスポンドーの 差及び 95%CI <sup>b)</sup>	レスポンドー n (%)	ノンレスポンドー n (%)	レスポンドー (プラセボ投与)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	(0.1, 12.0)	20.5 (8.5, 32.4)	ノンレスポンドー	9 (20.5)	34 (77.3)	43 (97.7)	—	—	合計	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)	—	—	合計 (%) の 95%CI	(11.5, 37.8)	—	—	—	$p=0.0039$ <sup>c)</sup>
先行試験で プラセボを投与	本試験でホスタマチニブを投与		合計 n (%)	レスポンドーの 95%CI <sup>a)</sup>				レスポンドーの 差及び 95%CI <sup>b)</sup>																									
	レスポンドー n (%)	ノンレスポンドー n (%)																															
レスポンドー (プラセボ投与)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (2.3)	(0.1, 12.0)	20.5 (8.5, 32.4)																												
ノンレスポンドー	9 (20.5)	34 (77.3)	43 (97.7)	—	—																												
合計	10 (22.7)	34 (77.3)	44 (100.0)	—	—																												
合計 (%) の 95%CI	(11.5, 37.8)	—	—	—	$p=0.0039$ <sup>c)</sup>																												

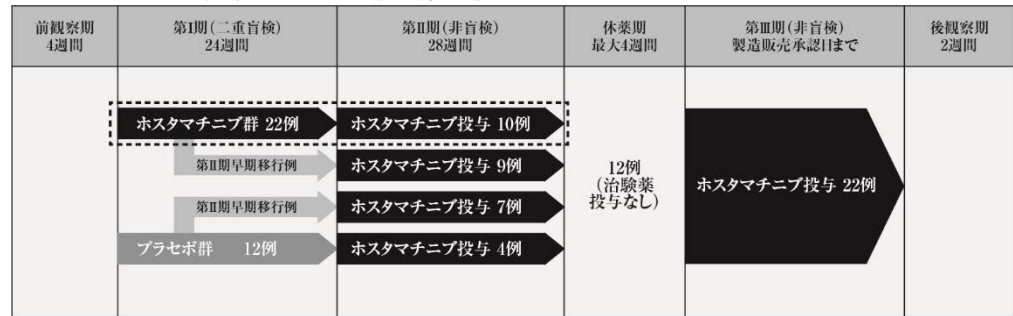
	<p><b>&lt;安全性&gt;</b>          本試験におけるホスタマチニブ曝露期間の中央値は 180 日（約 26 週間、範囲：4～253 週間）、平均投与量の中央値は 270.97 mg/日であった。          副作用発現は、123 例中 67 例（54.5%）であり、主な副作用（発現頻度 5%以上）は、下痢 24.4%（30/123 例）及び高血圧 10.6%（13/123 例）であった。有害事象による死亡例は 4 例（敗血症、肺炎、細菌性心内膜炎及び心肺停止が各 1 例）であり、いずれも「おそらく関連なし」と判定された。重篤な副作用は 6/123 例（4.9%）に認められ、敗血症、下痢、硬結性紅斑と結核、トランスアミナーゼ上昇、心房細動、発熱と上気道感染が各 1 例（0.8%）であった。治験薬の投与中止に至った有害事象は 18/123 例（14.6%）に認められ、主な事象（2 例以上）は、下痢 5 例（4.1%）、肝酵素上昇 2 例（1.6%）、好中球減少症 2 例（1.6%）であった。</p> <p><b>主な副作用一覧（発現頻度が 5%以上）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類 基本語</th> <th>ホスタマチニブ投与 (N=123)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全ての副作用<sup>a)</sup></td> <td>67 (54.5)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>36 (29.3)</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td>30 (24.4)</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>14 (11.4)</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td>13 (10.6)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%) MedDRA ver. 18.1  <sup>a)</sup> 有害事象のうち治験薬との因果関係が「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と判断された有害事象、若しくは因果関係が欠損した有害事象を副作用とした。</p>	器官別大分類 基本語	ホスタマチニブ投与 (N=123)	全ての副作用 <sup>a)</sup>	67 (54.5)	胃腸障害	36 (29.3)	下痢	30 (24.4)	血管障害	14 (11.4)	高血圧	13 (10.6)
器官別大分類 基本語	ホスタマチニブ投与 (N=123)												
全ての副作用 <sup>a)</sup>	67 (54.5)												
胃腸障害	36 (29.3)												
下痢	30 (24.4)												
血管障害	14 (11.4)												
高血圧	13 (10.6)												

**<国内第 III 相試験（R788-1301 試験）の第 I 期～第 III 期：長期継続投与期間<sup>8)</sup>>**

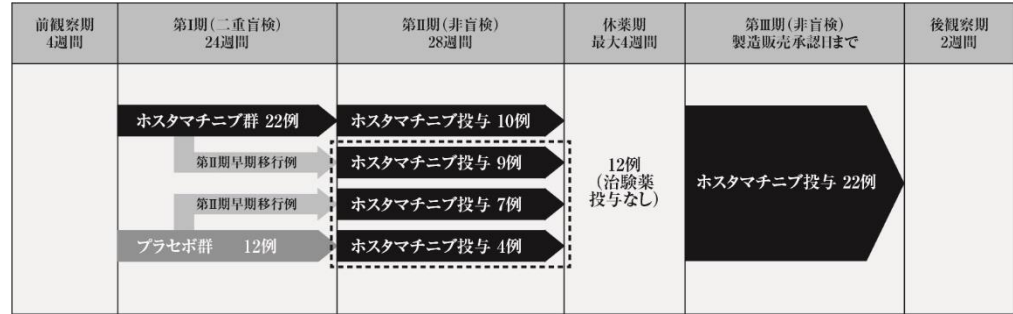
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験（国内第 III 相試験 [R788-1301 試験] の継続投与期）
対象	日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者
試験方法	<p>本試験は、第 I 期、第 II 期、休薬期、第 III 期で構成された。          第 I 期：「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照。          第 II 期：第 I 期を完了した患者、又は第 I 期を中止した患者で第 II 期への移行基準をすべて満たした患者（第 II 期早期移行患者）が第 II 期へ移行した。第 II 期（非盲検期：28 週間）は、以下に従って、ホスタマチニブを 28 週間経口投与した；</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>第 I 期を完了した患者：投与開始 24 週時（第 I 期終了時）の来院前まで第 I 期の治験薬を投与し、24 週時の来院後から第 II 期の治験薬の投与を開始した。</li> <li>第 II 期早期移行患者：早期移行の 1 日目の来院後から第 II 期の治験薬の投与を開始した。有害事象の発現による「投与量調整基準」及び併用可能 ITP 治療薬については、「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」の項参照。血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 以上で安定している患者は、併用可能 ITP 治療薬の減量可能とした。また、血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満でレスキュー治療が必要な場合はレスキュー薬を使用可能とした。</li> </ul> <p>休薬期（最大 4 週間）：第 II 期を完了した患者のうち、休薬期及び第 III 期への参加の同意が得られた患者を対象に、治験薬を休薬したときの血小板数の推移を検討した。          第 III 期（非盲検期）：ホスタマチニブの製造販売承認日まで経口投与を継続した。</p>
評価項目	<p><b>&lt;有効性評価項目&gt;</b>          血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 以上の達成割合、長期投与時における血小板数維持期間 等</p> <p><b>&lt;安全性評価項目&gt;</b>          有害事象、治験薬との関連性 等</p>

解析方法

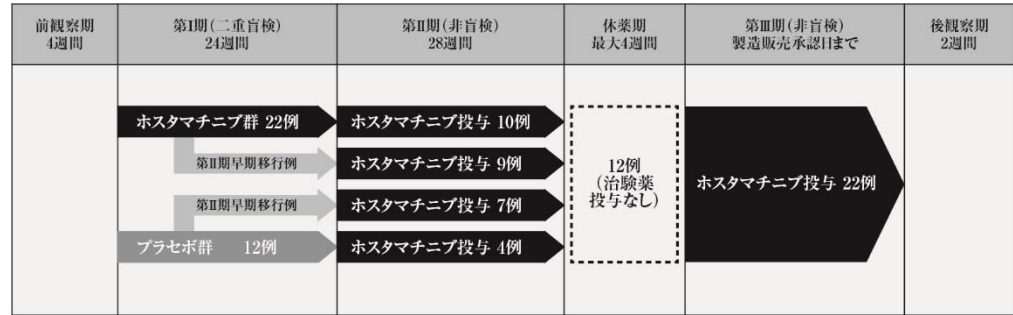
本解析における評価の対象は、以下のとおりとした（図の点線部分は評価対象患者を示す）；  
 ・ホスタマチニブ長期投与時の評価：第Ⅰ期でホスタマチニブ群に割り付けられた患者



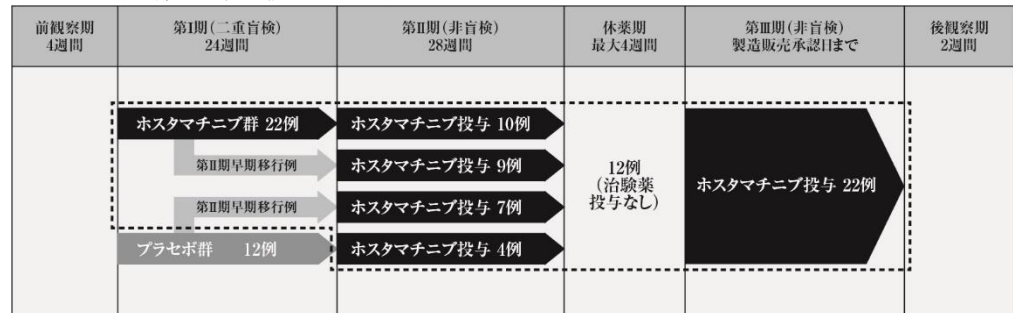
・第Ⅱ期の評価：第Ⅰ期ホスタマチニブ群の早期移行例、第Ⅰ期プラセボ群の第Ⅱ期移行例



・休薬期の評価：第Ⅱ期から休薬期に移行した患者



・ホスタマチニブ投与期の評価：第Ⅰ期でホスタマチニブ群に割り付けられた患者、第Ⅰ期プラセボ群で第Ⅱ期に移行した患者



解析は、データカットオフ（2022年5月25日）時点までのデータとし、ホスタマチニブ長期投与時 22 例（第Ⅰ期ホスタマチニブ群 22 例）、第Ⅱ期 20 例（第Ⅰ期ホスタマチニブ群で第Ⅱ期に早期移行した 9 例、第Ⅰ期プラセボ群で第Ⅱ期に移行した 11 例）、休薬期 12 例（第Ⅱ期から休薬期に移行した 12 例）、ホスタマチニブ投与期 33 例（第Ⅰ期ホスタマチニブ群 22 例、第Ⅰ期プラセボ群で第Ⅱ期に移行した 11 例）を対象として評価した。

結果

<有効性>

■長期投与時の評価（第Ⅰ期でホスタマチニブ群に割り付けられた 22 例）

- 1) 血小板数  $50,000/\mu\text{L}$  以上の達成割合  
 投与開始 52 週時の血小板数が  $50,000/\mu\text{L}$  以上の達成割合は、31.8% (7/22 例) であった。
- 2) 血小板数  $30,000/\mu\text{L}$  以上かつベースラインからの変化量  $20,000/\mu\text{L}$  以上の達成割合  
 ベースラインの血小板数が  $15,000/\mu\text{L}$  未満の患者 (10 例) では、投与開始 52 週時に血小板数が  $30,000/\mu\text{L}$  以上かつベースラインからの変化量が  $20,000/\mu\text{L}$  以上増加した患者の達成割合は 30.0% (3/10 例) であった。

3) 血小板数維持期間

血小板数維持期間の中央値は、309日（範囲：113～358日）であった。

■第II期の評価（第I期ホスタマチニブ群9例、第I期プラセボ群11例）

・第I期及び第II期の血小板数維持の達成割合

第I期プラセボ群から第II期に移行した11例におけるSustained stable platelet response（治験薬投与開始12週以内に血小板数が50,000/ $\mu$ L以上を達成してから12週間維持）の達成割合は、第I期及び第II期でそれぞれ0.0%（0/11例）及び18.2%（2/11例）であり、差は18.2%（95% CI:-4.6, 41.0）であった（ $p=0.500$ ：McNemar検定）。

第I期及び第II期の血小板維持の達成割合（第I期プラセボ群の患者）

Sustained Stable Platelet Response	第II期でホスタマチニブ投与				合計	
	レスポンド		ノンレスポンド		N	%
第I期プラセボ群	N	%	N	%	N	%
レスポンド	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ノンレスポンド	2	18.2	9	81.8	11	100.0
合計	2	18.2	9	81.8	11	100.0

Sustained Stable Platelet Response	レスポンド				McNemar 検定
	N	%	両側 95% CI		
時期					下限
第I期プラセボ群	0	0.0	0.0	28.5	---
第II期でホスタマチニブ投与	2	18.2	2.3	51.8	---
差	2	18.2	-4.6	41.0	$p=0.500$

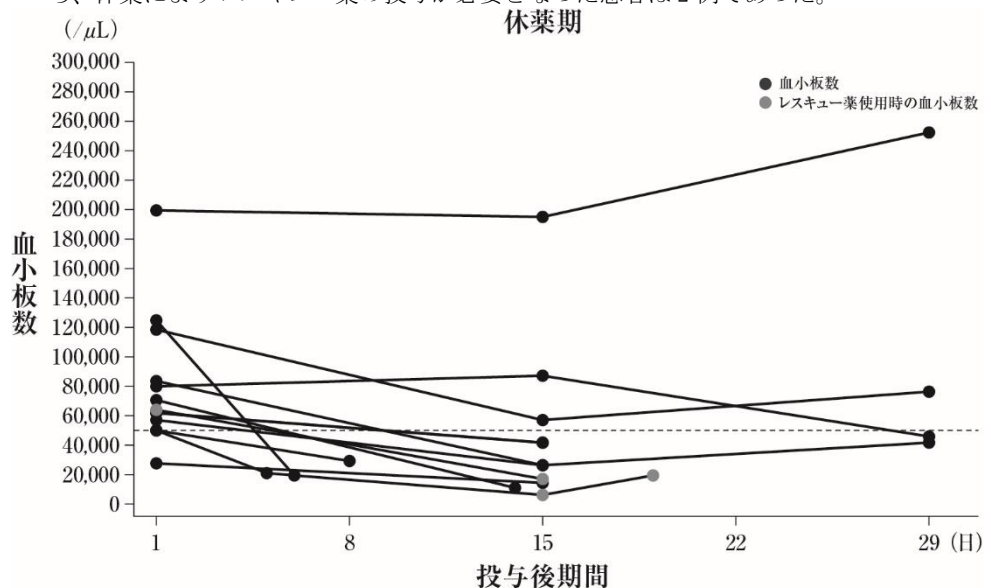
■休薬期の評価（休薬期に移行した12例）

1) 血小板数の要約統計量

休薬期における血小板数の中央値（第1、第3四分位）は、1日目で70,000/ $\mu$ L（50,000、118,000）、休薬期2週目で34,000/ $\mu$ L（20,000、72,000）、休薬期4週目で61,000/ $\mu$ L（44,000、165,000）、休薬期の最終評価時で29,000/ $\mu$ L（19,000、46,000）であった。  
 血小板数のベースラインからの変化量の中央値（第1、第3四分位）は、休薬期2週目で12,000/ $\mu$ L（-4,000、55,000）、休薬期4週目で44,000/ $\mu$ L（25,000、145,000）、休薬期の最終評価時で15,000/ $\mu$ L（-7,000、34,000）であった。  
 血小板数の休薬期開始時からの変化量の中央値（第1、第3四分位）は、休薬期2週目で-26,000/ $\mu$ L（-58,000、-10,000）、休薬期4週目で-25,000/ $\mu$ L（-38,000、19,000）、休薬期の最終評価時で-29,000/ $\mu$ L（-57,000、-16,000）であった。

2) 血小板数の個別推移

4週間の休薬期を完了した患者は4例であった。これらの患者においては、休薬後2週以降に血小板数が微増に転じる傾向も認められた。血小板数の減少に伴う安全性上の観点により4週以前に第III期に移行した患者は8例であった。第III期に早期移行した8例のうち、休薬によりレスキュー薬の投与が必要となった患者は2例であった。





3) 休薬後の血小板減少  
 休薬期間中に血小板数 10,000/ $\mu$ L 未満かつベースラインから 10,000/ $\mu$ L 以上減少した患者は認められなかった。  
 なお、休薬期間中に血小板数 6,000/ $\mu$ L、ベースラインから 13,000/ $\mu$ L 減少した 1 例は本基準に該当するが、レスキュー薬を使用していたため集計結果には含まれていない。当該患者は休薬期においてベースライン値を下回ったものの、第 I 期プラセボ投与時にも休薬期と同程度の血小板数を認めており、通常の血小板数の変動範囲である可能性や、スクリーニング時より併用していたプレドニゾロンを第 II 期に減量したことが影響した可能性も考えられる。

■ホスタマチニブ投与期の評価（第 I 期ホスタマチニブ群 22 例、第 I 期プラセボ群 11 例）

1) 血小板数維持期間

血小板数維持期間の中央値は、ホスタマチニブ群-ホスタマチニブ群（第 I 期ホスタマチニブ群 22 例）で 334 日（範囲：113~701 日）、プラセボ群-ホスタマチニブ群（第 I 期プラセボ群 11 例）で 148 日（範囲：85~288 日）であった。

2) 治療ラインごとの血小板数の奏効率（サブグループ解析）

第 I 期及び第 II 期でホスタマチニブが投与された 33 例（第 I 期ホスタマチニブ群 22 例+第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例）において、投与開始後 52 週時（第 II 期）までに 1 度でも血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を達成した患者を奏効率としたとき、治療ライン別奏効率は、2nd line で 78.6%（11/14 例）及び 3rd line 以降で 36.8%（7/19 例）であった。

治療ラインごとの奏効率（第 I 期及び第 II 期でホスタマチニブを投与した 33 例）

治療ライン	奏効率
2nd line (n=14)	78.6% (11/14 例)
3rd line 以降 (n=19)	36.8% (7/19 例)
合計 (n=33)	54.5% (18/33 例)

奏効例：投与開始後 52 週時（第 II 期）までに 1 度でも血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を達成した患者

<安全性>

■長期投与時の評価（第 I 期でホスタマチニブ群に割り付けられた 22 例）

ホスタマチニブ長期投与時（曝露期間の中央値：99 日間）における副作用発現頻度は 22 例中 17 例（77.3%）であり、主な副作用（発現頻度 5%以上）は、下痢 31.8%（7/22 例）、高血圧 27.3%（6/22 例）、好中球数減少 13.6%（3/22 例）、血圧上昇及び肝機能異常が各 9.1%（2/22 例）であった。

ホスタマチニブ長期投与時の主な副作用一覧（発現頻度 5%以上）

器官別大分類 基本語	ホスタマチニブ長期投与時 (N=22)
全ての副作用 <sup>a)</sup>	17 (77.3)
血管障害	6 (27.3)
高血圧	6 (27.3)
胃腸障害	9 (40.9)
下痢	7 (31.8)
肝胆道系障害	2 (9.1)
肝機能異常	2 (9.1)
臨床検査	8 (36.4)
血圧上昇	2 (9.1)
好中球数減少	3 (13.6)

n (%) MedDRA ver. 23.0

a) 有害事象の因果関係は「有」又は「無」の 2 段階で判定し、因果関係「有」と判断された有害事象を副作用とした。

■第 II 期の評価（第 I 期ホスタマチニブ群 9 例、第 I 期プラセボ群 11 例）

第 II 期において、死亡例、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用は発現しなかった。

■休薬期の評価（休薬期に移行した 12 例）

休薬期において、出血関連有害事象の発現は認められなかった。

<p>■ホスタマチニブ投与期の評価（第Ⅰ期ホスタマチニブ群 22 例、第Ⅰ期プラセボ群 11 例）  ホスタマチニブ投与期の曝露期間の中央値は 365 日（範囲：42～785 日）であった。  ホスタマチニブ投与期における副作用発現頻度は 33 例中 24 例（72.7%）であり、主な副作用（発現頻度 5%以上）は、下痢 30.3%（10/33 例）、高血圧 27.3%（9/33 例）、肝機能検査値上昇及び好中球数減少が各 9.1%（3/33 例）、肝機能異常、ALT 増加、AST 増加及び血圧上昇が各 6.1%（2/33 例）であった。</p> <p><b>ホスタマチニブ投与期の主な副作用（発現頻度 5%以上）</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>器官別大分類 基本語</th> <th>ホスタマチニブ投与期 (N=33)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全ての副作用<sup>a)</sup></td> <td>24 (72.7)</td> </tr> <tr> <td>血管障害</td> <td>9 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>  高血圧</td> <td>9 (27.3)</td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>11 (33.3)</td> </tr> <tr> <td>  下痢</td> <td>10 (30.3)</td> </tr> <tr> <td>肝胆道系障害</td> <td>2 (6.1)</td> </tr> <tr> <td>  肝機能異常</td> <td>2 (6.1)</td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td>12 (36.4)</td> </tr> <tr> <td>  ALT 増加</td> <td>2 (6.1)</td> </tr> <tr> <td>  AST 増加</td> <td>2 (6.1)</td> </tr> <tr> <td>  血圧上昇</td> <td>2 (6.1)</td> </tr> <tr> <td>  肝機能検査値上昇</td> <td>3 (9.1)</td> </tr> <tr> <td>  好中球数減少</td> <td>3 (9.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n (%) MedDRA ver. 23.0  a) 有害事象の因果関係は「有」又は「無」の 2 段階で判定し、因果関係「有」と判断された有害事象を副作用とした。</p>		器官別大分類 基本語	ホスタマチニブ投与期 (N=33)	全ての副作用 <sup>a)</sup>	24 (72.7)	血管障害	9 (27.3)	高血圧	9 (27.3)	胃腸障害	11 (33.3)	下痢	10 (30.3)	肝胆道系障害	2 (6.1)	肝機能異常	2 (6.1)	臨床検査	12 (36.4)	ALT 増加	2 (6.1)	AST 増加	2 (6.1)	血圧上昇	2 (6.1)	肝機能検査値上昇	3 (9.1)	好中球数減少	3 (9.1)
器官別大分類 基本語	ホスタマチニブ投与期 (N=33)																												
全ての副作用 <sup>a)</sup>	24 (72.7)																												
血管障害	9 (27.3)																												
高血圧	9 (27.3)																												
胃腸障害	11 (33.3)																												
下痢	10 (30.3)																												
肝胆道系障害	2 (6.1)																												
肝機能異常	2 (6.1)																												
臨床検査	12 (36.4)																												
ALT 増加	2 (6.1)																												
AST 増加	2 (6.1)																												
血圧上昇	2 (6.1)																												
肝機能検査値上昇	3 (9.1)																												
好中球数減少	3 (9.1)																												

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

製造販売後臨床試験：慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅲ相試験（R788-1301 試験）について、製造販売承認日以降は製造販売後臨床試験に切り替えて継続実施する。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

承認条件：国内での治験症例が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

実施予定の調査：特定使用成績調査（全例調査方式）；慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、本剤の使用実態下における長期投与時の安全性及び有効性を確認する。

(7) その他

該当資料なし

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

チロシンキナーゼ阻害剤（脾臓チロシンキナーゼ阻害剤）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子化された添付文書を参照すること

### 2. 薬理作用

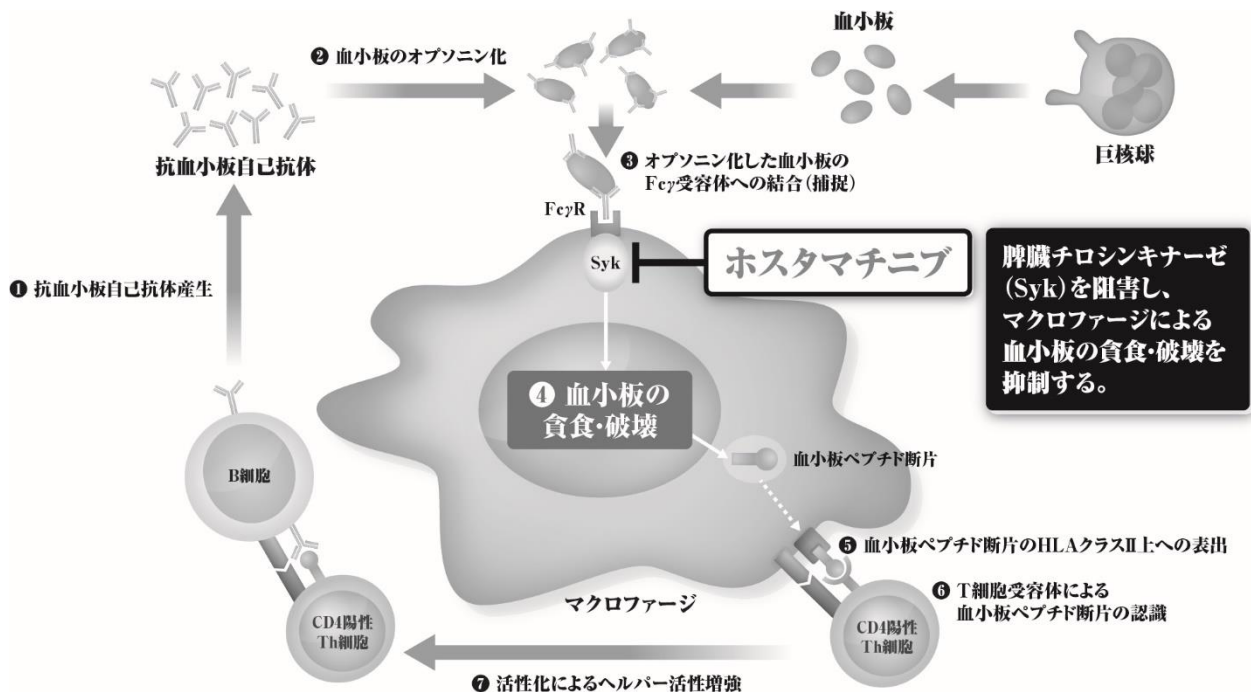
#### (1) 作用部位・作用機序

特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、脾臓における網内系細胞での血小板破壊の亢進と骨髄での血小板産生の抑制が起こり、血小板減少を来す自己免疫疾患である。

血小板膜糖蛋白 [GP II b/IIIa (CD41/CD61) 及び GP I b/IX (CD42) など] を標的とする抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板上の抗血小板自己抗体の Fc 部分が  $Fc\gamma$  受容体に結合すると、その下流にある脾臓チロシンキナーゼ (Syk) シグナルが活性化され、主に脾臓のマクロファージによって貪食・破壊されることにより血小板数が減少する。

また、病態の維持機構として、網内系マクロファージが抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板を大量に貪食するために自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激し、マクロファージ、血小板反応性 T 細胞及び抗血小板抗体産生 B 細胞による病的ループが成立して、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されると考えられている<sup>1,2)</sup>。

ホスタマチニブは生体内で活性本体である R406 に代謝され、Syk を介したシグナル経路を阻害することで、オプソニン化された血小板が脾臓のマクロファージによって貪食・破壊されることを抑制し、ITP の病態を改善する<sup>17-19)</sup>。



監修：日本医科大学附属病院 リウマチ・膠原病内科 教授 桑名 正隆 先生

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) *In vitro* 試験

#### ① ヒト脾臓チロシンキナーゼ (Syk) に対する阻害定数

ヒト Syk に対して R406 は ATP 競合的な阻害作用を示し、その阻害定数 (Ki) 値は 30 nmol/L であった<sup>17)</sup>。

#### ② Fc $\gamma$ 受容体 (Fc $\gamma$ R) シグナルに対する阻害作用

R406 は、ヒト IgG によるヒト初代培養マクロファージからの TNF  $\alpha$  産生を抑制し、その 50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) 値は 111 nmol/L であった<sup>17)</sup>。

#### ③ B 細胞に対する作用

##### i) B 細胞受容体 (BCR) シグナルに対する阻害作用

R406 は、抗 IgM 抗体によるヒト初代培養 B 細胞表面の CD69 の発現量上昇を抑制し、その EC<sub>50</sub> 値は 216 nmol/L であった<sup>17)</sup>。

##### ii) B 細胞における Syk の活性化に対する阻害作用

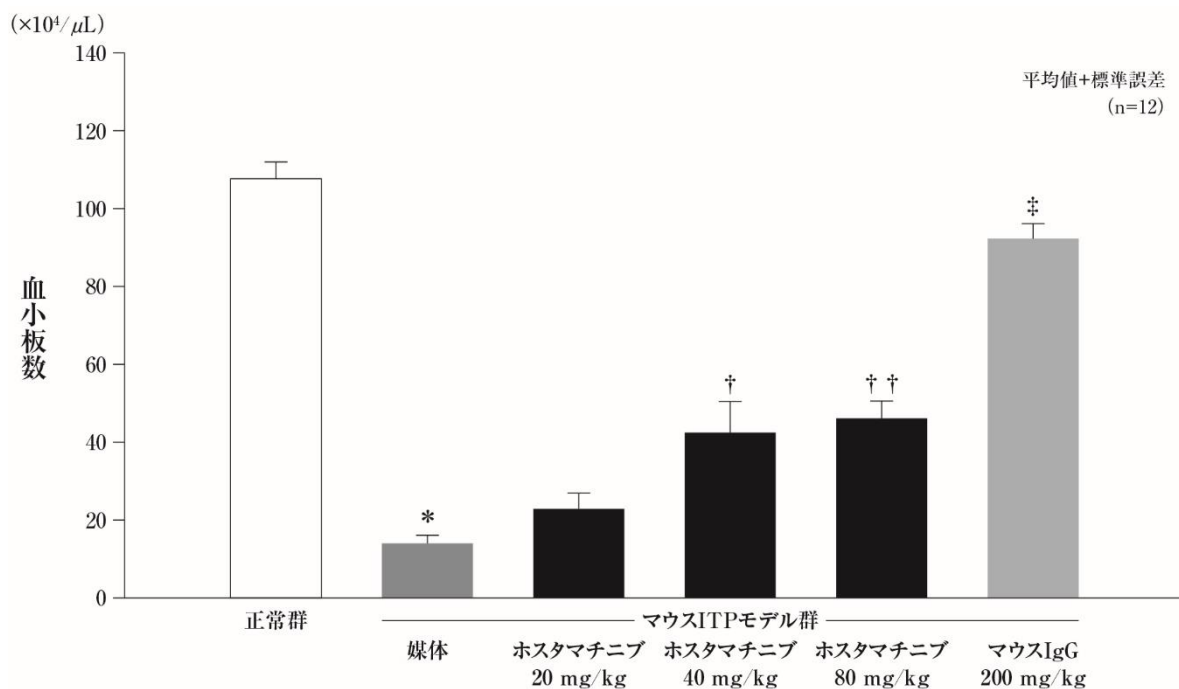
R406 は、ヒト血液中の B 細胞において、抗ヒト IgG/IgM 抗体による Syk のリン酸化 (活性化) を抑制し、IC<sub>50</sub> 値は 3.5  $\mu$ mol/L であった<sup>17)</sup>。

### 2) *In vivo* 試験

#### ① 抗 CD41 抗体誘発マウス ITP モデルに対する作用

抗 CD41 抗体投与により誘発したマウス ITP モデルにおけるホスタマチニブ単回投与時の血小板数の減少抑制作用を検討した。媒体投与群、ホスタマチニブ 20、40 又は 80 mg/kg 投与群における血小板数 (平均値 $\pm$ 標準誤差) は、それぞれ 14.1 $\pm$ 2.0、23.0 $\pm$ 4.4、42.5 $\pm$ 8.0 及び 46.1 $\pm$ 4.6 ( $\times 10^4/\mu$ L) となり、媒体投与群と比較してホスタマチニブ 40 及び 80 mg/kg 投与群で血小板数の減少に対する有意な抑制作用が認められた (Steel 検定)<sup>17)</sup>。

#### 抗 CD41 抗体誘発マウス ITP モデルにおけるホスタマチニブ単回経口投与による血小板数の減少抑制作用



\*:  $p < 0.001$ , Aspin-Welchのt検定 (vs 正常群)

†:  $p < 0.05$ , Steel検定 (vs 媒体群)

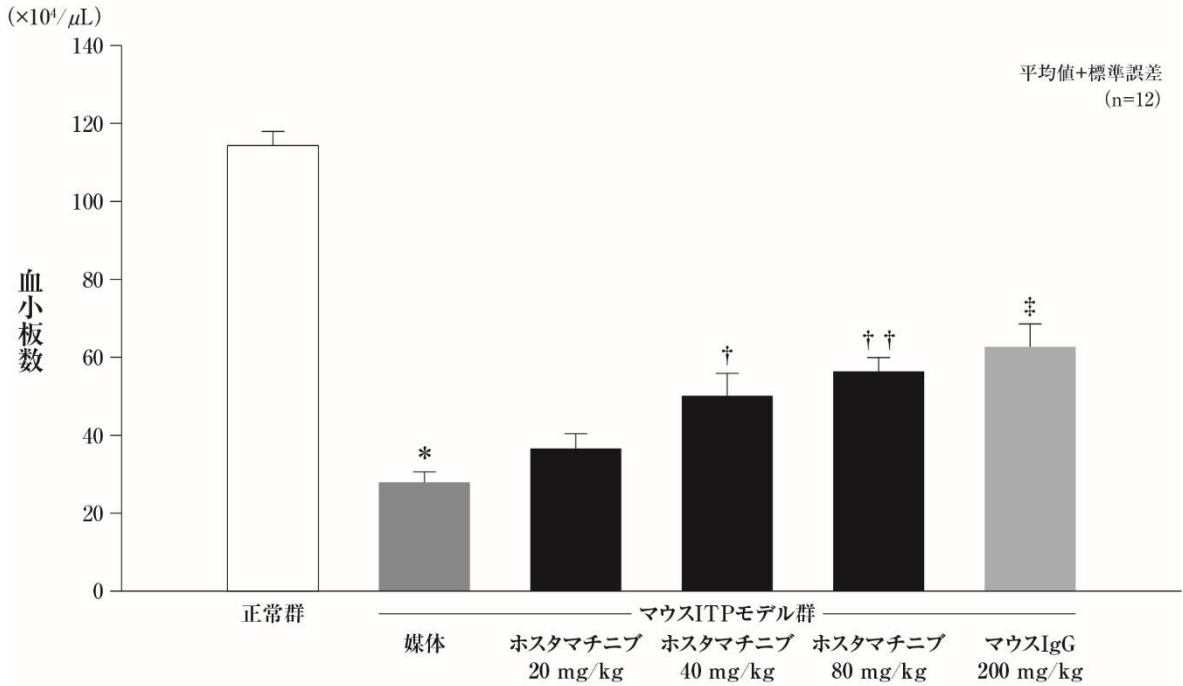
††:  $p < 0.01$ , Steel検定 (vs 媒体群)

‡:  $p < 0.001$ , Aspin-Welchのt検定 (vs 媒体群)

②抗 CD42 抗体誘発マウス ITP モデルに対する作用

抗 CD42 抗体投与により誘発したマウス ITP モデルにおけるホスタマチニブ単回投与時の血小板数の減少抑制作用を検討した。媒体投与群、ホスタマチニブ 20、40 又は 80 mg/kg 投与群における血小板数（平均値±標準誤差）は、それぞれ 27.7±3.0、36.6±3.9、50.0±5.8 及び 56.3±3.6（ $\times 10^4/\mu\text{L}$ ）となり、媒体投与群と比較して、ホスタマチニブ 40 及び 80 mg/kg 投与群で血小板数の減少に対する有意な抑制作用が認められた（パラメトリック Dunnett 型多重比較検定）<sup>17)</sup>。

抗 CD42 抗体誘発マウス ITP モデルにおけるホスタマチニブ単回経口投与による血小板数の減少抑制作用



\*:  $p < 0.001$ , Studentのt検定 (vs 正常群)  
 †:  $p < 0.01$ , パラメトリックDunnett型多重比較検定 (vs 媒体群)  
 ††:  $p < 0.001$ , パラメトリックDunnett型多重比較検定 (vs 媒体群)  
 ‡:  $p < 0.001$ , Aspin-Welchのt検定 (vs 媒体群)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

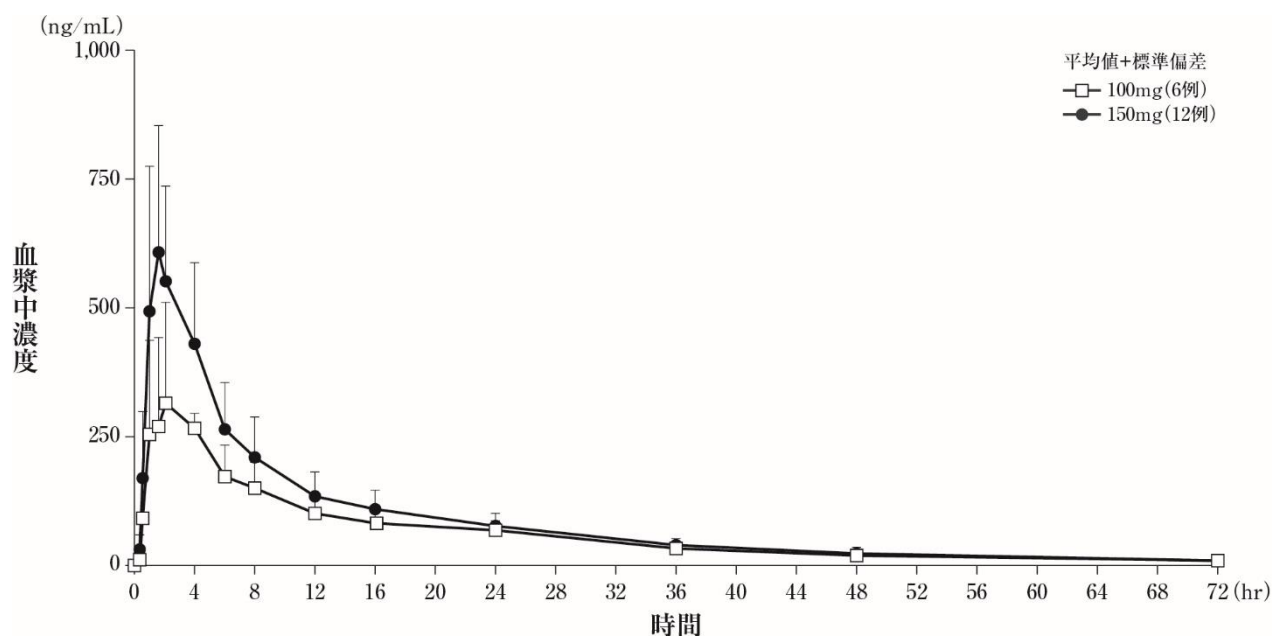
##### 1) 単回投与（健康成人）

日本人健康被験者を対象に本剤 100 又は 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、活性本体である R406 の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった<sup>11)</sup>。

日本人健康成人における R406 の薬物動態パラメータ (D4300-007 試験：単回経口投与時)

用量	例数	$t_{\max}^a)$ (hr)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
100 mg	6	3 (1.5-6)	338 (39.8)	4150 (33.0)	15.9 (40.3)
150 mg	12	1.5 (1-4)	626 (39.0)	5870 (27.6)	12.6 (34.9)

幾何平均値（幾何 CV%） a) 中央値（最小値-最大値）



方法：20 歳以上 45 歳以下の健康男性被験者 56 例を 7 コホート（日本人 5 コホート、白人 2 コホート）に組み入れ、各コホート 8 例の被験者に本剤 50～200 mg（6 例）又はプラセボ（2 例）を 1 日目に単回経口投与、4 日目から 7 日間反復経口投与（4～9 日目：1 日 2 回投与、10 日目：1 回投与）した（二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第 I 相試験）。

##### 2) 反復投与（健康成人）

日本人健康被験者を対象に本剤 150 mg を 1 日 1 回又は 100 mg を 1 日 2 回空腹時に 7 日間反復経口投与したとき、反復投与 7 日目の R406 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>11)</sup>。

本剤 100 mg を 1 日 2 回投与したときの  $AUC_7$  から算出した血漿中 R406 濃度の累積率は 2.22 倍であった<sup>11)</sup>。日本人健康被験者を対象に、本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回空腹時に 7 日間反復経口投与したとき、反復投与 7 日目の R406 の  $C_{\max}$ （幾何平均値）はそれぞれ 615～709 及び 1,730～2,360 ng/mL、 $AUC_7$ （幾何平均値）はそれぞれ 4,610～5,040 及び 14,100～17,100 ng·hr/mL であり、本剤を 1 日 2 回投与したときの曝露は用量比を上回る増加を示した<sup>11, 20)</sup>。

日本人健康成人における R406 の薬物動態パラメータ (D4300-007 試験：反復投与時)

用法及び用量	例数	$t_{max, ss}^a)$ (hr)	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2, ss}$ (hr)
100 mg 1日2回	6	2 (1.5-4)	615 (31.1)	4610 (31.0)	16 (35.1)
150 mg 1日1回	11	4 (1-6)	643 (37.0)	5900 (33.5)	14.3 (30.6)

幾何平均値 (幾何 CV%) a) 中央値 (最小値-最大値)

方法：「VII. 1. (2) 1) 単回投与 (健康成人)」を参照

定常状態における R406 の用量比例性 (日本人健康被験者)

試験名	投与量	用量比	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$C_{max}$ の比	$AUC_{ss}$ (ng·hr/mL)	AUC の比
D4300-007 試験	50 mg 1日2回	—	340	—	2570	—
	100 mg 1日2回	2.0	615	1.8	4610	1.8
	200 mg 1日2回	4.0	1730	5.1	14100	5.5
D4300-032 試験	100 mg 1日2回	—	709	—	5040	—
	200 mg 1日2回	2.0	2360	3.3	17100	3.4

幾何平均値

方法：D4300-032 試験は、20 歳以上 45 歳以下の健康男性被験者 24 例を 100 mg 又は 200 mg 投与群 (各群 12 例) に割り付け、1 日目に単回経口投与、4~10 日目に 1 日 2 回 (10 日目は 1 回) 連続経口投与した (非盲検、第 I 相試験)。D4300-007 試験は「VII. 1. (2) 1) 単回投与 (健康成人)」を参照。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。」である。

3) 反復投与 (外国人 ITP 患者)

外国人持続性/慢性 ITP 患者を対象に本剤 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、定常状態の R406 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった<sup>6)</sup>。

外国人 ITP 患者における R406 の薬物動態パラメータ (C788-049 試験：定常状態)

用法及び用量	例数	$t_{max, ss}$ (hr)	$C_{max, ss}$ (ng/mL)	$AUC_{\tau}^a)$ (ng·hr/mL)
150 mg 1日2回	12	2.17 (2.33)	810 (289)	5450 (2210)

平均値 (標準偏差)

a) n=10、投与間隔は 0~12 時間

$AUC_{\tau}$ ：投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積、 $C_{max, ss}$ ：定常状態での最高血漿中濃度、 $t_{max, ss}$ ：定常状態での最高血漿中濃度到達時間

方法：C788-049 試験において 2 ヶ月目の来院時に最長 9 時間まで医療機関に滞在した 12 例より血漿検体を採取した。C788-049 試験については「V. 5. (4) 2) 安全性試験」の項参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ)

外国人健康被験者 28 例を対象に、本剤 150 mg を高脂肪/高カロリー食摂取後に単回経口投与したとき、空腹時と比べて R406 の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.23 倍及び 1.15 倍であった<sup>21)</sup>。

空腹時又は食後 (高脂肪食/高カロリー食) 投与における R406 の薬物動態パラメータ (D4300-019 試験：外国人データ)

パラメータ	投与群	N	幾何最小二乗平均	95% CI	両群の比較 (食後/空腹時)	
					比 (%)	90% CI
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) <sup>a)</sup>	150 mg 空腹時	13	6561	(5483, 7850)	123.26	(102.13, 148.77)
	150 mg 食後	13	8087	(6749, 9690)		
$C_{max}$ (ng/mL) <sup>a)</sup>	150 mg 空腹時	13	594.3	(450.3, 784.3)	114.53	(88.68, 147.91)
	150 mg 食後	13	680.6	(546.0, 848.5)		

a) 両治療期間を終了した被験者を比較した。CI：信頼区間

## 2) 併用薬の影響 (外国人データ)

### ①ケトコナゾール (経口剤：国内未承認)

外国人健康被験者 8 例を対象に本剤 80 mg (単回投与) と強いシトクロム P450 (CYP) 3A 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg (1 日 2 回反復投与) を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 2.02 倍及び 1.37 倍であった<sup>22)</sup>。

### ②リファンピシン

外国人健康被験者 15 例を対象に本剤 150 mg (単回投与) と強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg (1 日 1 回反復投与) を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 0.25 倍及び 0.41 倍であった<sup>22)</sup>。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

### ③シンバスタチン

外国人健康被験者 21 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と乳がん耐性蛋白質 (BCRP) 及び CYP3A 基質であるシンバスタチン 40 mg (単回投与) を併用投与したとき、シンバスタチンを単独投与したときと比べて、シンバスタチンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.64 倍及び 2.13 倍であり、シンバスタチン酸の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.66 倍及び 1.83 倍であった<sup>23)</sup>。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

### ④ジゴキシン

外国人健康被験者 23 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と P-糖蛋白質 (P-gp) 基質であるジゴキシン 0.25 mg (1 日 1 回反復投与) を併用投与したとき、ジゴキシンを単独投与したときと比べて、ジゴキシンの  $AUC_{ss}$  及び  $C_{max,ss}$  は、それぞれ 1.37 倍及び 1.70 倍であった<sup>24)</sup>。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

### ⑤ロスバスタチン

外国人健康被験者 21 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と BCRP 基質であるロスバスタチン 20 mg (単回投与) を併用投与したとき、ロスバスタチンを単独投与したときと比べて、ロスバスタチンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.96 倍及び 1.88 倍であった<sup>23)</sup>。(「VIII. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)

### ⑥その他の薬剤 (外国人データ、*In vitro*)

- ベラパミル：外国人健康被験者 15 例を対象に本剤 150 mg (単回投与) と中程度の CYP3A 阻害剤であるベラパミル 80 mg (1 日 3 回反復投与) を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.39 倍及び 1.06 倍であった<sup>22)</sup>。
- ミダゾラム：外国人健康被験者 16 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と CYP3A 基質であるミダゾラム 7.5 mg (単回投与) を併用投与したとき、ミダゾラムを単独投与したときと比べて、ミダゾラムの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.25 倍及び 1.09 倍であった<sup>25)</sup>。
- 経口避妊薬：外国人健康被験者 33 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.03 mg/レボノルゲストレル 0.15 mg、1 日 1 回反復投与) を併用投与したとき、経口避妊薬を単独投与したときと比べて、エチニルエストラジオールの  $AUC_{ss}$  及び  $C_{max,ss}$  は、それぞれ 1.28 倍及び 1.34 倍であり、レボノルゲストレルの  $AUC_{ss}$  及び  $C_{max,ss}$  は、それぞれ 1.05 倍及び 0.97 倍であった<sup>23)</sup>。
- ラニチジン：外国人健康被験者 28 例を対象に本剤 150 mg (単回投与) と  $H_2$  受容体拮抗剤であるラニチジン 150 mg (単回投与) を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 0.97 倍及び 0.98 倍であった<sup>21)</sup>。
- メトトレキサート：外国人関節リウマチ患者 12 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と有機アニオントランスポーター (OAT) 1/3 の基質であるメトトレキサート 5~25 mg/週 (単回投与) を併用投与したとき、メトトレキサートを単独投与したときと比べて、メトトレキサートの  $AUC_{0-48}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.12 倍及び 1.01 倍であり、7-ヒドロキシメトトレキサートの  $AUC_{0-48}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.06 倍及び 1.06 倍であった<sup>26)</sup>。
- ワルファリン：外国人健康被験者 15 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) とワルファリン 25 mg (単回投与) を併用投与したとき、ワルファリンを単独投与したときと比べて、R-ワルファリンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.18 倍及び 1.02 倍であり、S-ワルファリンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.13 倍及び 0.99 倍であった<sup>23)</sup>。
- ピオグリタゾン：外国人健康被験者 15 例を対象に本剤 100 mg (1 日 2 回反復投与) と CYP2C8 基質であるピオグリタゾン 30 mg (単回投与) を併用投与したとき、ピオグリタゾンを単独投与したときと比べて、ピオグ



リタゾンの  $AUC_{0-\infty}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 1.18 倍及び 0.83 倍であり、ヒドロキシピオグリタゾンの  $AUC_{0-t}$  及び  $C_{max}$  は、それぞれ 0.90 倍及び 0.91 倍であった<sup>27)</sup>。

- *In vitro* : 上記の以外の薬物相互作用の可能性として、R406 は *in vitro* において UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A1、多剤及び毒素排出 (MATE) 1 及び MATE2-K に対して阻害作用を示した<sup>28)</sup>。(「VII. 6. 代謝」「VII. 8. トランスポーターに関する情報」「VIII. 9. 臨床検査結果に及ぼす影響」の項参照)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

個々の臨床試験における薬物動態パラメータは、すべてノンコンパートメント解析により算出した。

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

外国人健康被験者 6 例を対象としたマスバランス試験 ( $[^{14}C]$ ホスタマチニブ 150 mg を空腹時に単回経口投与) において、末梢の消失速度定数 ( $\lambda_z$ ) の平均値 (SD) は、血液中総放射能濃度で  $0.0487 \text{ h}^{-1}$  (0.00989)、血漿中 R406 濃度で  $0.0574 \text{ h}^{-1}$  (0.0160) であった<sup>29,30)</sup> (外国人データ)。

### (4) クリアランス

外国人健康被験者 10 例を対象としたバイオアベイラビリティ評価試験 (270 nCi (10 kBq) 未満の  $[^{14}C]$ R406 100  $\mu\text{g}$  を 15 分間で点滴静注) におけるクリアランスの幾何平均値 (CV%) は  $15.7 \text{ L/h}$  (25.3%) であった<sup>31)</sup> (外国人データ)。

### (5) 分布容積

外国人健康被験者 10 例を対象としたバイオアベイラビリティ評価試験 (270 nCi (10 kBq) 未満の  $[^{14}C]$ R406 100  $\mu\text{g}$  を 15 分間で点滴静注) における定常状態での分布容積 ( $V_{ss}$ ) の幾何平均値 (CV%) は 256 L (37.4%) であった<sup>31)</sup> (外国人データ)。

### (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

吸収遅延、1 次及び 0 次吸収、並びに 1 次消失を伴う 2 コンパートメントモデル<sup>32)</sup>

### (2) パラメータ変動要因

健康被験者及び関節リウマチ患者 2413 例を対象とした母集団薬物動態解析において、クリアランス及び中心コンパートメントの分布容積 ( $V_2$ ) は体重比 (70 kg 基準) の 0.662 及び 1.23 乗に比例すると推定された。また、R406 の相対的バイオアベイラビリティは、低用量と比較して最高用量の 300 mg で 32% 高くなった。他の共変量は臨床的にも統計的にも有意ではなかった (尤度比検定、変数増加法 有意水準 : 0.01、変数減少法 有意水準 : 0.001)<sup>32)</sup> (外国人データを含む)。

海外 ITP 患者 113 例を対象とした母集団薬物動態解析では、関節リウマチ患者と ITP 患者の薬物動態が同様であることを確認した<sup>32)</sup>。

## 4. 吸収

外国人健康男性 10 例を対象にホスタマチニブ 150 mg を経口投与し、その 1.75 時間後にマイクロトレーサーとし

て 270 nCi (10 kBq) 未満の<sup>14</sup>C]R406 100 μg を 15 分間で点滴静注したときの絶対的バイオアベイラビリティ (幾何平均値) は 54.6% (90% CI : 42.48, 70.29) であった<sup>31)</sup> (外国人データ)。

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット>

雄のアルビノラット及び有色ラットに<sup>14</sup>C]ホスタマチニブ (20 mg/kg) を経口投与し、定量的全身オートラジオグラフィーにより放射能の組織分布を検討したところ、中枢神経系組織中の濃度は、投与後 1 時間を除き定量下限値未満 (<0.107 μg equiv./g) であった<sup>33)</sup>。

### (2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考: ラット、ウサギ>

ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、妊娠動物にホスタマチニブ (ラット: 5~25 mg/kg/日、ウサギ: 10~50 mg/kg/日) を反復投与したとき、R406 の母動物/胎児血漿中濃度比は、それぞれ 4.9~10.5 及び 0.9~14.8 であった<sup>34)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考: ラット>

ラット母動物にホスタマチニブ 2.5~25 mg/kg/日を着床から離乳まで反復投与したとき、R406 の乳汁/血漿中濃度比は 5.5~9.9 であり、離乳前期間の出生児の死亡率の増加及び離乳後期間を通じた出生時の低体重が認められた。したがって、授乳により乳児に有害な作用を及ぼす可能性が考えられた<sup>34)</sup>。(「Ⅷ. 6. (6) 授乳婦」の項参照)

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

#### 1) 精液への分布 (外国人データ)

外国人健康男性被験者 6 例にホスタマチニブ 150 mg を 1 日 1 回反復投与し、投与 5 日目の投与後 3 時間に採取した精液中に 46.6~105 ng/mL の R406 が存在した (試料あたりの総量は 107~525 ng)。精液中に存在する最大量約 2.4 μg はホスタマチニブの臨床用量 100 mg 1 日 2 回投与の 80,000 分の 1 以下であった<sup>11)</sup>。

#### 2) 各組織への移行 (ラット)

定量的全身オートラジオグラフィー試験において、有色及びアルビノラットに<sup>14</sup>C]ホスタマチニブ 20 mg/kg を経口投与したときの放射能は、ほとんどの組織で投与後 1 時間に最高濃度を示した。また、放射能は投与後 4 時間までに中枢神経系を除いた組織に広く分布し、投与後 24 時間に定量下限濃度未満まで低下した。有色ラットでは、投与後 168 時間に眼 (ブドウ膜)、肝臓及び小腸内容物に低濃度の放射能が検出された<sup>33)</sup>。

#### 3) 血球移行率

<sup>14</sup>C]R406 はヒト赤血球に分布し、血液/血漿中濃度比は低濃度 (50 及び 500 ng/mL) において 2.6 であったが、最高濃度 (2000 ng/mL) において血液/血漿中濃度比は 1.9 であった<sup>28)</sup>。

### (6) 血漿蛋白結合率

*In vitro* 試験における R406 のヒト血漿蛋白結合率は 98.3% であった。精製ヒト血清アルブミン及び精製 α<sub>1</sub>-酸性糖蛋白質に対する結合率はそれぞれ 96.3% 及び 75.5% であった<sup>28)</sup>。

## 6. 代謝

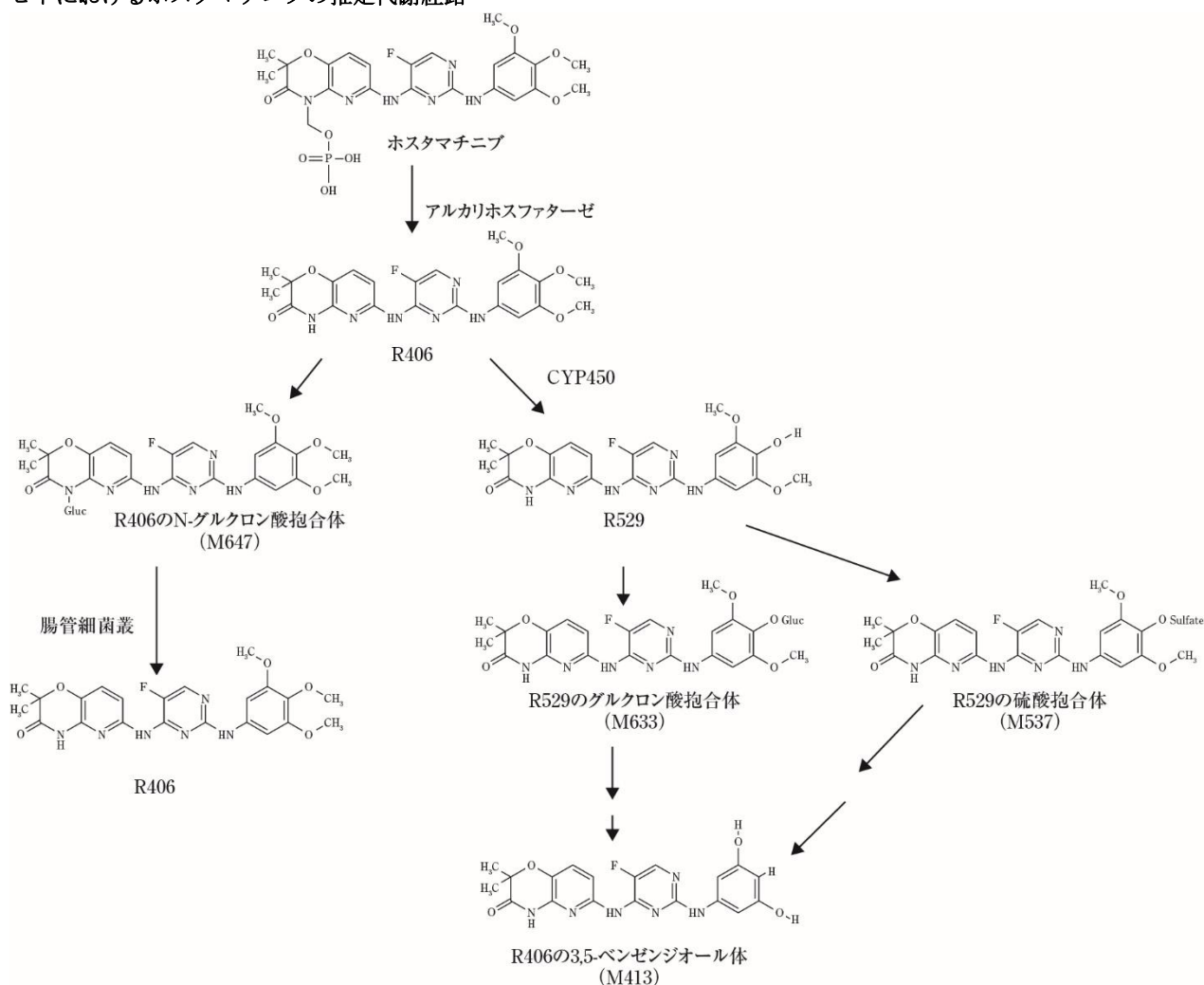
### (1) 代謝部位及び代謝経路

ホスタマチニブは小腸で ALP により透過性の高い R406 に変換され、主に R406 として吸収される<sup>29)</sup>。

外国人健康被験者 6 例を対象に<sup>[14C]</sup>ホスタマチニブ 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中では主に R406 として存在した。それぞれの代謝物の曝露量は R406 の総曝露量の 3%未満であり、血漿中の代謝物として R406 の N-グルクロン酸抱合体、R529 (R406 のパラ-O-脱メチル体) のグルクロン酸抱合体及び R529 の硫酸抱合体が同定され、明らかに消失の遅い代謝物は認められなかった<sup>30)</sup>。

投与された放射能の 80.0%は糞中に回収され、2つの主要な代謝物として R406 及び R567 (R406 の 3,5-ベンゼンジオール体) が認められた。R567 は、R529 が腸内細菌に代謝されることにより生成すると考えられた。R406 の尿中排泄率は 0.1%未満とわずかであった。CYP3A4 によるパラ-O-脱メチル化及び UGT1A9 による N-グルクロン酸抱合が R406 の主要な代謝経路と考えられた。R406 の推定代謝経路を下図に示す<sup>30)</sup>。

### ヒトにおけるホスタマチニブの推定代謝経路



方法：18 歳以上 45 歳以下の外国人健康男性被験者 6 例に<sup>[14C]</sup>ホスタマチニブ 150 mg (100  $\mu$  Ci) を単回経口投与した (非盲検、マスバランス試験、C788-014 試験)。

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

R406 はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADPH) 存在下で、ヒト肝ミクロソームにより代謝され、CYP を介した代謝の関与が示唆されている。主代謝物である R529 は、トリメトキシフェニル環のパラ-O-脱メチル体であり、この代謝に関与する主要なヒト CYP 分子種として CYP3A4 が同定された。また、*in vitro* 試験において R406 の N-グルクロン酸抱合体の生成には主にヒト UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A9 が関与することが観察された。

ヒト肝ミクロソームにおける R406 (1  $\mu$  mol/L) の代謝に及ぼす典型的 CYP 阻害剤の影響の検討において、CYP3A 阻害剤のみが R406 の代謝に顕著な阻害作用を示した。また、発現系ヒト CYP ミクロソームを用いた検討では、CYP3A4 及び CYP2C9 のみで R406 の代謝が認められた (それぞれ 102 及び 18 pmol/mg protein)。

### ヒト肝ミクロソームにおける R406 の代謝に及ぼす典型的 CYP 阻害剤の影響 (*in vitro*)

阻害剤	濃度 ( $\mu\text{mol/L}$ )	コントロールと比較した代謝率 (%)
フラフィリン (CYP1A2)	10	112
スルファフェナゾール (CYP2C9)	10	122
3-N-ベンジルニルバノール (CYP2C19)	5	92
キニジン (CYP2D6)	10	100
ケトコナゾール (CYP3A)	1	20
トロレアンドマイシン (CYP3A)	100	41

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、ホスタマチニブは CYP3A に対して可逆的阻害作用を示さなかった。R406 は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A に対して強い可逆的阻害作用を示さなかった。一方、R406 は CYP3A に対して時間依存的阻害作用を示した。

R406 を肝細胞とインキュベーションしたところ、R406 は CYP2C9 及び CYP3A 活性に影響を及ぼさなかったが、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C19 活性を増加させ、CYP2C8 に対してのみ陽性対照の 40%を超える誘導作用を示した<sup>28)</sup>。

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

ホスタマチニブは小腸の ALP により、ほとんどが R406 に代謝される。

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ホスタマチニブは小腸の ALP により速やかにほぼ完全にメチルリン酸基が加水分解を受けるため、R406 以外の代謝物には変換されなかった。外国人健康男性 6 例を対象としたマスバランス試験 (C788-014 試験) の検体を用いた検討において、血漿中の R406 の主な代謝物は、N-グルクロン酸抱合体、R529 の硫酸抱合体及び R529 のグルクロン酸抱合体であり、その他の微量な代謝物は低濃度 (総放射能の 5%未満) であった<sup>28)</sup>。

### ヒトにおける未変化体及び主要な代謝物の曝露量比 (外国人データ)

血漿中曝露量	ホスタマチニブ	R406	R529 のグルクロン酸抱合体	R529 の硫酸抱合体	R406 の N-グルクロン酸抱合体
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	ND	7476.5	30.2	216.0	44.7
総曝露量に対する AUC 比 (%)	ND	96.3	0.4	2.8	0.6

血漿サンプルは 6 時間まで集積した (C788-014 試験で採取した検体を用いた)。ND : 検出せず

## 7. 排泄

外国人健康被験者 6 例を対象に [<sup>14</sup>C]ホスタマチニブ 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、放射能は投与後 192 時間までに尿及び糞中に排泄され、総回収率は 99.3%であった。投与された放射能の 19.3%が尿中に排泄され、主に R406 の N-グルクロン酸抱合体として存在し、R406 の尿中排泄はわずかであった。残りの放射能 (80.0%) は糞中に排泄され、主に R406 及び R406 の 3,5-ベンゼンジオール体 (R567) として存在していた。糞中排泄が放射能の主要な排泄経路であると考えられた<sup>29,30)</sup>。

### [<sup>14</sup>C]ホスタマチニブ 150 mg (100 $\mu\text{Ci}$ ) 単回経口投与後の放射能回収率 (外国人健康男性)

パラメータ	総放射能			尿中の R406
	合計	糞中	尿中	
排泄率 (%)	99.3 (1.93)	80.0 (4.70)	19.3 (3.50)	0.015 (0.005)
腎クリアランス	—	—	3.09 (0.900)	0.00309 (0.000496)

平均値 (標準偏差)

方法 : 18 歳以上 45 歳以下の外国人健康男性被験者 6 例に [<sup>14</sup>C]ホスタマチニブ 150 mg (100  $\mu\text{Ci}$ ) を単回経口投与し、0~192 時間まで放射能を回収した (非盲検、マスバランス試験、C788-014 試験)。

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験において R406 は BCRP、OAT1、OAT3、有機カチオントランスポーター (OCT) 2、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び OATP1B3 の基質ではなく、P-gp、多剤耐性関連蛋白質 (MRP) 2、OAT1、OAT3、OCT2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質輸送に対し顕著な阻害作用を示さなかった。

R406 は P-gp の基質であるが、Caco-2 細胞における P-gp を介した [<sup>3</sup>H] ジゴキシン輸送に対して阻害作用を示さなかった。ホスタマチニブは P-gp を介した [<sup>3</sup>H] ジゴキシン輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値は 3.2 μmol/L であった。

ホスタマチニブ及び R406 は BCRP を介した [<sup>3</sup>H] エストロン-3-サルフェート輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 0.050 及び 0.031 μmol/L であった。また、R406 は MATE1 及び MATE2-K を介した [<sup>14</sup>C] メトホルミン輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 2.29 及び 0.195 μmol/L であった<sup>28)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

外国人末期腎不全患者 (血液透析が必要) 8 例にホスタマチニブ 150 mg を単回経口投与したとき、血液透析終了後に投与した場合の曝露量は血液透析開始 2 時間前に投与した場合の曝露量と比較して低く、約 4 時間の血液透析により除去された R406 量は 0.216±0.138 mg (投与量の 1%未満) であった<sup>35)</sup>。(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 腎機能障害 (外国人データ)

外国人腎機能障害患者を対象に本剤 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常者 8 例と比べて、R406 の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は、中等度の腎機能障害患者 8 例 (クレアチンクリアランス : 30 以上 50 mL/min 未満) でそれぞれ 0.78 倍及び 0.58 倍、血液透析を要する末期腎不全患者 8 例 (透析後投与) でそれぞれ 0.74 倍及び 0.62 倍であった。また、末期腎不全患者に本剤 150 mg を透析開始 2 時間前に単回経口投与したとき、透析により除去された R406 量は投与量の 1%未満であった。非結合形 R406 の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は腎機能障害患者と腎機能正常者で同程度であった<sup>35)</sup>。

### 2) 肝機能障害 (外国人データ)

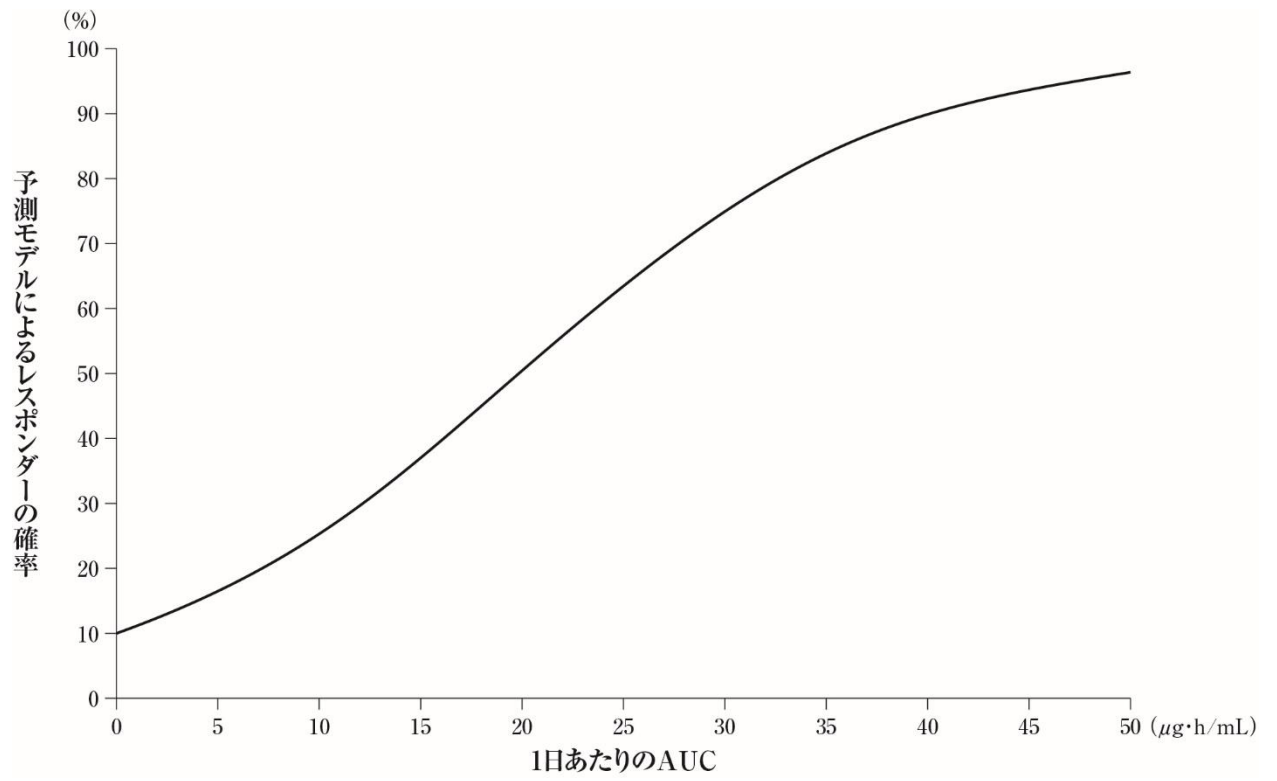
外国人肝機能障害患者を対象に本剤 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、肝機能正常者 8 例と比べて、R406 の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は、軽度の肝機能障害患者 8 例 (Child-Pugh 分類 A) でそれぞれ 0.71 倍及び 0.89 倍、中等度の肝機能障害患者 8 例 (Child-Pugh 分類 B) でそれぞれ 0.76 倍及び 0.87 倍、重度の肝機能障害患者 8 例 (Child-Pugh 分類 C) でそれぞれ 1.06 倍及び 0.84 倍であった。重度の肝機能障害患者における非結合形 R406 の AUC<sub>0-∞</sub> 及び C<sub>max</sub> は、肝機能正常者と比べてそれぞれ 1.7 倍及び 1.3 倍であった<sup>35)</sup>。

## 11. その他

ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験 (C788-047 試験<sup>1)</sup> 及び C788-048 試験<sup>2)</sup>) の患者のうち 79 例 (プラセボ群 27 例及びホスタマチニブ群 52 例、200 又は 300 mg/日投与) を対象とした曝露-有効性解析において、12 週時のノンレスポンドーと比較してレスポンドー (12 週時の血小板数 50,000 /μL 以上) で平均曝露が高かった。12 週時に血小板数が目標とする 50,000 /μL 以上の増加を達成する確率は、定常状態における 1 日あたりの AUC (DAUC) を薬物効果とした線形 PK/PD モデルに最も良好に適合した。

単変量解析では、検討した共変量のいずれも 12 週時の臨床効果が得られる確率に対する有意な予測因子ではなく、薬物効果の傾きに有意な影響を及ぼさなかった (尤度比検定、変数増加法 有意水準 : 0.01、変数減少法 有意水準 : 0.001)。R406 の曝露が高くなると、12 週時にレスポンドーとなる可能性が高くなった<sup>32)</sup>。

R406 曝露と投与 12 週時における血小板数 50,000 / $\mu$ L 以上を達成する確率の関係



## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）  
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

#### 2.1

医薬品の一般的な注意事項として設定した。

本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤投与により過敏症が再発する可能性が高いと考えられるため、過敏症の既往が判明した患者には、本剤の投与を避けること。

#### 2.2

非臨床試験及び臨床試験結果から妊婦又は妊娠している可能性のある女性への影響が懸念されることから設定した。（「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照）

#### ■非臨床試験

<受胎能及び初期胚発生に関する試験（ラット）>

- ・25 mg/kg/日を投与された雌動物で受胎率の低下及び着床後胚死亡率の増加が認められた。

<胚・胎児発生に関する試験（ラット及びウサギ）>

- ・12.5 mg/kg/日以上（ラット）又は 22 mg/kg/日以上（ウサギ）を投与された母動物で着床後胚死亡率の増加、胎児体重の低下並びに胎児の変異及び奇形が認められた。

#### ■臨床試験

<関節リウマチ（RA）患者を対象とした海外臨床試験>

- ・14 例の妊娠例が報告されており、転帰は健康な新生児の出産 3 例、早産 1 例、死産 1 例、自然流産 3 例、並びに人工妊娠中絶 6 例であった。ほとんどがメトトレキサートなどの催奇形性の可能性のある薬物を併用していた<sup>36)</sup>。

<ITP 患者を対象とした海外臨床試験>

- ・1 例の妊娠例が報告されており、転帰は自然流産であった。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 血小板数が少なくとも 50,000/ $\mu$ L 以上に安定するまで、2 週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。[7.1、7.3 参照]

- 8.3 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.2 参照]
- 8.4 本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるので、2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。[7.1、7.5、11.1.3 参照]
- 8.5 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。[7.1、7.5、11.1.5、12.、16.7.6 参照]
- 8.6 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。[11.1.4 参照]

(解説)

#### 8.1

本剤を投与する医師には、診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行う等、血液疾患の治療に関する一定の知識や経験が必要であると考えられたため、適正使用の観点から、重要な基本的注意として設定した。

#### 8.2

本剤は血小板数を目安に用量を調節するため設定した。血小板数が少なくとも50,000/ $\mu$ L以上に安定するまで、2週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。また、血小板数が増加することにより、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが高まる可能性があることから、本剤投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な措置を行うこと。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

#### 8.3

本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるため設定した。血圧が安定するまでは2週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII. 8. 副作用」の項参照)

#### 8.4

本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるため設定した。2週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」「VIII. 8. 副作用」の項参照)

#### 8.5

本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるため設定した。2週間ごとにAST、ALT及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

#### 8.6

本剤の投与により感染症があらわれることがあるため設定した。(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴(動脈及び静脈血栓塞栓症など)や素因(第V因子ライデン変異、アンチトロンビンIII欠損症など)を有する患者

血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。

#### 9.1.2 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)

患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B型肝炎の再燃の徴候に注意すること。

(解説)

#### 9.1.1

血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者では、本剤の投与により血栓塞栓症があらわれる可能性があるため設定した。

#### 9.1.2

B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、ウイルスの再活性化があらわれる可能性があるため設定した。



## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 C)

本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。非結合形 R406 の血中濃度が上昇するおそれがある。[16.6.2 参照]

(解説)

本剤の外国人肝機能障害患者を対象とした海外第 I 相臨床試験 (D4300-010 試験) の結果に基づいて設定した。

(「VII. 10. 特定の背景を有する患者」の項参照)

## (4) 生殖能を有する者

### 9.4 生殖能を有する者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験 (雌ラット) において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

(解説)

動物実験において胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重、受胎率の低下等が報告されているため設定した。なお、雄の生殖能に影響は認められていない。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」「VIII. 6. (5) 妊婦」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

本剤の投与開始に際して、妊娠可能な女性には妊娠の有無を確認すること。

#### ■ 非臨床試験

< 受胎能及び初期胚発生に関する試験 (ラット) >

- ・ 25 mg/kg/日 を投与された雌動物で受胎率の低下及び着床後胚死亡率の増加が認められた。
- ・ 雄動物では生殖機能への影響は認められなかった。

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験 (ラット及びウサギ) において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常 (変異及び奇形) が認められた。[2.2、9.4 参照]

(解説)

臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告があること、動物実験において胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常 (変異及び奇形) が報告されているため設定した。

本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌であり、投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

#### ■ 臨床試験

< 関節リウマチ (RA) 患者又は ITP 患者を対象とした海外臨床試験 >

- ・ 本剤を投与中に妊娠が判明した患者 15 例の転帰として、健康な新生児の出産 3 例、早産 1 例、死産 1 例、自然流産 4 例、並びに人工妊娠中絶 6 例が報告されている。

#### ■ 非臨床試験

< 胚・胎児発生に関する試験 (ラット及びウサギ) >

- ・ 12.5 mg/kg/日以上 (ラット) 又は 22 mg/kg/日以上 (ウサギ) を投与された母動物で着床後胚死亡の増加、胎児体重の低下並びに胎児の変異及び奇形が認められた。ラットでは、上記所見が認められた 12.5 mg/kg/日の  $AUC_{0-t}$  は 3,763 ng·h/mL (投与終了日) であり、ITP 患者に本剤の 150 mg を 1 日 2 回投与したときの  $AUC_{0-24}$  (約 11,000 ng·h/mL) を下回っていた。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験 (ラット) において、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験 (ラット) において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認

められた。

(解説)

ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはない。動物実験において乳汁移行及び出生児死亡率の増加等が認められたため設定した。(「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

■ 非臨床試験

<動物実験(ラット)>

- ・R406の乳汁移行が認められており、その乳汁/血漿中濃度比は5.5~9.9倍であった。

<出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)>

- ・12.5 mg/kg/日以上を投与された母動物で、離乳までの期間における出生児死亡率の増加及び離乳後の期間を通じた出生児の低体重が認められた。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験(ラット、マウス及び幼若ウサギ)において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。

(解説)

小児等に対する本剤の安全性及び有効性は確立していない。動物実験において、活発に成長している骨への影響が認められたため設定した。なお、小児を対象とした臨床試験は実施しておらず、国内及び海外臨床試験で18歳未満への投与経験はない。(「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験 (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

■非臨床試験

<反復投与毒性試験又はがん原性試験(ラット及びマウス)>

- ・大腿骨頭部の軟骨形成異常等が認められた。

<新生児を用いた試験(幼若ウサギ)>

- ・大腿骨近位部及び大腿脛骨関節部に成長板の異形成等が認められた。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

(解説)

一般に高齢者では生理機能が低下していることが考えられるため設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

ホスタマチニブはP-糖蛋白質(P-gp)及び乳がん耐性蛋白質(BCRP)に対して阻害作用を有する。また、本剤の活性本体であるR406は主としてCYP3A4により代謝され、BCRPに対して阻害作用を有し、CYP3Aに対して弱い阻害作用を有する。

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強いCYP3A阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル等 [16.7.1参照]	R406の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。	これらの薬剤の強いCYP3A阻害作用による。
強いCYP3A誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン等	R406の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。 本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。	これらの薬剤の強いCYP3A誘導作用による。

[16.7.2 参照]		
シンバスタチン [16.7.3 参照]	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有し、R406 は CYP3A の弱い阻害作用を有する。
ジゴキシシン [16.7.4 参照]	ジゴキシシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシシンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブは P-gp の阻害作用を有する。
ロスバスタチン [16.7.5 参照]	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有する。

(解説)

● 強い CYP3A 阻害剤

薬物相互作用試験において、強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾールとの併用による本剤の活性本体 R406 の薬物動態への影響を検討した結果、R406 の血漿中濃度が上昇し、 $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$  の増加が確認された。したがって、強い CYP3A 阻害剤（イトラコナゾール、クラリスロマイシン、リトナビル等）との併用により、R406 の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。

● 強い CYP3A 誘導剤

薬物相互作用試験において、強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシンとの併用による本剤の活性本体 R406 の薬物動態への影響を検討した結果、R406 の血漿中濃度が低下し、 $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$  の減少が確認された。したがって、強い CYP3A 誘導剤（カルバマゼピン、フェニトイン、リファンピシン等）との併用により、R406 の血漿中濃度が低下するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。

● シンバスタチン（BCRP 及び CYP3A 基質）

薬物相互作用試験において、BCRP 及び CYP3A 基質であるシンバスタチンとの併用によるシンバスタチン及びシンバスタチン酸の薬物動態への影響を検討した結果、シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、 $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$  の増加が確認された。ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有し、R406 は CYP3A の弱い阻害作用を有するため、BCRP の基質となり CYP3A4 で代謝される薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。シンバスタチン等の BCRP 及び CYP3A 基質との併用時には患者の状態を慎重に観察して、副作用の発現に十分注意し、必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。

● ジゴキシシン（P-gp 基質）

薬物相互作用試験において、P-gp 基質であるジゴキシシンとの併用によるジゴキシシンの薬物動態への影響を検討した結果、ジゴキシシンの血漿中濃度が上昇し、 $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$  の増加が確認された。ホスタマチニブは P-gp の阻害作用を有するため、P-gp の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。ジゴキシシン等の P-gp 基質との併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてこれらの薬剤の減量を考慮すること。

● ロスバスタチン（BCRP 基質）

薬物相互作用試験において、BCRP 基質であるロスバスタチンとの併用によるロスバスタチンの薬物動態への影響を検討した結果、ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、 $C_{max}$  と  $AUC_{0-\infty}$  の増加が確認された。ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有するため、BCRP の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、ロスバスタチン等の BCRP 基質との併用について注意喚起した。

（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

## 8. 副作用

### 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

#### (1) 重大な副作用と初期症状

##### 11.1 重大な副作用

###### 11.1.1 重度の下痢 (1.7%)

必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5 参照]

###### 11.1.2 高血圧

高血圧 (21.2%)、高血圧クライゼ (0.6%) があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うこと。[7.1、7.5、8.3 参照]

###### 11.1.3 好中球減少

好中球減少 (5.6%)、発熱性好中球減少症 (0.6%) があらわれることがある。[7.1、7.5、8.4 参照]

###### 11.1.4 感染症

肺炎 (1.1%) 等の感染症があらわれることがある。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うこと。[8.6 参照]

###### 11.1.5 肝機能障害 (17.3%)

ALT (8.4%)、AST (5.6%)、ビリルビン (2.2%) 等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[7.1、7.5、8.5、12. 参照]

(解説)

国内外第 III 相臨床試験で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。

##### 11.1.1

国内外第 III 相臨床試験においてプラセボ群と比較してホスタマチニブ群で下痢関連の副作用\*の発現割合が高く、重篤な下痢が認められたことから設定した。本剤の投与により下痢が発現した場合は、必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うこと。

下痢関連の副作用の発現割合は、国内第 III 相臨床試験の第 I 期 (プラセボ対照期) において本剤群で 31.8% (7/22 例) であり、このうち 1 例 (4.5%) が重篤と判定された。国内第 III 相臨床試験の本剤投与期において下痢関連の副作用の発現割合は 30.3% (10/33 例) であった。国内外第 III 相臨床試験における下痢関連の副作用は下表のとおりであった。

※下痢関連の副作用：下痢、排便回数増加

#### 下痢に関連する副作用の発現状況 (国内外第 III 相臨床試験)

下痢関連事象 基本語	国内第 III 相臨床試験			海外第 III 相臨床試験		
	第 I 期 (プラセボ対照期)		本剤投与期 <sup>a)</sup>	プラセボ対照 2 試験 <sup>b)</sup>		3 試験の合計 <sup>c)</sup>
	本剤群 (N=22)	プラセボ 群 (N=12)	本剤 (N=33)	本剤群 (N=102)	プラセボ 群 (N=48)	本剤 (N=146)
下痢関連事象	7 (31.8)	0	10 (30.3)	28 (27.5)	6 (12.5)	46 (31.5)
下痢	7 (31.8)	0	10 (30.3)	27 (26.5)	6 (12.5)	46 (31.5)
排便回数増加	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
重篤な下痢関連事象	1 (4.5)	0	1 (3.0)	1 (1.0)	0	2 (1.4)
下痢	1 (4.5)	0	1 (3.0)	1 (1.0)	0	2 (1.4)

N (%)

a) 第 I 期本剤群 22 例+第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例

b) C788-047 試験及び C788-048 試験の統合解析

c) C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験で本剤を投与した患者

下痢に関連する副作用の一覧（国内第 III 相臨床試験）

	性別	年齢	発現時 投与量	事象名 <sup>a)</sup>	発現 までの 日数 <sup>b)</sup>	転帰 までの 日数 <sup>c)</sup>	重症度	転帰	本剤の処 置
症例 1	女性	60代	100 mg 1日2回	下痢	3	2	軽度	回復	変更なし
			100 mg 1日2回	下痢	78	42	中等度	回復	減量
			150 mg 1日1回	下痢	128	238	軽度	回復	変更なし
症例 2*	女性	50代	100 mg 1日2回	下痢	19	8	高度	回復	減量
			100 mg 1日1回	下痢	37	4	軽度	回復	変更なし
症例 3	男性	70代	100 mg 1日2回	下痢	6	21	軽度	回復	変更なし
症例 4	女性	30代	150 mg 1日2回	下痢	32	9	軽度	回復	中止
症例 5	女性	60代	100 mg 1日2回	下痢	15	352	軽度	回復	変更なし
			150 mg 1日1回	下痢	420	—	軽度	未回復	変更なし
症例 6	女性	50代	100 mg 1日2回	下痢	58	50	軽度	回復	変更なし
			100 mg 1日2回	下痢	114	161	軽度	回復	減量
症例 7	女性	50代	100 mg 1日2回	下痢	7	2	軽度	回復	変更なし
			100 mg 1日2回	下痢	29	3	中等度	回復	減量
			100 mg 1日2回	下痢	35	1	中等度	回復	変更なし
			100 mg 1日2回	下痢	39	12	中等度	回復	減量
症例 8	女性	40代	100 mg 1日2回	下痢	2	4	軽度	回復	変更なし
症例 9	男性	30代	150 mg 1日2回	下痢	49	93	軽度	回復	変更なし
症例 10	女性	70代	100 mg 1日2回	下痢	104	5	軽度	回復	変更なし

a) 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 23.0) を用いてコード化した。

b) 発現までの日数は発現日-ホスタマチニブ初回投与日+1 で計算した。

c) 転帰までの日数は転帰日-発現日+1 で計算した。

\*当該症例の詳細は下痢に関連する重篤症例の概要参照

下痢に関連する重篤症例の概要

国内症例

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	下痢
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女性 50代	慢性特発性血小板 減少性紫斑病  (高血圧、高脂血 症、消化不良、感 覚鈍麻、頭痛、四 肢痛、腎結石症)	100 mg 1日2回  365日間	[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1日2回で投与開始。プレドニゾロ ン 2.0 mg 併用。 [投与 19 日目] 下痢、高血圧 発現 [投与 21 日目] CTCAE グレード 3 の下痢による睡眠の妨げ及び高血圧 (自 宅測定 140-160 mmHg) による頭痛を認めた。

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	下痢
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
			<p>[投与 22 日目] 患者が医療機関へ下痢、高血圧を連絡した。治験担当医師により下痢に対し十分水分を取るよう患者に指導し本剤の休薬を指示した。</p> <p>[投与 23 日目] 朝 8 時頃ふらつき、立ち眩みがあり救急要請。下痢は 1 日 10 回程度認められており、クレアチニン上昇 (2.64 mg/dL) から脱水状態が考えられた。下痢に伴う循環血漿量低下によるものと思われる血圧の低下を認めた (収縮期 80-90 mmHg 拡張期 50-60 mmHg 台)。入院下で補液にて対応することとなった。治療薬としてロペラミドカプセル 1 mg 1 日 2 回適宜内服を開始した。</p> <p>[投与 24 日目] 下痢回数は 1 日 8 回程度に減少 (CTCAE グレード 3)</p> <p>[投与 25 日目] 午前中まで 3 時間に 1 回の排便 (4 回) を認めたが、午後になり排便回数が 0 回となり、CTCAE グレード 1 まで下痢が回復した。ロペラミドの投与を中止した。</p> <p>[投与 26 日] クレアチニン値が改善 (0.83 mg/dL) し、下痢が回復した。</p>
併用薬： 多剤併用			

海外症例

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	下痢
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女性 70代	慢性特発性血小板 減少性紫斑病  (発作性心房細 動)	—  54日間	<p>[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回で投与開始。</p> <p>[投与 54 日目] 患者の自由意志によりホスタマチニブの投与を中止。 中止 1 日目以降、1 日当たり 5~9 回程度の下痢が発現した。</p> <p>[投与 59 日目] 鮮血を伴う下痢及び体幹に発疹が発現した。</p> <p>[投与 61 日目] 下痢の程度が CTCAE グレード 3 となり、患者は入院した。 便培養では、salmonella、shigella、campylobacter、Escherichia coli、cryptosporidium、giardia 及び Clostridium difficile は陰性であった。便検体には明らかな血液は認められず、淡褐色で軟らかかった。ロペラミドにより治療したが軽快せず、その後中止した。IVIg も施行されたが、注入中に発熱が発現しIVIgを中止した。パラセタモール及び塩化カリウムを投与した。血小板は改善した。</p> <p>[投与 63 日目] セチリジン投与下で改善し中止 9 日後に退院し、同日に本 事象は回復したと判断された。</p>
併用薬： ビソプロロール、クリーム剤 (詳細不明)			

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	下痢
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女性 80代	慢性特発性血小板 減少性紫斑病  (白衣性高血圧、 鉄欠乏)	150 mg 1 日 2 回  354日間	<p>[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回で投与開始。</p> <p>[投与 25 日目] 血小板数 50,000/<math>\mu</math>L 未満のため、ホスタマチニブを 150 mg 1 日 2 回に増量</p>

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	下痢
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
			<p>[投与 92 日目] 血小板数は 250,000/<math>\mu</math>L 超であったが、ホスタマチニブを 100 mg 1 日 2 回に減量。</p> <p>[投与 116 日目] 血小板数が 50,000/<math>\mu</math>L 未満に減少したことから、ホスタマチニブを 150 mg 1 日 2 回に増量。</p> <p>[投与 5~7 ヶ月後] 間欠的な鼻出血、紫斑及び斑状出血が発現した。</p> <p>[投与 171 日目] 投与 171 日目から 350 日目までの間、間欠的な下血などの胃腸障害も継続して認められた。</p> <p>[投与 351 日目] 下痢が発現した。</p> <p>[投与 354 日目] 規定来院時に浮動性めまい及び頭部ふらふら感を訴えており、下痢に起因する脱水によるものと考えられた。同日、患者は入院し、血小板数は 33,000/<math>\mu</math>L であった。患者は、数週間前に下痢が増えたと報告した。ホスタマチニブの投与を中止した。</p> <p>[投与 355 日目] 血小板数は 28,000/<math>\mu</math>L であった。</p> <p>[投与 356 日目] 血小板に対する治療が行われ、IVIg が投与された。血小板輸血及び IVIg による治療後、血小板数は 136,000/<math>\mu</math>L であった。</p> <p>[投与 357 日目] 本事象はまだ医学的に重篤であると判断されていたが、患者判断で退院した。患者の体調は良好で、血小板数は 73,000/<math>\mu</math>L であった。</p> <p>[投与 358 日目] 回復と判断された。</p> <p>[投与 382 日目] 試験を中止した。</p>
併用薬： ラミプリル、アムロジピン、IVIg			

#### 11.1.2

国内外第 III 相臨床試験においてプラセボ群と比較してホスタマチニブ群で高血圧関連の副作用\*の発現割合が高く、海外第 III 相臨床試験において重篤な高血圧クリーゼが認められたことから設定した。本剤の投与により高血圧が発現した場合は、必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うこと。

高血圧関連の副作用の発現割合は、国内第 III 相臨床試験の第 I 期（プラセボ対照期）において本剤群で 31.8%（7/22 例）であり、本剤投与期において 33.3%（11/33 例）であった。高血圧クリーゼは海外第 III 相臨床試験で認められ、国内では報告されていない。国内外第 III 相臨床試験における高血圧関連の副作用は下表のとおりであった。

※高血圧関連の副作用：高血圧、血圧上昇、コントロール不良の血圧、収縮期血圧上昇、高血圧クリーゼ

#### 高血圧に関連する副作用の発現状況（国内外第 III 相臨床試験）

高血圧関連事象 基本語	国内第 III 相臨床試験			海外第 III 相臨床試験		
	第 I 期 (プラセボ対照期)		本剤投与期 <sup>a)</sup>	プラセボ対照 2 試験 <sup>b)</sup>		3 試験の合計 <sup>c)</sup>
	本剤群 (N=22)	プラセボ 群 (N=12)		本剤群 (N=102)	プラセボ 群 (N=48)	
高血圧関連事象	7 (31.8)	1 (8.3)	11 (33.3)	22 (21.6)	2 (4.2)	28 (19.2)
高血圧	6 (27.3)	1 (8.3)	9 (27.3)	16 (15.7)	2 (4.2)	21 (14.4)
血圧上昇	1 (4.5)	0	2 (6.1)	4 (3.9)	0	5 (3.4)

高血圧関連事象 基本語	国内第 III 相臨床試験			海外第 III 相臨床試験		
	第 I 期 (プラセボ対照期)		本剤投与期 <sup>a)</sup>	プラセボ対照 2 試験 <sup>b)</sup>		3 試験の合計 <sup>c)</sup>
	本剤群 (N=22)	プラセボ 群 (N=12)	本剤 (N=33)	本剤群 (N=102)	プラセボ 群 (N=48)	本剤 (N=146)
コントロール不良 の血圧	0	0	0	0	0	1 (0.7)
収縮期血圧上昇	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
重篤な高血圧関連事 象	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
高血圧クリーゼ	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)

N (%)

- a) 第 I 期本剤群 22 例+第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例  
b) C788-047 試験及び C788-048 試験の統合解析  
c) C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験で本剤を投与した患者

#### 高血圧に関連する副作用の一覧 (国内第 III 相臨床試験)

	性別	年齢	発現時 投与量	事象名 <sup>a)</sup>	発現ま での日 数 <sup>b)</sup>	転帰ま での日 数 <sup>c)</sup>	重症度	転帰	本剤の 処置
症例 1	女性	60 代	100 mg 1 日 2 回	高血圧	15	—	軽度	軽快	減量
症例 2	女性	50 代	100 mg 1 日 2 回	高血圧	19	5	軽度	回復	変更なし
			100 mg 1 日 1 回	高血圧	32	10	軽度	回復	変更なし
			150 mg 1 日 1 回	高血圧	217	—	軽度	未回復	変更なし
症例 3	女性	50 代	150 mg 1 日 2 回	高血圧	57	—	軽度	軽快	変更なし
症例 4	女性	30 代	150 mg 1 日 2 回	高血圧	38	20	軽度	回復	中止
症例 5	女性	60 代	100 mg 1 日 2 回	高血圧	8	—	軽度	軽快	変更なし
症例 6	女性	50 代	100 mg 1 日 2 回	高血圧	15	43	軽度	回復	減量
症例 7	女性	60 代	100 mg 1 日 2 回	高血圧	29	296	軽度	回復	変更なし
症例 8	女性	70 代	100 mg 1 日 2 回	血圧上昇	29	15	軽度	回復	減量
			150 mg 1 日 2 回	血圧上昇	71	15	軽度	回復	変更なし
症例 9	女性	70 代	100 mg 1 日 2 回	高血圧	4	12	中等度	回復	減量
症例 10	女性	70 代	150 mg 1 日 2 回	高血圧	141	36	軽度	回復	変更なし
症例 11	男性	50 代	150 mg 1 日 2 回	血圧上昇	182	—	軽度	未回復	減量

a) 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 23.0) を用いてコード化した。

b) 発現までの日数は発現日-ホスタマチニブ初回投与日+1 で計算した。

c) 転帰までの日数は転帰日-発現日+1 で計算した。



## 高血圧に関連する重篤症例の概要

### 海外症例

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	高血圧クリーゼ
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女性 70代	慢性特発性 血小板減少 性紫斑病  (高血圧、 胸やけ、う つ病、COPD ステージ 1)	100 mg 1日 2回  170日間	[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1日2回投与を開始。 [投与21日目] 重篤な有害事象発現前の治験薬の最終投与。 2日間 200 mmHg までの高血圧 (自己測定) を呈し、その後高血圧クリー ゼで入院した。投与 21 日目から投与 22 日目まで、本事象の症状と考え られる悪心及び狭心症を発現した。投与 21 日目の血圧は 180/90 mmHg で あった。 [投与 22 日目] 血圧は 200/100 mmHg であった。アムロジピン、ラミプリル及びニトレン ジピンによる治療が行われた。 [投与 25 日目] 退院時の血圧は 140/80 mmHg であり、同日に回復したと判断された。 [投与 30 日目] 外来診療所に来院し、血圧測定値は平均 132/77 mmHg であったが、家庭 では自己測定値が 150/80 mmHg を超えることがあった。ヒドロクロロチ アジドの投与を開始した。 ホスタマチニブは入院中に休薬され、退院後の投与 37 日目に再開され た。
併用薬：ランピリル、シタロプラム臭化水素酸塩、シタロプラム、臭化チオトロピウム、アレンド ロン酸ナトリウム、パントプラゾール、塩化カリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウ ム六水和物、リンゴ酸、塩化カリウム、酢酸ナトリウム三水和物、塩化ナトリウム			

### 11.1.3

国内外第 III 相臨床試験においてプラセボ群と比較してホスタマチニブ群で好中球減少症関連の副作用\*の発現割合が高く、海外第 III 相臨床試験において重篤な発熱性好中球減少症が認められたことから設定した。

好中球減少症関連の副作用の発現割合は、国内第 III 相臨床試験の第 I 期 (プラセボ対照期) において本剤群で 13.6% (3/22 例) であり、本剤投与期において 12.1% (4/33 例) であった。発熱性好中球減少症は海外第 III 相臨床試験で認められ、国内では報告されていない。国内外第 III 相臨床試験における好中球減少症関連の副作用は下表のとおりであった。

※好中球減少症関連の副作用：好中球減少症、好中球数減少、発熱性好中球減少症

### 好中球減少症に関連する副作用の発現状況 (国内外第 III 相臨床試験)

好中球減少症 関連事象 基本語	国内第 III 相臨床試験			海外第 III 相臨床試験		
	第 I 期 (プラセボ対照期)		本剤投与期 <sup>a)</sup>	プラセボ対照 2 試験 <sup>b)</sup>		3 試験の合計 <sup>c)</sup>
	本剤群 (N=22)	プラセボ 群 (N=12)		本剤 (N=102)	プラセボ 群 (N=48)	
好中球減少症 関連事象	3 (13.6)	0	4 (12.1)	6 (5.9)	0	7 (4.8)
好中球減少症	0	0	1 (3.0)	4 (3.9)	0	5 (3.4)
好中球数減少	3 (13.6)	0	3 (9.1)	2 (2.0)	0	2 (1.4)
発熱性好中球減少 症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
重篤な好中球減少症 関連事象	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
発熱性好中球減少 症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)

N (%)

a) 第 I 期本剤群 22 例+第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例

b) C788-047 試験及び C788-048 試験の統合解析

c) C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験で本剤を投与した患者

好中球減少症に関連する副作用の一覧（国内第 III 相臨床試験）

	性別	年齢	発現時 投与量	事象名 <sup>a)</sup>	発現ま での日 数 <sup>b)</sup>	転帰ま での日 数 <sup>c)</sup>	重症度	転帰	本剤の 処置
症例 1	女性	60 代	150 mg 1日2回	好中球減少症	310	71	軽度	回復	減量
			100 mg 1日2回	好中球減少症	513	50	軽度	回復	減量
症例 2	女性	40 代	100 mg 1日2回	好中球数減少	29	64	軽度	回復	変更なし
症例 3	男性	60 代	150 mg 1日2回	好中球数減少	128	14	軽度	回復	減量
症例 4	男性	80 代	150 mg 1日2回	好中球数減少	58	21	軽度	回復	減量
			100 mg 1日2回	好中球数減少	141	29	軽度	回復	減量

a) 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 23.0) を用いてコード化した。

b) 発現までの日数は発現日-ホスタマチニブ初回投与日+1 で計算した。

c) 転帰までの日数は転帰日-発現日+1 で計算した。

好中球減少症に関連する重篤症例の概要

海外症例

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	発熱性好中球減少症 経過及び処置
性別 年齢	使用理由 (合併症)		
男性 30代	慢性特発性 血小板減少性紫 斑病  (心血管疾患)	150 mg 1日 1回  183日間	<p>[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1日2回投与を開始。</p> <p>[投与 85日目] 血小板数 79,600/<math>\mu</math>L。</p> <p>[投与 100日目] 下痢のためホスタマチニブを 150 mg 1日1回投与に減量した。血小板数 8,500/<math>\mu</math>L。</p> <p>[投与 103日目] 38.4℃の発熱が発現し、下痢が2回発現したため入院した。血液検査結果は、好中球数 580/<math>\mu</math>L、好酸球数 31/<math>\mu</math>L、好塩基球数 50/<math>\mu</math>L であった。ベースラインの臨床検査結果は、好中球数 8,080/<math>\mu</math>L、好酸球数 36/<math>\mu</math>L、好塩基球数 90/<math>\mu</math>L であった。身体検査では紫斑や溢血は認められず、バイタルパラメータは正常であった。肝臓と腎臓の臨床検査は正常であった。C-反応性蛋白は 14.4 mg/L (基準値 &lt;5 mg/L) であった。最終診断は、原因不明の感染 (おそらくウイルス性) による短期間の高度な好中球減少性発熱であった。タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム、塩化カルシウム、塩化カリウム、メトロニダゾール、アセチルシステイン及びフィルグラスチムのバイオシミラーにより治療した。本有害事象の発現によりホスタマチニブを休薬した。</p> <p>[投与 106日目] 150 mg 1日1回の用量でホスタマチニブを再開した。</p> <p>[投与 108日目] 退院し、好中球数 5,020/<math>\mu</math>L、好酸球数 53/<math>\mu</math>L、好塩基球数 160/<math>\mu</math>L の臨床検査結果により回復と判断された。発熱は再発しなかった。</p> <p>[投与 114日目] 100 mg 1日2回にホスタマチニブを増量し、試験を継続した。</p>
併用薬：パントプラゾール、カリウム、プレドニゾン、アムロジピンベシル酸塩、ペリンドプリルアルギニン			

11.1.4

海外第 III 相臨床試験において副作用として重篤な肺炎等が認められたこと、海外第 III 相臨床試験の継続投与において、因果関係が否定できない感染症が高頻度に認められたことから設定した。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うこと。

感染症関連の副作用<sup>※</sup>は国内第 III 相臨床試験では認められなかった。国内外第 III 相臨床試験における感染症関連の副作用は下表のとおりであった。

※感染症関連の副作用：肺炎、細菌尿、インフルエンザ様疾患、口腔カンジダ症、ウイルス性関節炎、硬結性紅斑、帯状疱疹、下気道感染、鼻咽頭炎、処置後感染、気道感染、敗血症、結核、上気道感染

#### 感染症に関連する副作用の発現状況（国内外第 III 相臨床試験）

感染症関連事象 基本語	国内第 III 相臨床試験			海外第 III 相臨床試験		
	第 I 期 (プラセボ対照期)		本剤投与期 <sup>a)</sup>	プラセボ対照 2 試験 <sup>b)</sup>		3 試験の合計 <sup>c)</sup>
	本剤群 (N=22)	プラセボ群 (N=12)		本剤群 (N=102)	プラセボ群 (N=48)	
感染症関連事象	0	0	0	4 (3.9)	0	12 (8.2)
肺炎	0	0	0	1 (1.0)	0	2 (1.4)
細菌尿	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
硬結性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	0	0	0	0	1 (0.7)
下気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	1 (0.7)
処置後感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
結核	0	0	0	0	0	1 (0.7)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)
重篤な感染症関連事象	0	0	0	1 (1.0)	0	4 (2.7)
肺炎	0	0	0	1 (1.0)	0	1 (0.7)
硬結性紅斑	0	0	0	0	0	1 (0.7)
敗血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
結核	0	0	0	0	0	1 (0.7)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (0.7)

N (%)

- a) 第 I 期本剤群 22 例+第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例  
b) C788-047 試験及び C788-048 試験の統合解析  
c) C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験で本剤を投与した患者

#### 感染症に関連する重篤症例の概要

海外症例

患者		1 日投与量 (発現時) 投与期間	肺炎
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女性 40 代	慢性特発性 血小板減少 性紫斑病  (体重増 加、貧血)	100 mg 1 日 2 回  23 日間	[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回投与を開始。 [投与 23 日目] 肺炎のため入院した。入院前の最終来院時に、患者は熱感、疲労感、労作時の軽度の息切れ及び胸膜炎性胸痛を訴えた。悪心、嘔吐及び下痢の訴えはなかった。評価の結果、血小板数 16,000/ $\mu$ L、白血球数 13,000/ $\mu$ L、カリウム 3.3 nmol/L、血中尿素窒素 (BUN) 5 mg/dL、クレアチニン 0.5 mg/dL、乳酸 5.5 mmol/L、酸素飽和度 95% (室内気吸入時)、血圧 113/73 mmHg、呼吸数 16、脈拍数 80、体温 38.3°C であり、直腸温は 40.0°C であった。動脈血液ガスは PO <sub>2</sub> が 51.4 であり低酸素症を示した。胸部 X 線では、肺水腫又は非定型感染を反映している可能性のある中隔の斑状両側すりガラス陰影を認め、造影剤を用いた胸部 CT では、肺塞栓症、両側にびまん性の斑状間質浸潤及び左肝葉単純嚢胞を認めた。詳細不明の時点で、血小板数は 18,000/ $\mu$ L、白血球数は 11,400/ $\mu$ L に改善した。プレドニゾン、アジスロマイシン、メロペネム及びバンコマイシンにより治療した。

患者		1日投与量 (発現時) 投与期間	肺炎
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
			<p>[投与 24 日目] 感染症専門医の診察により、両側間質性肺炎、直近の治療に関連した可能性のある市中肺炎又は非定型肺炎が確認された。体温は 37.9℃であった。</p> <p>[投与 26 日目] 体温は 38.6℃であり、臨床検査結果は乳酸 1.90 mmol/L、乳酸脱水素酵素 393 Units/L (高値)、ナトリウム 137.0 mmol/L、CO<sub>2</sub> 27.0 mmol/L、BUN 5.0 mg/dL 未満及びクレアチニン 0.5 mg/dL であった。</p> <p>[投与 28 日目] 複数の抗生物質が奏効しなかったため、生検を施行した。左下葉の生検ではびまん性肺胞障害を示し、GMS 染色では真菌とニューモシスチスに対して陰性であった。左上葉の生検は、硝子膜形成、肺胞上皮細胞過形成、肺胞壁の肥厚及び非特異的反応性/修復型変化による急性肺損傷の所見を認めるびまん性肺胞障害を示し、潜在的に薬物毒性、感染、自己免疫疾患及び/又は毒性物質の吸入による可能性が考えられた。胸部 X 線では、気胸の所見を伴わない両側肺浸潤を示した。</p> <p>[投与 31 日目] 胸部 X 線の結果、両側に気胸及びすりガラス状肺疾患を伴わない左側胸腔チューブを認めた。</p> <p>[投与 34 日目] 胸部 X 線の結果、胸腔チューブ除去後の小さな左側気胸状態及び両側の肺浸潤を認めた。左側胸壁に軟部組織肺気腫を認めた。</p> <p>[投与 36 日目] 回復し、患者は退院した。</p>
併用薬：グルコン酸第一鉄、カルシウム、プレドニゾン			

#### 11.1.5

国内外第 III 相臨床試験においてプラセボ群と比較してホスタマチニブ群で肝機能障害関連の副作用\*の発現割合が高く、海外第 III 相臨床試験において重篤なトランスアミナーゼ上昇が認められたことから設定した。

肝機能障害関連の副作用の発現割合は、国内第 III 相臨床試験の第 I 期（プラセボ対照期）において本剤群で 27.3% (6/22 例) であり、本剤投与期において 30.3% (10/33 例) であった。重篤な肝機能障害は海外第 III 相臨床試験で認められ、国内では報告されていない。国内外第 III 相臨床試験における肝機能障害関連の副作用は下表のとおりであった。

※肝機能障害関連の副作用：肝機能検査値上昇、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝機能異常、血中ビリルビン増加、肝酵素上昇、肝機能検査異常、高ビリルビン血症、トランスアミナーゼ上昇

#### 肝機能障害に関連する副作用の発現状況（国内外第 III 相臨床試験）

肝機能障害関連事象 基本語	国内第 III 相臨床試験			海外第 III 相臨床試験		
	第 I 期 (プラセボ対照期)		本剤投与期 <sup>a)</sup>	プラセボ対照 2 試験 <sup>b)</sup>		3 試験 <sup>c)</sup>
	本剤群 (N=22)	プラセボ群 (N=12)		本剤 (N=102)	プラセボ群 (N=48)	
肝機能障害関連事象	6 (27.3)	0	10 (30.3)	12 (11.8)	0	21 (14.4)
肝機能検査値上昇	1 (4.5)	0	3 (9.1)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0	2 (6.1)	10 (9.8)	0	13 (8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.5)	0	2 (6.1)	7 (6.9)	0	8 (5.5)
肝機能異常	2 (9.1)	0	2 (6.1)	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1 (3.0)	2 (2.0)	0	3 (2.1)
肝酵素上昇	1 (4.5)	0	1 (3.0)	0	0	3 (2.1)
肝機能検査異常	1 (4.5)	0	1 (3.0)	1 (1.0)	0	2 (1.4)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)
重篤な肝機能障害関連事象	0	0	0	0	0	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	1 (0.7)

N (%)

- a) 第 I 期本剤群 22 例+第 I 期プラセボ群で第 II 期に移行した患者  
 b) C788-047 試験及び C788-048 試験の統合解析  
 c) C788-047 試験、C788-048 試験及び C788-049 試験で本剤を投与した患者

肝機能障害に関連する副作用の一覧 (国内第 III 相臨床試験)

	性別	年齢	発現時 投与量	事象名 <sup>a)</sup>	発現ま での日 数 <sup>b)</sup>	転帰ま での日 数 <sup>c)</sup>	重症度	転帰	本剤の 処置
症例 1	男性	70 代	100 mg 1 日 2 回	肝機能異常	29	22	軽度	回復	減量
			100 mg 1 日 2 回	肝機能異常	99	43	軽度	回復	中止
症例 2	女性	60 代	100 mg 1 日 2 回	肝機能検査異常	246	43	軽度	回復	変更なし
症例 3	女性	60 代	100 mg 1 日 2 回	肝機能検査異常	43	337	軽度	回復	変更なし
症例 4	女性	50 代	100 mg 1 日 2 回	肝機能異常	43	—	中等度	軽快	中止
症例 5	女性	50 代	150 mg 1 日 2 回	肝機能検査異常	71	29	軽度	回復	減量
症例 6	女性	60 代	150 mg 1 日 2 回	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	57	239	軽度	回復	変更なし
			150 mg 1 日 2 回	アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	57	239	軽度	回復	変更なし
症例 7	女性	70 代	150 mg 1 日 2 回	肝機能検査値上昇	43	—	軽度	未回復	減量
症例 8	男性	30 代	150 mg 1 日 2 回	血中ビリルビン増 加	85	—	軽度	未回復	変更なし
症例 9	女性	40 代	100 mg 1 日 2 回	アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	29	61	軽度	回復	減量
			100 mg 1 日 2 回	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	29	61	軽度	回復	減量
			100 mg 1 日 2 回	アラニンアミノト ランスフェラーゼ 増加	145	—	軽度	未回復	変更なし
			100 mg 1 日 2 回	アスパラギン酸ア ミノトランスフェ ラーゼ増加	145	—	軽度	未回復	変更なし
症例 10	男性	50 代	150 mg 1 日 2 回	肝酵素上昇	170	169	軽度	回復	変更なし

a) 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J version 23.0) を用いてコード化した。

b) 発現までの日数は発現日-ホスタマチニブ初回投与日+1 で計算した。

c) 転帰までの日数は転帰日-発現日+1 で計算した。

肝機能障害に関連する重篤症例の概要

海外症例

患者		1 日投与量 (発現時) 投与期間	トランスアミナーゼ上昇
性別 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
女性 50 歳	慢性特発性 血小板減少 性紫斑病	100 mg 1 日 2 回	[投与開始] ホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回投与を開始。本剤投与約 2 週間前の肝機能 検査値: ALT 9 IU/L、AST 12 IU/L、ALP 51 IU/L

(筋腫)	29 日間	<p>二重盲検試験にてホスタマチニブを投与していたが（投与 127 日目）、効果が不十分であったため、継続投与試験（C788-049 試験）に移行し、非盲検化でホスタマチニブ 100 mg 1 日 2 回投与を開始。</p> <p>〔投与 29 日目〕</p> <p>ALT 990.5 IU/L、AST 556.4 IU/L と ULN（基準範囲上限）の 10 倍を超え、肝障害の危険性があるため、入院し投与を中止した。その他の臨床検査は、LDH 646 IU/L、総ビリルビン 11.86 <math>\mu\text{mol/L}</math>、<math>\gamma</math>-GTP 62 IU/L であった。腹部超音波検査では、正常な所見が示され、肝臓は肥大しておらず、均一であり、限局性病変、非拡張胆管及び門脈血管は認められず、エコー源性実質は正常であった。</p> <p>〔投与 32 日目〕</p> <p><math>\gamma</math>-GTP は 78 IU/L に上昇し、ITP の治療過程における薬剤誘発性中毒性肝炎と診断された。</p> <p>〔投与 34 日目〕</p> <p>患者はステロイドを漸減し、AST 44.6 IU/L 及び ALT 256.1 IU/L で退院した。</p> <p>〔投与 41 日目〕</p> <p>臨床的に問題となる臨床検査結果は認められず、本事象は回復したと判断された。ALT 52.1 IU/L、AST 14.5 IU/L、ALP 69.4 IU/L、総ビリルビン 13.09 <math>\mu\text{mol/L}</math>、LDH 230 IU/L、<math>\gamma</math>-GTP 57.8 IU/L であり、患者の状態は安定していた。</p>
------	-------	--

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	10%以上	5～10%未満	5%未満
神経系		浮動性めまい	
消化器	下痢 (31.3%)、悪心	腹痛	
皮膚			発疹
臨床検査			白血球減少
その他			胸痛、疲労

(解説)

国内外第 III 相臨床試験で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。

### ◆項目別副作用発現頻度一覧（国内外第 III 相臨床試験）

	国内第 III 相臨床試験 <sup>a)</sup>	海外第 III 相臨床試験 <sup>b)</sup>
対象症例数	33 例	146 例
副作用発現例数	24 例	96 例
副作用発現割合	72.7%	65.8%

a) 国内第 III 相臨床試験：R788-1301 試験において、第 I 期（プラセボ対照期）の本剤群 22 例＋プラセボ群で第 II 期に移行した 11 例

b) 海外第 III 相臨床試験：プラセボ対照試験（C788-047 試験、C788-048 試験）及び継続投与試験（C788-049 試験）で本剤を投与した計 146 例

副作用の種類 a) , b)	国内第 III 相 臨床試験	海外第 III 相 臨床試験
	例数 (%)	例数 (%)
胃腸障害	11 (33.3)	58 (39.7)
下痢	10 (30.3)	46 (31.5)
悪心	1 (3.0)	18 (12.3)
腹部不快感	1 (3.0)	1 (0.7)
口腔内出血	1 (3.0)	0
口内炎	1 (3.0)	0
腹痛	0	5 (3.4)
便秘	0	5 (3.4)
上腹部痛	0	4 (2.7)

副作用の種類 a) , b)	国内第 III 相 臨床試験	海外第 III 相 臨床試験
	例数 (%)	例数 (%)
放屁	0	4 (2.7)
腹部膨満	0	3 (2.1)
消化不良	0	3 (2.1)
嘔吐	0	3 (2.1)
おくび	0	1 (0.7)
排便回数増加	0	1 (0.7)
胃炎	0	1 (0.7)
胃腸障害	0	1 (0.7)

副作用の種類 a) , b)	国内第 III 相 臨床試験	海外第 III 相 臨床試験
	例数 (%)	例数 (%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.7)
痔出血	0	1 (0.7)
痔核	0	1 (0.7)
食道痛	0	1 (0.7)
口蓋障害	0	1 (0.7)
レッチング	0	1 (0.7)
臨床検査	12 (36.4)	30 (20.5)
好中球数減少	3 (9.1)	2 (1.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	13 (8.9)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (6.1)	8 (5.5)
血圧上昇	2 (6.1)	5 (3.4)
肝酵素上昇	1 (3.0)	3 (2.1)
肝機能検査異常	1 (3.0)	2 (1.4)
肝機能検査値上昇	3 (9.1)	0
リンパ球数増加	1 (3.0)	0
白血球数減少	1 (3.0)	0
血中ビリルビン増加	1 (3.0)	3 (2.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2 (1.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	1 (0.7)
収縮期血圧上昇	0	1 (0.7)
血小板数減少	0	1 (0.7)
血小板数増加	0	1 (0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.7)
体重減少	0	1 (0.7)
血管障害	9 (27.3)	23 (15.8)
高血圧	9 (27.3)	21 (14.4)
コントロール不良の血圧	0	1 (0.7)
高血圧クレーゼ	0	1 (0.7)

副作用の種類 a) , b)	国内第 III 相 臨床試験	海外第 III 相 臨床試験
	例数 (%)	例数 (%)
神経系障害	0	18 (12.3)
浮動性めまい	0	9 (6.2)
頭痛	0	7 (4.8)
味覚異常	0	3 (2.1)
注意力障害	0	1 (0.7)
味覚減退	0	1 (0.7)
嗜眠	0	1 (0.7)
記憶障害	0	1 (0.7)
腓骨神経麻痺	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.0)	15 (10.3)
末梢性浮腫	1 (3.0)	1 (0.7)
疲労	0	6 (4.1)
胸痛	0	5 (3.4)
悪寒	0	2 (1.4)
発熱	0	2 (1.4)
顔面痛	0	1 (0.7)
インフルエンザ様疾患	0	1 (0.7)
疼痛	0	1 (0.7)
末梢腫脹	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	14 (9.6)
鼻出血	0	5 (3.4)
咳嗽	0	3 (2.1)
呼吸困難	0	3 (2.1)
咽喉乾燥	0	2 (1.4)
鼻漏	0	2 (1.4)
発声障害	0	1 (0.7)
労作性呼吸困難	0	1 (0.7)
低酸素症	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0)	13 (8.9)
紫斑	1 (3.0)	0
発疹	0	6 (4.1)
点状出血	0	3 (2.1)
毛髪変色	0	2 (1.4)
そう痒症	0	2 (1.4)
日光角化症	0	1 (0.7)
脱毛症	0	1 (0.7)
血性水疱	0	1 (0.7)
皮膚乾燥	0	1 (0.7)
紅斑	0	1 (0.7)
爪の障害	0	1 (0.7)
光線過敏性反応	0	1 (0.7)

副作用の種類 a) , b)	国内第 III 相 臨床試験	海外第 III 相 臨床試験
	例数 (%)	例数 (%)
皮膚色素減少	0	1 (0.7)
皮膚病変	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	2 (6.1)	11 (7.5)
好中球減少症	1 (3.0)	5 (3.4)
白血球減少症	1 (3.0)	1 (0.7)
血小板減少症	1 (3.0)	0
血小板増加症	0	2 (1.4)
貧血	0	1 (0.7)
再生不良性貧血	0	1 (0.7)
発熱性好中球減少症	0	1 (0.7)
白血球増加症	0	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	0	11 (7.5)
肺炎	0	2 (1.4)
ウイルス性関節炎	0	1 (0.7)
細菌尿	0	1 (0.7)
硬結性紅斑	0	1 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (0.7)
下気道感染	0	1 (0.7)
鼻咽頭炎	0	1 (0.7)
口腔カンジダ症	0	1 (0.7)
処置後感染	0	1 (0.7)
気道感染	0	1 (0.7)
敗血症	0	1 (0.7)
結核	0	1 (0.7)
上気道感染	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	11 (7.5)
関節痛	0	3 (2.1)
筋肉痛	0	3 (2.1)
関節腫脹	0	2 (1.4)

副作用の種類 a) , b)	国内第 III 相 臨床試験	海外第 III 相 臨床試験
	例数 (%)	例数 (%)
筋痙縮	0	2 (1.4)
強直性脊椎炎	0	1 (0.7)
背部痛	0	1 (0.7)
筋力低下	0	1 (0.7)
精神障害	0	4 (2.7)
不眠症	0	2 (1.4)
抑うつ気分	0	1 (0.7)
落ち着きのなさ	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	3 (2.1)
耳垢分泌過多	0	1 (0.7)
耳鳴	0	1 (0.7)
回転性めまい	0	1 (0.7)
眼障害	0	3 (2.1)
眼瞼炎	0	1 (0.7)
眼痛	0	1 (0.7)
眼瞼浮腫	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	1 (3.0)	3 (2.1)
低アルブミン血症	1 (3.0)	0
低蛋白血症	1 (3.0)	0
食欲減退	0	2 (1.4)
痛風	0	1 (0.7)
心臓障害	0	2 (1.4)
心房細動	0	1 (0.7)
頻脈	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	2 (6.1)	1 (0.7)
肝機能異常	2 (6.1)	0
高ビリルビン血症	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (0.7)
挫傷	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (0.7)
白血球尿	0	1 (0.7)

- a) 副作用は、ホスタマチニブとの因果関係について、国内臨床試験では「有」、海外臨床試験では「おそらく関連あり」又は「関連あるかもしれない」と治験担当医師が副作用と判定した有害事象、若しくは因果関係が不明な有害事象を集計した。
- b) 事象名は ICH 国際医薬品用語集 日本語版 (MedDRA/J) を用いて表示した (国内第 III 相臨床試験 : Ver. 23. 0、海外第 III 相臨床試験 : Ver. 18. 1)



## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

### 12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤は UGT1A1 を阻害することから、本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合（間接）ビリルビンの上昇が認められることがある。[7. 1、7. 5、8. 5、11. 1. 5、16. 7. 6 参照]

（解説）

本剤は UGT1A1 を阻害する可能性があるため、総ビリルビン及び非抱合（間接）ビリルビンの上昇が単独で上昇する可能性があることから設定した（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」「VII. 6. 代謝」の項参照）。

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

PTP シートから取り出し一包化調剤することは避けること。[20. 参照]

#### 14.2 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（解説）

14.1

本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、設定した。アルミ袋開封後は PTP シートの状態で保存し、PTP シートから取り出して一包化調剤することは避けること。（「X. 4. 取扱い上の注意」の項参照）

14.2

PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号）及び「PTP の誤飲対策について（改訂）」（平成 8 年 4 月 18 日付日薬連発第 304 号）に従い設定した。

誤飲の要因として、外出のため慌てて服用、会話をしながら服用など、服用の際の注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている。また、PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

R406 ベシル酸塩を用いたコアバッテリー試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系への影響を評価するとともに、ホスタマチニブ及び R406 の血圧への影響について、探索的な *in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した<sup>37)</sup>。

#### 安全性薬理試験 (*in vitro*、ラット、サル)

試験の種類		動物種/系統、細胞種 (例数)	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg) / 濃度	結果
中枢神経系	行動・生理学的パラメータ (Irwin法)	SDラット雄6匹/群	R406 ベシル酸塩 : 0、5、15、50 (単回経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 mg/kg : 軽度の中枢神経系抑制の徴候あり (接触反応、驚愕反応、自発運動及び毛繕いの低下、発声)。</li> <li>NOEL : 15 mg/kg</li> </ul>
呼吸系	呼吸数・1回換気量	SDラット雄8匹/群	R406 ベシル酸塩 : 0、5、15、50 (単回経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>呼吸数及び1回換気量に影響なし。</li> <li>NOEL : 50 mg/kg</li> </ul>
心血管系	hERG チャネル K <sup>+</sup> 電流 ( <i>in vitro</i> )	hERG 発現 HEK293 細胞 (n=4)	R406 : 2 $\mu$ mol/L	hERG 電流に影響なし。
	心血管系パラメータへの影響 (テレメトリー法: 覚醒下)	カニクイザル雄4匹/群	R406 ベシル酸塩 : 0、5、15、50 (単回経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>50 mg/kg : 心拍数の有意な減少 (p&lt;0.05 : Dunnett's test)、血圧の上昇傾向。</li> <li>NOEL : 15 mg/kg</li> </ul>
探索的試験	心血管系パラメータへの影響 (テレメトリー法: 覚醒下)	SDラット雄5~6匹/群	ホスタマチニブ : 10、30、100 (単回経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>投与量に依存した血漿中 R406 濃度及び血圧の上昇。</li> <li>100 mg/kg : 心拍数の減少傾向、QA 間隔及び PR 間隔の延長。</li> </ul>
		SDラット雄6~8匹/群	ホスタマチニブ : 0、8.5、30 (1日2回28日間反復経口投与及び4日間休薬)	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥8.5 mg/kg : 投与量及び投与期間に依存した血圧上昇。</li> <li>30 mg/kg : QA 間隔が投与1日目に延長したが、14日目までに短縮</li> <li>すべてのパラメータは休薬後4日目までに回復。</li> </ul>
		SDラット雄4匹/群	ホスタマチニブ : 100 (単回経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ホスタマチニブ単独投与により持続的に血圧が上昇。</li> <li>ニフェジピン 10 mg/kg、カプトプリル 30 mg/kg 又はアテノロール 15 mg/kg との併用により血圧上昇が抑制。</li> </ul>
		SDラット雄6匹/群	ホスタマチニブ : 100 (単回経口投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>ホスタマチニブ単独投与による血圧上昇及び QA 間隔の短縮はニフェジピン 10 mg/kg 併用により抑制。</li> <li>ニフェジピンは R406 のピーク平均総濃度に影響なし。</li> </ul>
	心血管系パラメータへの影響 (麻酔下)	SDラット雄4~5匹/群	R406 : 0、1、3、10 (投与容量: 1.5 又は 2.0 mL/kg) (単回静脈内投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥3 mg/kg : 血圧上昇、血流量減少、大腿動脈の血管抵抗増加、媒体投与による上昇を抑制</li> <li>媒体投与による心収縮力指標 (dP/dt<sub>max</sub>) の上昇 (比較的高い投与容量が心収縮力に影響を及ぼした可能性あり)。</li> </ul>
		SDラット雄8匹/群	R406 : 0、3、5 (投与容量: 1.0 mL/kg) (単回静脈内投与)	<ul style="list-style-type: none"> <li>3 mg/kg : 血流量減少</li> <li>5 mg/kg : 血圧上昇、dP/dt<sub>max</sub> 減少</li> </ul>
	血管機能への影響 ( <i>in vitro</i> )	ラット摘出大動脈 (n=4~6)	R406 : 最大 1 $\mu$ mol/L	血管に対する直接的な収縮及び弛緩作用なし。
ヒト皮下抵抗動脈 (NA)		R406 : 最大 1 $\mu$ mol/L	<ul style="list-style-type: none"> <li>血管緊張に対する直接的な影響なし。</li> <li>U46619 (トロンボキサン A2 受容体作動薬) 誘発性の血管収縮反応を減弱</li> </ul>	
摘出心臓への影響 ( <i>in vitro</i> )	雄ラットの心臓 (n=6)	R406 : 10、30、100、300 nmol/L	冠血流量、心拍数、心収縮力に対する影響なし。	

試験の種類		動物種／系統、細胞種 (例数)	投与量 <sup>1)</sup> (mg/kg) ／濃度	結果
血管内皮機能への影響 (麻酔下)	SD ラット 雄 5～6 匹/群	R406 : 0, 4.5 (単回静脈内投与)	・収縮期及び拡張期血圧を上昇したが、血管内皮機能に直接的な影響を及ぼさないことを示唆。	
内皮細胞への影響 ( <i>in vitro</i> )	ヒト微小血管 内皮細胞 (NA)	R406 : 最大 1 $\mu$ mol/L	・VEGF 誘発性の NO 合成を阻害。 ・VEGF 誘発性の Erk1/2、eNOS、AKT のリン酸化を阻害。	

1) 特に記載のない場合は経口投与とし、静脈内投与の ( ) 内は投与容量 (mL/kg) を示す。*in vitro* の濃度は記載した通り。

### (3) その他の薬理試験

#### 1) 血小板活性化に対する作用 (*in vitro*)

R406 はコラーゲンによる血小板の活性化に対して弱い阻害作用を示したが、アデノシン 5'-二リン酸 (ADP) を介した血小板の活性化には作用を示さなかった<sup>38)</sup>。

#### 2) 自然免疫に対する作用 (*in vitro*)

R406 は好中球の遊走、白血球による細菌 (大腸菌) の食作用、細菌 (大腸菌) による白血球酸化バースト及び好中球の殺菌活性 (黄色ブドウ球菌の成長を指標とした) に明らかな影響を与えなかったことから、自然免疫に対する影響は小さいと考えられた<sup>38)</sup>。

#### 3) 各種酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する作用 (*in vitro*)

各種酵素、受容体、イオンチャネル及びトランスポーターを含む 140 種類の分子標的に対して、R406 は比較的選択性及び特異性を示した。R406 はアデノシン A<sub>3</sub> 受容体、アデノシントランスポーター及びモノアミントランスポーターに対して 50%以上の阻害率を示し、アデノシン A<sub>3</sub> 受容体に対する IC<sub>50</sub> 値が最も低値であった (80.6 nmol/L)。同様に、R406 は 211 種類の分子標的のうち、17 種類に対して 50%以上の阻害率を示し、そのうちアデノシン A<sub>3</sub> 受容体に対する IC<sub>50</sub> 値は 18 nmol/L であった。また、アデノシン A<sub>3</sub> 受容体、アデノシントランスポーター及びモノアミントランスポーターの阻害定数 (K<sub>i</sub>) 値は、それぞれ 17、630 及び 1630 nmol/L であった<sup>38)</sup>。

#### 4) 各種キナーゼに対する作用 (*in vitro*)

388 種類のキナーゼに対する R406 の影響を競合結合親和性試験で評価した。R406 の 10  $\mu$  mol/L は 197 種類に対して 80%以上の阻害作用を示し、平衡解離定数 (K<sub>d</sub>) 値が 1  $\mu$  mol/L 以下は 192 種類であった。Syk と同等以上に低い K<sub>d</sub> 値を示したのは 16 種類であった。

139 種類のキナーゼに対する R406 の阻害作用を放射線標識されたアデノシン三リン酸 (ATP) を用いて検討した。R406 は 120 種類に対して阻害活性を示し、IC<sub>50</sub> 値は 3～3490 nmol/L であった。Syk と同等以上に低い IC<sub>50</sub> 値を示したのは 24 種類であった<sup>38)</sup>。

#### 5) 各種プロテインキナーゼに対する作用 (*in vitro*)

ATP 濃度 10  $\mu$  mol/L における 95 種類の各プロテインキナーゼに対する R406 (0.3、1 又は 3  $\mu$  mol/L) の阻害活性を評価した。R406 の 0.3、1 及び 3  $\mu$  mol/L は、それぞれ 28、54 及び 66 種類のプロテインキナーゼの活性を 50%以上阻害した。また、R406 は Syk に対して生化学アッセイと細胞アッセイで同等の阻害作用を示した。一方で、Lyn キナーゼ (Lyn)、Aurora 及びブルトン型チロシンキナーゼ (Btk) では生化学アッセイと比較して、細胞アッセイで阻害作用が低下した<sup>38)</sup>。

#### 6) VEGF 受容体 2 に対する作用 (*in vitro*)

酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA) により R406 の VEGF 受容体 2 活性に対する作用を評価した。生化学アッセイにおける IC<sub>50</sub> 値は 43 nmol/L、HUVEC 細胞を用いたアッセイにおける EC<sub>50</sub> 値は 333 nmol/L であった<sup>38)</sup>。

#### 7) Ret に対する作用 (*in vitro*)

蛍光偏光法により R406 の Ret のキナーゼ活性に対する作用を評価した。また、SK-N-SH 細胞にグリア細胞株由来神経栄養因子 (GDNF) を添加時の Ret のキナーゼ活性及び TT 細胞で恒常的に活性化している Ret のキナーゼ活性に対する R406 の作用をウエスタンブロットで評価した。その結果、R406 は Ret のキナーゼ活性を強力に阻害し、蛍光偏光法における IC<sub>50</sub> 値は 5 nmol/L、ウエスタンブロットにおける EC<sub>50</sub> 値はいずれの細胞も 80 nmol/L であった<sup>38)</sup>。

8) 止血機能に対する作用 (マウス)

R406 の止血機能への影響を正常マウスで検討した。R406 は 0~100 mg/kg の用量範囲において出血時間に影響を与えなかった。一方で、血漿中濃度には用量依存的な増加が認められた (100 mg/kg 投与時の血漿中濃度: 約 25 μmol/L)。以上から、R406 は、高い血漿中濃度においても止血機能に対して影響を与えないことが示唆された<sup>38)</sup>。

9) 血栓の形成及び出血時間に対する作用 (ラット)

ラット血栓モデルにホスタマチニブを 0~100 mg/kg 単回経口投与し、血栓の形成及び出血時間に対する影響を評価した。ホスタマチニブの 100 mg/kg 単回経口投与において、血栓形成を惹起した頸動脈の血流を有意に増加させた。ホスタマチニブは血栓重量に影響を与えなかったが、アセチルサリチル酸と併用することで血栓重量はわずかに減少した。ホスタマチニブによる出血時間の延長は認められなかった<sup>38)</sup>。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

急性毒性評価を目的とした毒性試験は実施せず、R406 ベシル酸塩を用いたマウス小核用量設定試験の結果から、急性毒性を評価した。400 mg/kg では毒性症状及び 1/6 例に死亡が認められたが、200 mg/kg では忍容性が確認された<sup>39)</sup>。

動物種 例数/群	投与量 (mg/kg) <sup>a)</sup>	主な所見 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)
ICR マウス 雌雄各 3	R406 ベシル酸塩: 0、200、400	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 400: 嗜眠及び運動失調 (1 回目投与後)、立毛及び部分的閉眼 (2 回目投与後)。雄 1 例は 2 回目投与後に衰弱と異常呼吸を示し、翌日に死亡。</li> <li>• 200: 運動失調、嗜眠 (投与日中に回復)。</li> </ul>	雄: 400 雌: >400

a) 200 mg/kg は単回経口投与とし、0 及び 400 mg/kg はそれぞれ半量を 3 時間間隔で 2 回経口投与した。

### (2) 反復投与毒性試験

マウス 13 週間反復投与試験 (ホスタマチニブ)、ラット 4~26 週間反復投与試験 (ホスタマチニブ、ホスタマチニブカルシウム塩又は R406 ベシル酸塩) 及びサル 4~39 週間反復投与試験 (ホスタマチニブ又は R406 ベシル酸塩) を実施した。これらの試験では、リンパ造血系及び肝機能マーカーの軽度な変動が認められたが、休薬後の回復性が確認されている<sup>40)</sup>。(「VIII. 6. (7) 小児等」の項参照)

動物種 例数/群	投与期間及び回復期間	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [安全域] <sup>b)</sup>	主な所見 (mg/kg)
ICR マウス 雌雄各 15	13 週間	ホスタマチニブ: 0、10、30、100、 300	100 (雌雄) [4. 23]	• 300: 大腿骨及び胸骨の骨髓細胞の減少、脾臓のリンパ球の減少
SD ラット 雌雄各 10	28 日間及び 14 日間 回復	R406 ベシル酸塩: 0、10、30、100	10 (雌雄) [0. 55]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥30: 白血球及びリンパ球の低値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨及び胸骨骨髓の造血細胞密度の低下</li> <li>• 回復試験: いずれの所見にも回復又は回復傾向が認められた。</li> </ul>
SD ラット 雌雄各 10	28 日間及び 14 日間 回復	ホスタマチニブ カルシウム塩: 0、2.5、10、30、 100 (雄) 又は 100/50 (雌) <sup>c)</sup>	10 (雌雄) [0. 82]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100: 死亡又は切迫屠殺</li> <li>• 100 (雄) 又は 100/50 (雌): 体重及び摂餌量の低値、尿中結晶の増加、大腿骨頭の軟骨形成異常、胃粘膜の変性及び炎症</li> <li>• ≥30: 白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びリンパ球の低値、血小板の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨及び胸骨骨髓の造血細胞密度の低下、脾臓及び胸腺の萎縮、肺泡マクロファージの増加</li> <li>• 回復試験: 100 (雄) 又は 100/50 (雌) の体重及び摂餌量の低値を除き、回復又は回復傾向が認められた。</li> </ul>

動物種 例数/群	投与期間及 び回復期間	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) [安全域] <sup>b)</sup>	主な所見 (mg/kg)
SD ラット 雌雄各 10	28 日間及 び 14 日間 回復	ホスタマチニブ： 0、5、17、60	17 (雌雄) [1.45]	<ul style="list-style-type: none"> <li>60：一般状態所見（立毛及び消瘦）、体重及び摂餌量の低値、白血球、赤血球、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値、血小板の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞密度の低下</li> <li>回復試験：60 の一般状態所見を除き、回復又は回復傾向が認められた。</li> </ul>
SD ラット 雌雄各 10	13 又は 26 週間及び 4 週間回復	ホスタマチニブ： 0、5、17、 60/40 (雄) 又は 60/30 (雌) <sup>d)</sup>	17 (雌雄) [1.85]	<ul style="list-style-type: none"> <li>60：一般状態悪化</li> <li>60/40 (雄) 又は 60/30 (雌)：体重の低値、白血球及びリンパ球の低値、血小板の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨頭の低形成、大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞密度の低下</li> <li>回復試験：いずれの所見にも回復又は回復傾向が認められた。</li> </ul>
カニクイザル 雌雄各 3	28 日間及 び 14 日間	R406 ベシル酸塩： 0、10、30、100	100 (雌雄) [2.30]	<ul style="list-style-type: none"> <li>毒性学的に重要な所見なし。</li> </ul>
カニクイザル 雌雄 各 3 (13 週) 各 4 (26 週)	13 又は 39 週間及び 4 週間回復	ホスタマチニブ： 13 週：0、5、17、 60/34 <sup>e)</sup> 26 週：0、60/34 <sup>e)</sup>	17 (雌雄) [0.91]	<ul style="list-style-type: none"> <li>60：切迫屠殺</li> <li>60/34：体重の低値、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット及びリンパ球の低値、血小板及び好中球の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨骨髄の造血細胞密度の低下</li> <li>回復試験：いずれの所見にも回復又は回復傾向が認められた。</li> </ul>

a) いずれの試験においても、それぞれ半量を 1 日 2 回、約 6 時間間隔で経口投与した。

b) ITP 患者に本剤の 150 mg を 1 日 2 回投与したときの R406 の曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>：約 11,000 ng・hr/mL) に対する安全域を示す。

c) 100 mg/kg/日では、雌のみ投与 5～7 日目に 50 mg/kg/日に減量した。

d) 60 mg/kg/日では、投与 12～27 日目に雄は 40 mg/kg/日、雌は 30 mg/kg/日に減量した。

e) 60 mg/kg/日では、雌雄ともに投与 14 週に 34 mg/kg/日に減量した。

### (3) 遺伝毒性試験

*In vitro* 遺伝毒性試験（細菌を用いる復帰突然変異試験：ホスタマチニブ、ホスタマチニブカルシウム塩、R406 ベシル酸塩、*in vitro* 染色体異常試験：R406 ベシル酸塩）及び *in vivo* 遺伝毒性試験（マウスの骨髄小核試験：R406 ベシル酸塩）において、変異原性及び染色体異常誘発性は認められなかった<sup>41)</sup>。

試験	試験系	濃度又は投与量	結果
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	ホスタマチニブ： 1.5～5000 µg/plate	陰性
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	ホスタマチニブカルシウム塩 1.5～5000 µg/plate	陰性
復帰突然変異試験	ネズミチフス菌、大腸菌	R406 ベシル酸塩： 1.5～5000 µg/plate	陰性
<i>in vitro</i> 染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	R406 ベシル酸塩： 50～500 µg/mL	陰性
<i>in vivo</i> 骨髄小核試験	ICR マウス	R406 ベシル酸塩： 0～200 mg/kg	陰性

### (4) がん原性試験

ホスタマチニブを用いたマウス及びラットの 104 週間がん原性試験では、いずれの動物種においてもがん原性は認められなかった。

ITP 患者に本剤の 150 mg を 1 日 2 回投与したときの R406 の曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>：約 11,000 ng・hr/mL) とマウス 104 週間がん原性試験における最大耐量の曝露量を比較すると、約 70 週まで投与された 500/250 mg/kg/日（投与 352 日目に 500 mg/kg/日から 250 mg/kg/日に減量）では約 5～20 倍、104 週まで投与された 150 mg/kg/日では約 1.2～7.1 倍の安全域があると推定された。

また、同様に ITP 患者の曝露量とラット 104 週間がん原性試験における最大耐量の曝露量を比較すると、45 mg/kg/日の雄及び 24 mg/kg/日の雌で約 0.7~1.4 倍の安全域があると推定された。なお、雌雄ともに高用量群（雄：80 mg/kg/日、雌：40 mg/kg/日）で投与期間中に体重が著しく減少し、最大耐量を超えたと判断されたため、早期（雄：投与 95 日目、雌：投与 410 日目）に投与が中止されたことから、ラット 104 週間がん原性試験では十分な安全域を得ることができなかった<sup>42)</sup>。

動物種 例数/群	投与期間	投与量 (mg/kg/日) <sup>a)</sup>	非発がん用量 (mg/kg/日) [安全域] <sup>b)</sup>
ICR マウス 雌雄各 60	104 週間 <sup>c)</sup>	0 (水及び媒体対照)、50、 150、500/250 <sup>d)</sup> 、1200	500/250 (約 70 週間投与) [約 5~20] 又 は 150 (104 週間投与) [約 1.2~7.1]
SD ラット 雌雄各 60	104 週間 <sup>e)</sup>	雄：0、10、25、45、80 雌：0、5、12、24、40	45 (雄)、24 (雌) [約 0.7~1.4]

- a) すべての試験でホスタマニブを使用し、それぞれ半量を 1 日 2 回、約 6 時間間隔で経口投与した。
- b) ITP 患者に本剤の 150 mg を 1 日 2 回投与したときの R406 の曝露量 (AUC<sub>0-24</sub>: 約 11,000 ng·hr/mL) に対する安全域を示す。
- c) 1200 mg/kg/日では死亡と毒性症状が発現したことから、雄は 7 日目に、雌は 20 日目に投与を中止し、それぞれ 14 日目及び 44 日目に安楽死させ剖検した。したがって、この用量ではがん原性を評価することができなかった。500/250 mg/kg/日では、生存率の低下と体重平均値の低下により、雄は 515 日目に、雌は 449 日目に投与を中止し、それぞれ 555 日目及び 494 日目に安楽死させ剖検した。
- d) 500 mg/kg/日では、生存率の低下と体重平均値の低下により、352 日目から 250 mg/kg/日に投与量を減量した。
- e) 80 mg/kg/日の雄では、体重が対照群に比べ 14%減少したことから、95 日目に安楽死させた。また、40 mg/kg/日の雌では、生存率の急激な減少と体重減少が認められたことから、410 日目に投与を終了した。したがって、これらの用量は最大耐量を超えたと判断され、がん原性評価に有効な用量ではないと判断した。また、生存動物が 20 例以下となったことから、45 mg/kg/日の雄は 612 日目に、24 mg/kg/日の雌は 619 日目に投与を終了した。

## (5) 生殖発生毒性試験

- ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験  
雌の 25 mg/kg/日において、受胎率の低値と着床後胚死亡率の高値が認められた。雄動物の生殖機能に影響はみられなかった<sup>34)</sup>。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)
- ラットの胚・胎児発生に関する試験  
12.5 mg/kg/日以上において、発生毒性として着床後胚死亡率の高値、発育遅延として胎児体重の低値及び骨化遅延、並びに胎児骨格の異常所見として変異及び奇形の増加が認められた。また、25 mg/kg/日において、母動物体重、妊娠子宮重量及び胎児体重の低値がみられ、胎児の内臓観察では腕頭動脈の無発生、腎盂及び尿管の拡張が認められ、主として血管及び泌尿生殖器に関連した奇形及び変異が認められた<sup>34)</sup>。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)
- ウサギの胚・胎児発生に関する試験  
50 mg/kg/日において、投与期間中に母動物の 1 例が死亡し、妊娠 29 日目に 2 例の早産が認められた。22 mg/kg/日以上において、発生毒性として着床後胚死亡率の増加、胎児体重の低値及び胎児の奇形あるいは変異（胎児の腎臓の無発生、位置異常、回転異常及び癒合腎、これと関連した尿管、子宮及び精管の異常、腕頭動脈の無発生及び鎖骨下動脈食道背方を含む奇形又は変異など）の増加が認められた。胎児の奇形又は変異は、22 mg/kg/日に比べて 50 mg/kg/日で高頻度に認められた<sup>34)</sup>。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)
- ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験  
12.5 mg/kg/日以上において、離乳前期間の F1 出生児の死亡率の高値、離乳後期間を通じた F1 の体重増加抑制が認められた。25 mg/kg/日において、F0 世代の母動物の体重増加量及び摂餌量の低値、F1 動物の泌尿生殖器の奇形（雌雄：両側性ないし片側性の腎臓、尿管及び複数生殖器の無発生又は形態異常並びに腎盂又は尿管の拡張）と性成熟の遅延（雄：精巣及び精巣上体重量の低値）が認められた。また、25 mg/kg/日の F1 動物の一部の同腹児に下部正中線の白色化及び浮腫が認められた。F2 胎児に肉眼的異常所見は認められなかった<sup>34)</sup>。(「VIII. 6. (6) 授乳婦」の項参照)
- 幼若ウサギを用いた 4 週間投与試験  
30 mg/kg/日以上において、大腿骨近位部及び大腿脛骨関節の成長板の異形成、大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。また、全投薬群で卵胞の変性及び壊死が認められた。これら成長板、骨髄及び卵巣の所見は血管新生の抑制に伴った変化と考えられた。その他、60 mg/kg/日の雄で体重増加量の低値、全投薬群で肝機能酵素の異常、60 mg/kg/日の雌雄でリンパ球数の減少、30 mg/kg/日以上雌雄で脾臓及び胸腺重量の低値、全投薬

群の雌で副腎重量の減少が認められた<sup>34)</sup>。(「Ⅷ. 6. (7) 小児等」の項参照)

試験	動物種 例数/群	投与期間	投与量 <sup>a)</sup> (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	SD ラット 雌雄各 25	雄：交配 28 日前～交配中及び剖検前日 雌：交配 15 日前～交配中及び妊娠 7 日目	雄：0、5、14、40 雌：0、5、11、25	雄（生殖機能）：40 雌（生殖機能、初期胚発生）：11
ラットの胚・胎児発生に関する試験	SD ラット 雌各 25	妊娠 6 日目～17 日目	0、5、12.5、25	母動物（一般毒性、生殖機能）：12.5 胚・胎児発生：5
ウサギの胚・胎児発生に関する試験	NZW ウサギ 雌各 23	妊娠 7 日目～19 日目	0、10、22、50	母動物（一般毒性、生殖機能）：22 胚・胎児発生：10
ラットの出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	SD ラット (F0 母動物) 雌各 29	妊娠 7 日目～授乳 20 日目 (不妊動物は交配後 24 日目まで)	0、2.5、12.5、25	F0 母動物（一般毒性、生殖機能）：12.5 F1 動物（雌雄）：2.5
幼若ウサギを用いた 4 週間投与試験	NZW ウサギ 雌雄各 10	9 週齢時から 4 週間	0、10、30、60	<10

a) すべての試験でホスタマチニブを使用し、それぞれ半量を 1 日 2 回、約 6 時間間隔で経口投与した。

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 光毒性試験 (*in vitro*)

BALB/c マウス 3T3 線維芽細胞を用いたニュートラルレッドの取り込みアッセイにより R406 ベシル酸塩（最高用量：10 mg/L）の光毒性を検討した結果、光毒性は認められなかった<sup>43)</sup>。

### 2) 免疫毒性試験（マウス）

#### ①連鎖球菌宿主抵抗性マウスモデル

BALB/c マウスの雌に、ホスタマチニブ（0～80 mg/kg/日）を 27 日間経口投与した後に、連鎖球菌（*Streptococcus pneumoniae*）を感染させ、肺における除菌作用を測定したところ、除菌作用の減弱は認められなかった<sup>44)</sup>。

#### ②インフルエンザウイルス宿主抵抗性マウスモデル

BALB/c マウスの雌に、ホスタマチニブ（0～80 mg/kg/日）を 28 日間経口投与し、投与開始 7 日後にインフルエンザウイルスを感染させ、感染後 21 日目までウイルス除去作用及びインフルエンザ特異的 IgG 抗体を測定したところ、ウイルス除去作用及びインフルエンザ特異的 IgG 抗体への明らかな影響は認められなかった<sup>44)</sup>。

#### ③リステリア菌宿主抵抗性マウスモデル

BALB/c マウスの雌に、ホスタマチニブ（0～60 mg/kg/日）を 28 日間経口投与し、投与開始 21 日後に *Listeria monocytogenes* を感染させ、感染後 7 日目まで除菌作用を測定したところ、除菌作用の減弱は認められなかった<sup>44)</sup>。

### 3) 不純物に関する試験 (*in vitro*)

6 種類のホスタマチニブの潜在的な不純物について、細菌を用いる復帰突然変異試験にて変異原性を評価した。その結果、5 種類の不純物では変異原性は認められなかったが、1 種類の不純物（原薬規格に設定した不純物）で変異原性が認められたため、ICH M7 ガイダンスに従って潜在的変異原性不純物として管理することとした（単離工程で毒性学的懸念の閾値以下に除去する）<sup>45)</sup>。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

有効成分：ホスタマチニブ 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、アルミピロー開封後は PTP シートの状態で保存すること。[14.1 参照]

(解説)

本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがある。そのため、流通段階における品質を確保するために防湿性を有する包装形態としてアルミ袋を施した。アルミ袋開封後は PTP シートの状態で保存すること。「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照)

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

タバリス<sup>®</sup>錠による治療を受ける方へ（RMPのリスク最小化活動のために作成された資材）

「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

なし

### 7. 国際誕生年月日

2018年4月17日（米国）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
タバリス錠 100mg	2022年12月23日	30400AMX00459000	2023年3月15日	2023年4月6日
タバリス錠 150mg		30400AMX00460000		



## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査期間

再審査期間 10年：2022年12月23日～2032年12月22日（希少疾病用医薬品）

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

## 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
タバリス錠 100mg	3999058F1026	3999058F1026	129310401	622931001
タバリス錠 150mg	3999058F2022	3999058F2022	129311101	622931101

## 14. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文献

## 1. 引用文献

	ID	PMID
1) 桑名正隆. : 最新医学. 2013 ; 68 : 1362-1370	000826	
2) Kuwana M, et al. : J Thromb Haemost. 2009 ; 7 : 322-329	000827	18826388
3) Connell NT, et al. : Blood. 2019 ; 133 : 2027-2030	000828	30803989
4) 社内資料 : 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験 1 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 24)	000829	
5) 社内資料 : 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験 2 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 25)	000830	
6) 社内資料 : 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相継続投与試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 27)	000831	
7) Bussel J, et al. : Am J Hematol. 2019 ; 94 : 546-553	000832	30784097
8) 社内資料 : 特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の国内第 III 相臨床試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 23)	000833	
9) 柏木浩和 他 : 臨床血液. 2019 ; 60 : 877-896	000834	31484885
10) 社内資料 : 海外第 II 相用量探索試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 26)	000835	
11) 社内資料 : 白人及び日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 9)	000836	
12) 社内資料 : 海外第 I 相臨床試験及び薬物相互作用試験 (ケトコナゾール) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 6)	000837	
13) 社内資料 : QT/QTc 評価試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 22)	000838	
14) 社内資料 : 健康男性を対象とした第 I 相臨床試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 5)	000839	
15) 社内資料 : 海外第 III 相臨床試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 3. 3, 2. 7. 4)	000840	
16) Bussel J, et al. : Am J Hematol. 2018 ; 93 : 921-930	000841	29696684
17) 社内資料 : 薬理試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 2)	000842	
18) Newland A, et al. : Immunotherapy. 2018 ; 10 : 9-25	000843	28967793
19) Paik J. : Drugs. 2021 ; 81 : 935-943	000844	33970459
20) 社内資料 : 日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 10)	000845	
21) Flanagan T, et al. : Eur J Clin Pharmacol. 2017 ; 73 : 185-195	000846	27858108
22) Martin P, et al. : Drugs R D. 2016 ; 16 : 81-92	000847	26739683
23) Martin P, et al. : Drugs R D. 2016 ; 16 : 93-107	000848	26748647
24) Martin P, et al. : Clin Ther. 2015 ; 37 : 2811-2822	000849	26514315
25) 社内資料 : 薬物相互作用試験 (ミダゾラム) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 14)	000850	
26) Baluom M, et al. : J Clin Pharmacol. 2011 ; 51 : 1310-1318	000851	21209239
27) Martin P, et al. : Clin Pharmacol Drug Dev. 2016 ; 5 : 170-179	000852	27163495
28) 社内資料 : 薬物動態試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 4)	000853	
29) 社内資料 : 外国人健康被験者を対象としたマスパランス試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 8)	000854	
30) Sweeny DJ, et al. : Drug Metab Dispos. 2010 ; 38 : 1166-1176	000855	20371637
31) 社内資料 : バイオアベイラビリティ評価試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 6. 1)	000856	
32) 社内資料 : 臨床薬物動態プロファイル (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 2. 3)	000857	
33) 社内資料 : 組織分布 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 4. 4. 2)	000858	
34) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 6. 6)	000859	
35) Martin P, et al. : Clin Ther. 2015 ; 37 : 2823-2836	000860	26519231
36) 社内資料 : 臨床的安全性 (臨床試験で報告された妊娠) (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 7. 4. 5. 4. 2)	000861	
37) 社内資料 : 安全性薬理試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 2. 4)	000862	
38) 社内資料 : 副次的薬理試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 2. 3)	000863	
39) 社内資料 : マウス小核用量設定試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 6. 2)	000864	
40) 社内資料 : 反復投与毒性試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 6. 3)	000865	
41) 社内資料 : 遺伝毒性試験 (2022 年 12 月 23 日承認、CTD 2. 6. 6. 4)	000866	

	ID	PMID
42) 社内資料：がん原性試験（2022年12月23日承認、CTD 2.6.6.5）	000867	
43) 社内資料：光毒性試験（2022年12月23日承認、CTD 2.6.6.8.1）	000868	
44) 社内資料：免疫毒性試験（2022年12月23日承認、CTD 2.6.6.8.2）	000869	
45) 社内資料：不純物に関する試験（2022年12月23日承認、CTD 2.6.6.8.3）	000870	

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

<効能又は効果>

慢性特発性血小板減少性紫斑病

<効能又は効果に関連する注意>

以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。

- ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合
- ・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合

<用法及び用量>

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。

<用法及び用量に関連する注意>

- 7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜 1 段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.1-11.1.3、11.1.5、12. 参照]

1 日投与量	用法
300 mg/日	150 mg を 1 日 2 回 <sup>a)</sup>
200 mg/日	100 mg を 1 日 2 回 <sup>a)</sup>
150 mg/日	150 mg を 1 日 1 回
100 mg/日 <sup>b)</sup>	100 mg を 1 日 1 回

a) 1 日 2 回投与では 8 時間を目安に間隔を空けて投与すること。

b) 100 mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。

- 7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。

- 7.3 血小板数 50,000/ $\mu$ L 以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数が 250,000/ $\mu$ L 超に増加した場合には、減量又は休薬すること。[8.2 参照]

- 7.4 本剤を 12 週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。

- 7.5 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。

発現事象	対処方法 (目安)
下痢 [7.1、11.1.1 参照] グレード <sup>注)</sup> 3 又は 4 以下のいずれかに該当する場合等 - 投与開始前と比較して 1 日 7 回以上の排便回数 の増加 - 入院を要する - 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が 発現した場合	本剤を休薬する。 グレード 1 以下に下痢が改善した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、 本剤の投与を再開する。
高血圧 [7.1、8.3、11.1.2 参照] 収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコント ロールできない場合は、本剤を減量又は休薬す る。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、 7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げ て、本剤の投与を再開する。

収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上に上昇した場合	降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に上昇した場合	本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
好中球減少 [7.1、8.4、11.1.3 参照]	
好中球数が 1,000/ $\mu$ L 未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/ $\mu$ L 未満であった場合は、本剤を休薬する。 休薬により好中球数が 1,500/ $\mu$ L 超まで回復したら、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
肝機能障害 [7.1、8.5、11.1.5、12. 参照]	
以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本剤を休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	AST 又は ALT の上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
以下を満たす場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上	本剤を休薬する。 休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。 AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。
以下のいずれも満たす場合 - AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 - 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超	本剤を中止する。

注) グレードは CTCAE ver 5.0 による。

海外での承認状況 (2024 年 2 月 19 日現在)

< 米国 (2020 年 11 月改訂) >

会社名	Rigel Pharmaceuticals, Inc.
販売名	TAVALISSE
剤形	TAVALISSE is available as: ・ 100 mg tablet: orange, film-coated, round, biconvex tablets debossed with “100” on one side and “R” on the reverse side. ・ 150 mg tablet: orange, film-coated, oval, biconvex tablets debossed with “150” on one side and “R” on the reverse side.
含量	Each TAVALISSE oral tablet contains 100 mg or 150 mg fostamatinib, equivalent to 126.2 mg or 189.3 mg fostamatinib disodium hexahydrate, respectively.
承認年月日	Approval: 2018
効能又は効果	TAVALISSE is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.
用法及び用量	<b>Recommended Dosage</b> Initiate TAVALISSE at a dose of 100 mg taken orally twice daily. After a month, if platelet count has not increased to at least $50 \times 10^9/L$ , increase TAVALISSE dose to 150 mg twice daily. Use the lowest dose of TAVALISSE to achieve and maintain a

platelet count at least  $50 \times 10^9/L$  as necessary to reduce the risk of bleeding. TAVALISSE may be taken with or without food. In the case of a missed dose of TAVALISSE, instruct patients to take their next dose at its regularly scheduled time.

**Monitoring**

After obtaining baseline assessments:

- Monitor CBCs, including platelet counts, monthly until a stable platelet count (at least  $50 \times 10^9/L$ ) is achieved. Thereafter, continue to monitor CBCs, including neutrophils, regularly.
- Monitor liver function tests (LFTs) (e.g., ALT, AST, and bilirubin) monthly.
- Monitor blood pressure every 2 weeks until establishment of a stable dose, then monthly thereafter.

**Dose Modification for Adverse Reactions**

TAVALISSE dose modification is recommended based on individual safety and tolerability. Management of some adverse reactions may require dose-interruption, reduction, or discontinuation.

A dose reduction schedule is provided in Table 1, based on daily dose. For example, if a patient is on the maximum dose at the time of an adverse reaction, the first dose reduction would be from 300 mg/ day to 200 mg/day.

**Table 1: Dose Reduction Schedule**

Daily Dose	Administered as:	
	AM	PM
300 mg/day	150 mg	150 mg
200 mg/day	100 mg	100 mg
150 mg/day	150 mg <sup>1</sup>	---
100 mg/day <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

<sup>1</sup> Once daily TAVALISSE should be taken in the morning.

<sup>2</sup> If further dose reduction below 100 mg/day is required, discontinue TAVALISSE.

The recommended dose modifications for adverse reactions are provided in Table 2.

**Table 2: Recommended Dose Modifications and Management for Specific Adverse Reactions**

Adverse Reaction	Recommended Action
<b>Hypertension</b>	
Stage 1: systolic between 130-139 or diastolic between 80-89 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Initiate or increase dosage of antihypertensive medication for patients with increased cardiovascular risk, and adjust as needed until BP is controlled.</li> <li>· If the BP target is not met after 8 weeks, reduce TAVALISSE to next lower daily dose (refer to Table 1).</li> </ul>
Stage 2: systolic at least 140 or diastolic at least 90 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Initiate or increase dosage of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled.</li> <li>· If BP remains 140/90 mmHg or higher for more than 8 weeks, reduce TAVALISSE to next lower daily dose (refer to Table 1).</li> <li>· If BP remains 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive therapy, interrupt or discontinue TAVALISSE.</li> </ul>
Hypertensive crisis: systolic over 180 and/or diastolic over 120 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Interrupt or discontinue TAVALISSE.</li> <li>· Initiate or increase dosage of</li> </ul>

		<p>antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. If BP returns to less than the target BP, resume TAVALISSE at same daily dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· If repeat BP is 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive treatment, discontinue TAVALISSE.</li> </ul>
<b>Hepatotoxicity</b>		
	AST/ALT is 3 x ULN or higher and less than 5 x ULN	<p>If patient is symptomatic (e.g., nausea, vomiting, abdominal pain):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Interrupt TAVALISSE.</li> <li>· Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST values are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN.</li> <li>· Resume TAVALISSE at next lower daily dose (refer to Table 1).</li> </ul> <p>If patient is asymptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST are below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN.</li> <li>· Consider interruption or dose reduction of TAVALISSE if ALT/ AST and TBL remain in this category (AST/ALT is 3 to 5 x ULN; and total BL remains less than 2 x ULN).</li> <li>· If interrupted, resume TAVALISSE at next lower daily dose (refer to Table 1) when ALT/AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN.</li> </ul>
	AST/ALT is 5 x ULN or higher and total BL is less than 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Interrupt TAVALISSE.</li> <li>· Recheck LFTs every 72 hours: <ul style="list-style-type: none"> <li>· If AST and ALT decrease, recheck until ALT and AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN; resume TAVALISSE at next lower daily dose (refer to Table 1).</li> <li>· If AST/ALT persist at 5 x ULN or higher for 2 weeks or more, discontinue TAVALISSE.</li> </ul> </li> </ul>
	AST/ALT is 3 x ULN or higher and total BL is greater than 2 x ULN	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Discontinue TAVALISSE.</li> </ul>
	Elevated unconjugated (indirect) BL in absence of other LFT abnormalities	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Continue TAVALISSE with frequent monitoring since isolated increase in unconjugated (indirect) BL may be due to UGT1A1 inhibition.</li> </ul>
<b>Diarrhea</b>		
	Diarrhea	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Manage diarrhea using supportive measures (e.g., dietary changes, hydration and/or antidiarrheal medication) early after the onset until symptom(s) have resolved.</li> <li>· If symptom(s) become severe (Grade 3 or above), temporarily interrupt TAVALISSE.</li> <li>· If diarrhea improves to mild (Grade</li> </ul>

		1), resume TAVALISSE at the next lower daily dose (refer to Table 1).
	<b>Neutropenia</b>	
	Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>· If absolute neutrophil count decreases (ANC less than <math>1.0 \times 10^9/L</math>) and remains low after 72 hours, temporarily interrupt TAVALISSE until resolved (ANC greater than <math>1.5 \times 10^9/L</math>).</li> <li>· Resume TAVALISSE at the next lower daily dose (refer to Table 1).</li> </ul>
	<p>ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; BL = bilirubin; ULN = upper limit of normal; LFT = liver function tests (AST, ALT, total BL with fractionation if elevated, alkaline phosphatase); AST/ALT = AST or ALT</p> <p><b>Dose Modification for Drug Interactions</b></p> <p>Concomitant use with a strong CYP3A4 inhibitor increases exposure to R406 (the major active metabolite). Monitor for toxicities of TAVALISSE that may require TAVALISSE dose modifications (see Table 1) when given concurrently with a strong CYP3A4 inhibitor [<i>see Drug Interactions (7.1)</i>].</p> <p><b>Discontinuation</b></p> <p>Discontinue TAVALISSE after 12 weeks of treatment if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding [<i>see Clinical Studies (14)</i>].</p>	

<EU (2022年9月改訂) >

会社名	Instituto Grifols, S.A.
販売名	TAVLESSE 100 mg film-coated tablets TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
剤形	Film-coated tablet. <u>TAVLESSE 100 mg film-coated tablets</u> Approximately 9.0 mm round, biconvex, dark orange film-coated tablet debossed "100" on one side and "R" on the other side. <u>TAVLESSE 150 mg film-coated tablets</u> Approximately 7.25 mm x 14.5 mm oval, biconvex, light orange film-coated tablet debossed "150" on one side and "R" on the other side.
含量	<u>TAVLESSE 100 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 126.2 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 100 mg fostamatinib <u>Excipient(s) with known effect</u> Each 100 mg tablet contains 23 mg sodium (from excipients and fostamatinib disodium hexahydrate). <u>TAVLESSE 150 mg film-coated tablets</u> Each film-coated tablet contains 189.3 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 150 mg fostamatinib. <u>Excipient(s) with known effect</u> Each 150 mg tablet contains 34 mg sodium (from excipients and fostamatinib disodium hexahydrate). For the full list of excipients, see section 6.1.
承認年月日	Date of first authorisation: 09 January 2020
効能又は効果	TAVLESSE is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (see section 5.1).
用法及び用量	Fostamatinib treatment should be initiated and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases.  <u>Posology</u> Fostamatinib dosing requirements must be individualised based on the patient's



platelet counts. The lowest dose of fostamatinib to achieve and maintain a platelet count of at least 50,000/ $\mu$ L should be used. Dose adjustments are based upon the platelet count response and tolerability (see table 2).

The recommended starting dose of fostamatinib is 100 mg twice daily.

After initiating fostamatinib, the dose can be increased to 150 mg twice daily after 4 weeks based on platelet count and tolerability. A daily dose of 300 mg daily must not be exceeded.

*Missed dose*

In the case of a missed dose of fostamatinib, patients should take their next dose at its regularly scheduled time.

Discontinuation

Treatment with fostamatinib should be discontinued after 12 weeks of fostamatinib therapy if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding.

Monitoring and dose modifications

Fostamatinib dose modification is recommended based on tolerability and platelet counts.

Management of some adverse reactions may require dose interruption, reduction, or discontinuation (see table 1 and table 2).

Clinical haematology, blood pressure and liver function tests should be monitored regularly throughout therapy with fostamatinib (see section 4.4.) and the dosing should be adjusted as outlined in table 1. For example, if a patient is on the maximum dose at the time of an adverse reaction, the first dose reduction would be from 300 mg/day to 200 mg/day.

**Table 1: Dose reduction schedule**

Daily Dose	Administered as:	
	AM	PM
300 mg/day	150 mg	150 mg
200 mg/day	100 mg	100 mg
150 mg/day	150 mg <sup>1</sup>	---
100 mg/day <sup>2</sup>	100 mg <sup>1</sup>	---

<sup>1</sup> Once daily fostamatinib should be taken in the morning.

<sup>2</sup> If further dose reduction below 100 mg/day is required, discontinue fostamatinib.

The recommended dose modifications for adverse reactions are provided in table 2.

**Table 2: Recommended dose modifications for adverse reactions**

Adverse reaction	Recommended action
<b>Hypertension</b>	
Stage 1: systolic between 130-139 or diastolic between 80-89 mmHg	Initiate or increase dose of antihypertensive medication for patients with increased cardiovascular risk, and adjust as needed until blood pressure (BP) is controlled. If the BP target is not met after 8 weeks, reduce fostamatinib to next lower daily dose (refer to table 1).
Stage 2: systolic at least 140 or diastolic at least 90 mmHg	Initiate or increase dose of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. If BP remains 140/90 mmHg or higher for more than 8 weeks, reduce fostamatinib to next lower daily dose (refer to table 1). If BP remains 160/100 mmHg or higher for

		more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive therapy, interrupt or discontinue fostamatinib.
	Hypertensive crisis: systolic over 180 and/or diastolic over 120 mmHg	Interrupt or discontinue fostamatinib. Initiate or increase dose of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. If BP returns to less than the target BP, resume fostamatinib at same daily dose. If repeat BP is 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive treatment, discontinue fostamatinib.
<b>Hepatotoxicity</b>		
	AST/ALT is 3 x ULN or higher and less than 5 x ULN	<p>If patient is symptomatic (e.g., nausea, vomiting, abdominal pain): Interrupt fostamatinib. Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST values are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN. Resume fostamatinib at next lower daily dose (refer to table 1).</p> <p>If patient is asymptomatic: Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST are below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN. Consider interruption or dose reduction of fostamatinib if ALT/ AST and TBL remain in this category (AST/ALT is 3 to 5 x ULN; and total BL remains less than 2 x ULN). If interrupted, resume fostamatinib at next lower daily dose (refer to table 1) when ALT/AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN.</p>
	AST/ALT is 5 x ULN or higher and total BL is less than 2 x ULN	<p>Interrupt fostamatinib. Recheck LFTs every 72 hours: If AST and ALT decrease, recheck until ALT and AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN; resume fostamatinib at next lower daily dose (refer to table 1). If AST/ALT persist at 5 x ULN or higher for 2 weeks or more, discontinue fostamatinib.</p>
	AST/ALT is 3 x ULN or higher and total BL is greater than 2 x ULN	Discontinue fostamatinib.
	Elevated unconjugated (indirect) BL in absence of other LFT abnormalities	Continue fostamatinib with frequent monitoring since isolated increase in unconjugated (indirect) BL may be due to UGT1A1 inhibition.
<b>Diarrhoea</b>		
	Diarrhoea	<p>Manage diarrhoea using supportive measures (e.g., dietary changes, hydration and/or antidiarrhoeal medication) early after the onset until symptom(s) have resolved. If symptom(s) become severe (Grade 3 or above), temporarily interrupt fostamatinib. If diarrhoea improves to mild (Grade 1),</p>

		resume fostamatinib at the next lower daily dose (refer to table 1).
	<b>Neutropenia</b>	
	Neutropenia	If absolute neutrophil count decreases (ANC less than $1.0 \times 10^9/L$ ) and remains low after 72 hours, temporarily interrupt fostamatinib until resolved (ANC greater than $1.5 \times 10^9/L$ ). Resume fostamatinib at the next lower daily dose (refer to table 1).
	ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; BL = bilirubin; ULN = upper limit of normal; ANC = absolute neutrophil count	

## 2. 海外における臨床支援情報

### 1) 妊婦に関する海外情報

日本の電子化された添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及びEU（SmPC）とは異なる。なお、オーストラリア分類の情報はない。

<本邦における使用上の注意>

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.4 生殖能を有する者

本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験（雌ラット）において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。[9.5 参照]

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常（変異及び奇形）が認められた。[2.2、9.4 参照]

##### 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認められた。

<FDA（米国添付文書）（2020年11月改訂）>

### 8.1 Pregnancy

#### Risk Summary

Based on findings from animal studies and the mechanism of action, TAVALISSE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see *Clinical Pharmacology (12.1)*].

There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of fostamatinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes that were directly attributed to exposure in utero to the major fostamatinib metabolite (R406) at maternal exposures (AUC) as low as 0.3 and 10 times the exposure in patients at the maximum recommended human dose (MRHD), respectively (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively. An estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the chronic ITP population is 8% and 4-11%, respectively.

## Data

### *Animal Data*

In a fertility and early embryonic development study in female rats, fostamatinib was administered orally for 15 days before mating to Day 7 of pregnancy, which caused a slight decrease in pregnancy rates and an increase in post-implantation loss were seen at maternal doses approximately 4.2 times the dose in patients at the MRHD.

In embryo-fetal development studies, pregnant animals were orally administered fostamatinib during the period of organogenesis at doses up to 25 and 50 mg/kg/day in rats and rabbits, respectively. The adverse developmental outcomes included an increase in embryo-fetal mortality (post-implantation loss), alterations to growth (lower fetal weights), and structural abnormalities (variations and malformations). These effects occurred at maternal exposures (AUCs) of 3,763 ng·h/mL in rats and 111,105 ng·h/mL in rabbits that were approximately 0.3 and 10 times the human exposure at the MRHD in rats and rabbits, respectively.

In a peri and postnatal development study in rats, fostamatinib was orally administered at doses of 2.5, 12.5, and 25 mg/kg/day from gestation day 7 until lactation day 20. The dose of 25 mg/kg/day was associated with maternal toxicity, including decreased body weights, body weight gains, and food consumption. At doses as low as 12.5 mg/kg/day fostamatinib caused increases in newborn mortality (neonatal mortality), alterations in growth and/or development (lower neonatal weights into post-weaning and structural abnormalities [malformations]). Functional impairment (delayed sexual maturation) was observed at 25 mg/kg/day. There was no evidence of neurobehavioral defects (maze learning and shuttle box avoidance) or immunological compromise (influenza host resistance challenge) in the F1 generation or latent untoward effects in the F2 generation. The maternal doses were approximately 2.1 and 4.2 times the MHRD in patients.

## **8.2 Lactation**

### Risk Summary

There are no data on the presence of fostamatinib and/or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or on milk production. In rodents, R406 (the major active metabolite) was detected in maternal milk in concentrations 5- to 10-fold higher than in maternal plasma. Because of the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from TAVALISSE, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with TAVALISSE and for at least 1 month after the last dose.

## **8.3 Females and Males of Reproductive Potential**

### Pregnancy Testing

Based on animal studies, TAVALISSE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. For females of reproductive potential, verify pregnancy status prior to initiating TAVALISSE.

### Contraception

#### *Females*

Based on animal studies, TAVALISSE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [*see Use in Specific Populations (8.1)*]. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with TAVALISSE and for at least 1 month after the last dose.

### Infertility

There are no data on the effect of TAVALISSE on human fertility. Based on the finding of reduced pregnancy rates in animal studies, TAVALISSE may affect female fertility [*see Use in Specific Populations (8.1)*].

<EU (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) (2022 年 9 月改訂) >

## **4.6. Fertility, pregnancy and lactation**

### *Women of childbearing potential/contraception*

Women of childbearing potential must use effective contraception during treatment and at least one month after the last dose.

#### Pregnancy

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, fostamatinib can cause foetal harm when administered to a pregnant woman. Pregnant women should be advised about the potential risk to a foetus.

Pregnancies occurring during clinical trials resulted in healthy newborns as well as stillbirths/spontaneous abortions and miscarriages (see sections 4.3 and 5.3).

If a patient becomes pregnant while taking fostamatinib, therapy should be discontinued. Fostamatinib is contraindicated during pregnancy (see sections 4.3 and 5.3).

#### Breast-feeding

It is unknown whether fostamatinib/metabolites are excreted in human milk.

Available pharmacodynamic/toxicological data in animals have shown excretion of fostamatinib metabolites in milk (see section 5.3) A risk to the newborns/infants cannot be excluded. Breast-feeding should be discontinued during treatment with fostamatinib and for at least one month after the last dose.

#### Fertility

There are no data on the effect of fostamatinib on human fertility. Based on the finding of reduced pregnancy rates in animal studies, fostamatinib may affect female fertility (see section 5.3).

Studies in animals have shown no adverse effect on male fertility. Given there is no evidence for mutagenic or clastogenic potential, there is no concern for male-mediated birth defects.

## 2) 小児等に関する記載

日本の電子化された添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、FDA（米国添付文書）及び EU（SmPC）とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験（ラット、マウス及び幼若ウサギ）において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。

<FDA（米国添付文書）（2020年11月改訂）>

#### **8.4 Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established. TAVALISSE is not recommended for use in patients less than 18 years of age because adverse effects on actively growing bones were observed in nonclinical studies. In subchronic, chronic, and carcinogenicity studies of TAVALISSE, chondrodysplasia of the femoral head was seen in rodents. In a study in juvenile rabbits, growth plate dysplasia was observed in the proximal femur and femoro-tibial joint, and bone marrow cellularity was reduced in the femur and sternum.

<EU (SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS) (2022年9月改訂)>

#### **4.2. Posology and method of administration**

途中省略

#### Paediatric population

Fostamatinib should not be used in children and adolescents less than 18 years of age because of adverse reactions on actively growing bones observed in nonclinical studies (see section 5.3).

#### **5.1. Pharmacodynamic properties**

途中省略

### Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with fostamatinib in all subsets of the paediatric population for the treatment of thrombocytopenia for patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP), who have had an insufficient response to a previous treatment (e.g., corticosteroids), (see section 4.2 for information on paediatric use).

### **5.3. Preclinical safety data**

In two fostamatinib 4-week rat studies (with the calcium and sodium salts), chondrodystrophy of the femoral head was observed in some animals in the highest dose groups (that were still juvenile/young during the treatment interval) and was not fully reversible by the end of the recovery period.

In a 1-month study in juvenile rabbits, fostamatinib produced growth plate dysplasia in the proximal femur and femoro-tibial joint and reduced bone marrow cellularity in the femur and sternum at 30 and 60 mg/kg/day. Increased degenerate/necrotic ovarian follicles occurred in females at all fostamatinib dose levels (including 10 mg/kg/day). The changes noted in the growth plates and ovaries are consistent with an anti-angiogenic effect.

Fostamatinib was not carcinogenic in a 2-year study in mice when administered daily by oral gavage at doses up to 500/250 mg/kg/day, and was not carcinogenic in rats when administered by oral gavage at 45 mg/kg/day. Fostamatinib and its major active metabolite (R406) were not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay or clastogenic in an in vitro human lymphocyte chromosomal aberration assay or an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

Studies in animals have shown no adverse effect on male fertility. Given there is no evidence for mutagenic or clastogenic potential, there is no concern for male-mediated birth defects. In a fertility study with oral fostamatinib, all mating (e.g., time to mating, breeding proficiency), sperm assessments (e.g., number and motility), and organ weight (e.g., paired testis weight) parameters in male rats were unaffected by doses as high as 40 mg/kg/day. This dose yields an AUC of R406 approximately 3.8 times that of the MRHD. All mating and fertility parameters in female rats were unaffected by doses as high as 11 mg/kg/day. This dose would yield an AUC of R406 similar to that of the MRHD. A slight decrease in pregnancy rates and an increase in post-implantation loss were seen at 25 mg/kg/day. This dose would yield an AUC of R406 2.6 times that of the MRHD.

In animal reproduction studies, administration of fostamatinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes including embryo-foetal mortality (postimplantation loss), alterations to growth (lower foetal weights), and structural abnormalities (variations and malformations) at maternal exposures (AUCs) approximately 0.3 and 10 times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD) respectively.

A slight decrease in pregnancy rates and an increase in post-implantation loss in female rats was observed. Nonclinical studies have established that the administration of fostamatinib during pregnancy can increase the risk of embryonic loss, retard growth, and promote specific malformations of the kidney (including agenesis) and associated urogenital (e.g. ureter) tissues, as well as variations/malformations in major vessel and skeletal development. These effects are consistent with known targets of fostamatinib, including Syk (target), VEGFR-2 (off target) and Ret-kinase (off target). Based on nonclinical studies, any latent issues with female fertility is not expected after fostamatinib is withdrawn.

In pregnant rats and rabbits, R406 was found to cross the placenta. In general, the maternal plasma R406 concentrations were greater than the foetal plasma R406 concentrations.

In rodents, R406 was detected in maternal milk in concentrations 5- to 10-fold higher than in maternal plasma.

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について（その3）」

令和元年9月6日付 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡

#### (1) 粉碎

個別に照会すること

照会先：キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

フリーダイヤル：0120-007-622

タバリス専用ダイヤル：0120-075-168

受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

内服薬 経管投与ハンドブック（株）じほう）を参考にした評価結果を以下に示す。

（タバリス錠 100 mg 及び同 150 mg で共通）

タバリス錠1個をとり、コーティングに亀裂を入れてからディスペンサーに入れ、55℃のお湯20 mLを吸い取り、10分間放置して180度15往復横転したところ、崩壊・懸濁しなかった。このため、放置時間を10分間から20分間に延長して同様の操作を行ったところ、崩壊・懸濁した。また、タバリス錠1個をディスペンサーに入れ、55℃のお湯20 mLを吸い取り、5分間放置後に10秒間上下に激しく振り混ぜる操作を繰り返し行ったところ、合計15分間放置後に崩壊・懸濁した。

上記の崩壊・懸濁した液を、ディスペンサーを用いて8 Fr チューブに注入し、その通過性を検討した結果、いずれも通過可能であった。

注：懸濁して投与する方法は、本剤の承認された用法及び用量ではない。また、懸濁した製品での臨床試験、薬物動態、安定性、有効性及び安全性等のデータはなく、本剤の懸濁投与は推奨しない。

### 2. その他の関連資料

#### 1) RMP の追加のリスク最小化活動として作成されている資料

・医療従事者向け資料：タバリス®錠 100mg、150mg 投与における注意事項

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/230034/d3421b41-c817-4f53-8ccc-b30839c7049b/230034\\_3999058F1026\\_11\\_003RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/230034/d3421b41-c817-4f53-8ccc-b30839c7049b/230034_3999058F1026_11_003RMPm.pdf)

・患者向け資料：タバリス®錠による治療を受ける方へ

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/230034/d3421b41-c817-4f53-8ccc-b30839c7049b/230034\\_3999058F1026\\_21\\_003RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/230034/d3421b41-c817-4f53-8ccc-b30839c7049b/230034_3999058F1026_21_003RMPm.pdf)

#### 2) その他の関連資料

・医療従事者向けウェブサイト：<https://med.kissei.co.jp/>

