

タバリス[®]錠100mg・150mg

投与における注意事項

経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬

薬価基準収載



タバリス[®]錠 100mg
150mg

Tavalisse[®] Tablets (ホスタマチニブナトリウム水和物錠)

劇薬 処方箋医薬品^注 注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

目次

はじめに	3
投与対象患者の選択	4
1. 投与対象の患者	4
2. 投与禁忌の患者	5
3. 注意が必要な患者	6
用法・用量	8
薬物相互作用	10
注意すべき副作用とその対策	12
1. 下痢	12
2. 高血圧	14
3. 肝機能障害	16
4. 好中球減少	18
5. 感染症	20
別添1：臨床成績	21
・国内第Ⅲ相臨床試験(R788-1301試験)	21
・海外第Ⅲ相検証試験(C788-047試験、C788-048試験及び併合解析)	26
・海外第Ⅲ相継続投与試験(C788-049試験)	29
別添2：国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現時の管理方法	34
別添3：国内第Ⅲ相臨床試験における副作用の判定基準	38

はじめに

本冊子は、タバリス錠(一般名:ホスタマチニブ、以下、本剤)を適正にご使用いただくために、投与対象患者の選択、用法・用量、薬物相互作用、注意すべき副作用とその対策について解説したものです。

本剤の国内における使用経験は限られているため、本剤投与による未知の副作用が発現する可能性があります。また、臨床試験では、注意すべき副作用として、下痢、高血圧、好中球減少、肝機能障害、感染症等が認められていることから、使用に際しては十分な注意が必要となります。

本剤をご使用いただく際は、最新の電子添文と併せて本冊子をご精読の上、適正使用をお願いいたします。また、本冊子に引用しているガイドライン等に関しては、最新の情報をご確認ください。

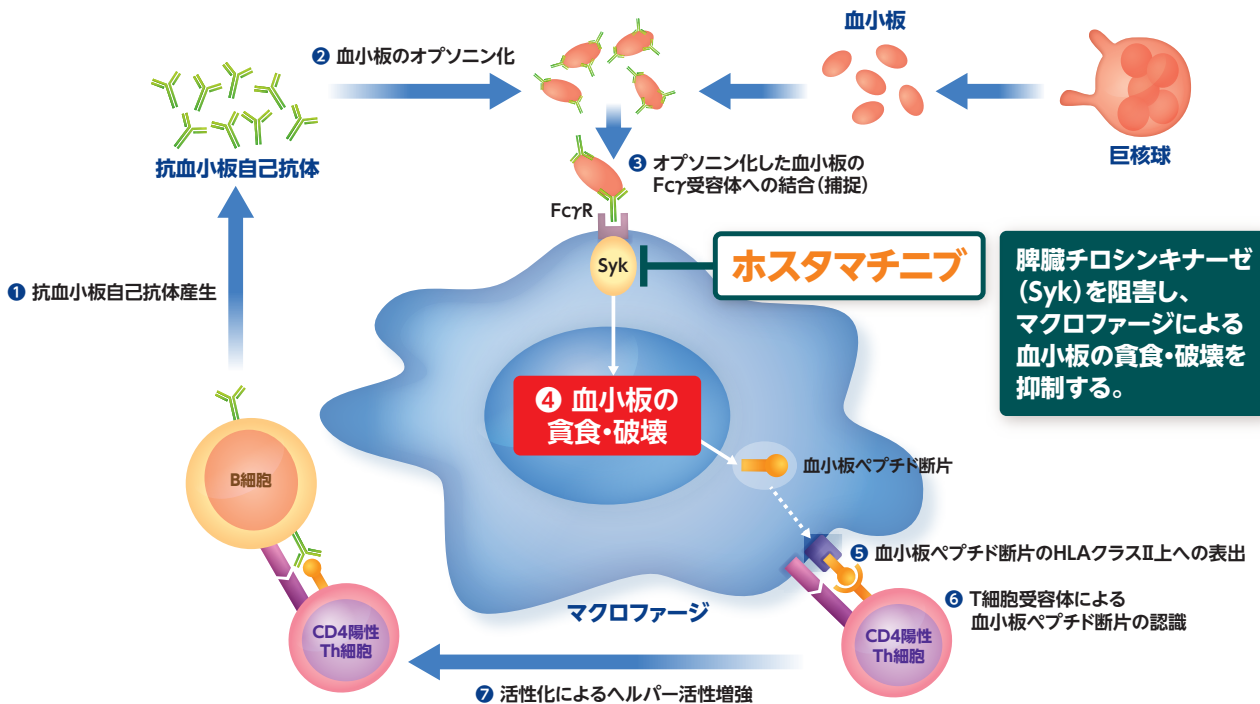
特発性血小板減少性紫斑病(ITP)は、血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、脾臓における網内系細胞での血小板破壊の亢進と骨髄での血小板産生の抑制が起こり、血小板減少を来す自己免疫疾患です。

主に血小板膜糖蛋白[GPIIb/IIIa(CD41/CD61)及びGPIb/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Fcγ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します。

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ます^{1,2)}。

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を阻害します。これによりマクロファージによる血小板の貪食及び破壊を軽減します³⁻⁵⁾。

ホスタマチニブの作用機序⁴⁾



監修: 日本医科大学付属病院 リウマチ・膠原病内科 教授 桑名 正隆 先生

1) 桑名正隆. 最新医学. 68, 1362, 2013

2) Kuwana M, et al.: J Thromb Haemost. 7, 322, 2009

3) 承認時評価資料: 薬効薬理試験

4) Newland A, et al.: Immunotherapy. 10, 9, 2018 (著者にRigel社より研究支援料等を受領している者が含まれる。)

5) Paik J.: Drugs. 81, 935, 2021

1 投与対象の患者

■ 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使用すること。

- ・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

- ・本剤の国内外の臨床試験では、少なくとも1種類以上の前治療を受けた慢性ITP患者を対象に安全性と有効性を検討しています。これらの試験成績を踏まえ、本剤を使用する患者を選択してください。
→国内外の臨床試験成績は、「別添1. 臨床成績」の項を参照してください。
- ・血小板数及び臨床症状などを考慮し、出血リスクが高いと考えられる患者に対してご使用ください。成人ITP治療の参照ガイド 2019年改訂版¹⁾では、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(通常、30,000/ μ L以上)を維持することとされています。

2 投与禁忌の患者

■禁忌(次の患者には投与しないこと)

- ・本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- ・妊婦又は妊娠している可能性のある女性

- ・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発症する可能性が高いと考えられるため、本剤の投与は行わないでください。
- ・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でください。投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止してください。
- ・海外臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告があります。また、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)が認められました。

<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例が報告されました。

<胚・胎児発生に関する試験(ラット及びウサギ)>

- ・12.5mg/kg/日以上(ラット)又は22mg/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ました。
- ・ラットでは、上記所見が認められた12.5mg/kg/日のAUC_{0-t}は3,763ng・h/mL(投与終了日)であり、ITP患者に本剤の150mgを1日2回投与したときのAUC₀₋₂₄(約11,000ng・h/mL)を下回っていました。

投与対象患者の選択

3 注意が必要な患者

(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	・ 患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。
(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してください。
(3) 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してください。
(4) 妊娠可能な女性	・ 本剤による治療開始前に妊娠の有無を確認してください。 ・ 本剤投与中及び最終投与後1ヵ月以上は適切な避妊を徹底するように指導してください。
(5) 授乳婦	・ 授乳しないことが望ましいです。 ・ 本剤投与中及び最終投与後1ヵ月以上は授乳を行わないように指導してください。
(6) 小児等	・ 18歳未満の患者への投与は推奨されません。
(7) 高齢者	・ 患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

(1) 血栓塞栓症があらわれるおそれがあります。

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ません。

(2) 国内第Ⅲ相臨床試験に登録されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者において、肝炎等のB型肝炎ウイルスの再活性化を疑う有害事象の発現は認められていません。しかし、本剤の作用機序等からB型肝炎ウイルス再活性化のリスクを完全には否定できないため、B型肝炎再燃の徴候に注意して投与してください。

(3) 非結合形R406の血中濃度が上昇するおそれがあります。

- (4) 動物実験において、胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重、受胎率の低下等が認められました。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていません。動物実験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ります。
- ヒトにおけるR406の血中半減期から、投与終了後約3日でR406は血中からほぼ消失すると推定されますが、動物実験の結果を踏まえて、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月以上は適切な避妊を徹底するように指導してください。

<受胎能及び初期胚発生に関する試験(ラット)>

- ・ 25mg/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ました。
- ・ 雄動物では生殖機能への影響は認められませんでした。

- (5) 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ており、乳汁を介した曝露に起因する重篤な副作用が乳児に起こる可能性があります。
- ヒトにおけるR406の血中半減期から、投与終了後約3日でR406は血中からほぼ消失すると考えられ、乳汁中に残留するR406も同程度の期間で消失すると推定されますが、乳汁移行に伴うリスクを十分に踏まえて、本剤投与中及び最終投与後1ヵ月以上は授乳を行わないように指導してください。

<動物実験(ラット)>

- ・ R406の乳汁移行が認められ、乳汁/血漿中濃度比は5.5～9.9倍でした。

<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)>

- ・ 12.5mg/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ました。

- (6) 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ています。
- 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ありません。

<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ました。

<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ました。

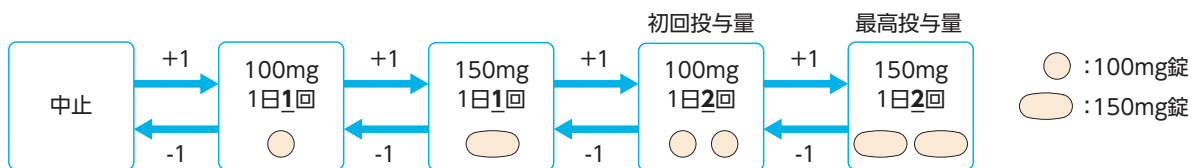
- (7) 一般的に高齢者では生理機能が低下していることが考えられます。

用法・用量

■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。

- ・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**に実施し、**血小板数及び症状に応じて本剤の用量を調節**してください（**投与中の観察及び用量調節基準**参照）。
- ・用量調節にあたっては、下図を参考に適宜1段階ずつ増減してください。



- ・100mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止してください。
- ・本剤は食事の有無に関わらず服用できますが、1日2回投与では8時間を目安に間隔を空けて投与してください。
- ・治療上必要最小限の用量で使用してください。

投与中の観察及び用量調節基準

血小板数による用量調節		
観察		・血小板数が少なくとも50,000/ μ 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してください。
調節基準		・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回に増量してください。 ・血小板数50,000/ μ 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してください。 ・血小板数が250,000/ μ L超に増加した場合は、減量又は休薬してください。 ・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は、本剤の投与中止を考慮してください。
副作用による用量調節		
下痢	観察	・下痢が継続する場合は担当医に相談するよう、患者に指導してください。
	調節基準	P.12「 1. 下痢 」の項を参照してください。
高血圧	観察	・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してください。 ・頭痛、めまい、肩こり等の症状のある時に血圧が高いことが続く場合は担当医に相談するよう、患者に指導してください。
	調節基準	P.14「 2. 高血圧 」の項を参照してください。
肝機能障害	観察	・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してください。
	調節基準	P.16「 3. 肝機能障害 」の項を参照してください。
好中球減少	観察	・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してください。
	調節基準	P.18「 4. 好中球減少 」の項を参照してください。
感染症	観察	・定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行ってください。
	調節基準	P.20「 5. 感染症 」の項を参照してください。

国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現時の用量調節基準は「別添2. 国内第Ⅲ相臨床試験における副作用発現時の管理方法」の項を参照してください。

薬物相互作用

本剤は、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します。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、CYP3A4に対して弱い阻害作用を有します。

併用注意の薬剤

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	<ul style="list-style-type: none">・ 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ります。・ 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してください。
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	<ul style="list-style-type: none">・ 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ります。・ 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です。
シンバスタチン	<ul style="list-style-type: none">・ 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ります。・ 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してください。
ジゴキシン	<ul style="list-style-type: none">・ ジゴキ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ります。・ 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ンの減量を考慮してください。
ロスバスタチン	<ul style="list-style-type: none">・ 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ります。・ 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してください。



注意すべき副作用とその対策

- 副作用の解析対象症例は以下のとおりです。

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
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

- 国内外の第Ⅲ相臨床試験における副作用の発現状況一覧は「別添1. 臨床成績」の項を参照してください。

1 下痢

- 本剤の投与により、下痢があらわれることがあります。
- 国内第Ⅲ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験において、重篤な下痢が認められています。
- 臨床試験で発現した下痢の大部分は、本剤の休薬、減量又はその他の処置により管理可能でしたが、本剤の中止に至った例も認められています。

● 対処方法

- 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ってください。
- 本剤の用量調節については下図を目安にしてください。

下痢発現時の用量調節基準

下痢が継続する場合は担当医に相談するよう、患者に指導してください

グレード*3又は4 以下のいずれかに該当する場合等

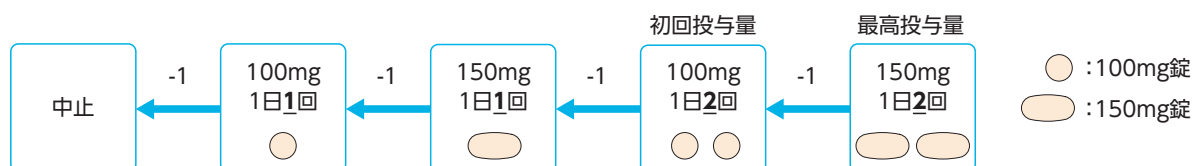
- 投与開始前と比較して1日7回以上の排便回数の増加
- 入院を要する
- 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現

*グレードはCTCAE ver5.0による。

休薬

グレード1以下に改善した場合

投与再開時は減量**して投与再開



**上図を参考に1段階ずつ減量してください。

● 発現状況

【国内及び海外第Ⅲ相臨床試験】

副作用の種類 ^{a)}	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)		タバリス投与期 ^{b)}			プラセボ対照期 ^{c)}		タバリス投与期 ^{d)}		
	タバリス群 22例 例数(%)	プラセボ群 12例 例数(%)	タバリス 33例			タバリス群 102例 例数(%)	プラセボ群 48例 例数(%)	タバリス 146例		
		全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)	
下痢関連事象	7(31.8)	0	10(30.3)	1(3.0)	9(27.3)	28(27.5)	6(12.5)	46(31.5)	2(1.4)	44(30.1)
下痢	7(31.8)	0	10(30.3)	1(3.0)	9(27.3)	27(26.5)	6(12.5)	46(31.5)	2(1.4)	44(30.1)
排便回数増加	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	0	1(0.7)

a) 国内: MedDRA/J ver23.0 海外: MedDRA/J ver18.1
b) 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

c) プラセボ対照試験(C788-047試験、C788-048試験)の併合解析
d) 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

重症度及びグレード別

副作用の種類 ^{a)}	国内第Ⅲ相臨床試験						海外第Ⅲ相臨床試験				
	タバリス投与期 ^{b)} 33例						タバリス投与期 ^{d)} 146例				
	全体 例数(%)	重症度別			グレード別 ^{c)}			全体 例数(%)	重症度別		
高度 例数(%)		中等度 例数(%)	軽度 例数(%)	グレード3 例数(%)	グレード2 例数(%)	グレード1 例数(%)	高度 例数(%)		中等度 例数(%)	軽度 例数(%)	
下痢関連事象	10(30.3)	1(3.0)	2(6.1)	7(21.2)	2(6.1)	2(6.1)	6(18.2)	46(31.5)	2(1.4)	23(15.8)	21(14.4)
下痢	10(30.3)	1(3.0)	2(6.1)	7(21.2)	2(6.1)	2(6.1)	6(18.2)	46(31.5)	2(1.4)	23(15.8)	21(14.4)
排便回数増加	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	0	1(0.7)

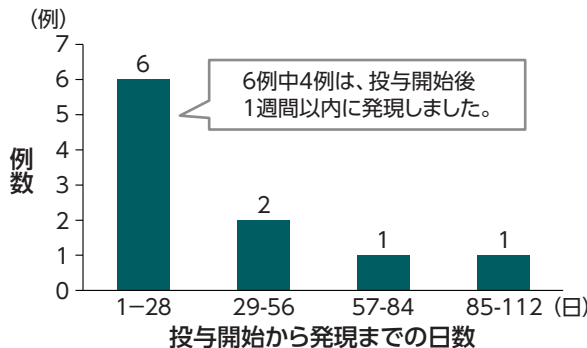
a) 国内: MedDRA/J ver23.0 海外: MedDRA/J ver18.1
b) 第Ⅰ期本剤群22例+第Ⅰ期プラセボ群で第Ⅱ期に移行した11例

c) グレードはCTCAE ver5.0による
d) 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

● 発現までの日数*

*同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現時期を集計

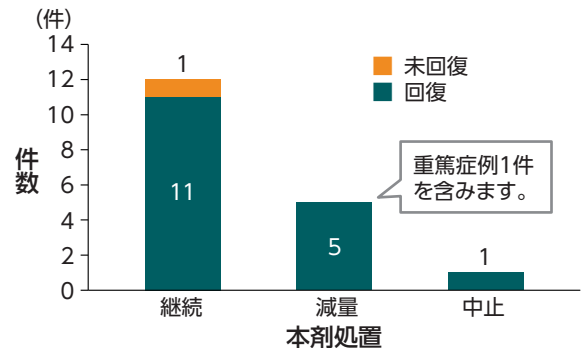
【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤処置と転帰*

*同一症例で複数回発現した場合は、各事象の処置・転帰を集計

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤の中止又は減量*に至った下痢に関連する副作用の一覧

*休薬後に減量して投与再開された症例を含む

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】

	患者情報		副作用情報									
	性別	年齢	副作用の種類 ^{a)}	発現時投与量	重篤性	重症度	グレード ^{b)}	本剤処置	転帰	発現までの日数 ^{c)}	回復までの日数 ^{d)}	再発の有無 ^{e)}
①	女性	50代	下痢	100mg 1日2回	重篤	高度	3	減量	回復	19	8	有
②	女性	30代	下痢	150mg 1日2回	非重篤	軽度	1	中止	回復	32	9	無
③	女性	60代	下痢	100mg 1日2回	非重篤	中等度	3	減量	回復	78	42	有
④	女性	50代	下痢	100mg 1日2回	非重篤	軽度	1	減量	回復	114	161	無
⑤	女性	50代	下痢	100mg 1日2回	非重篤	中等度	2	減量	回復	29	3	有
			下痢	100mg 1日2回	非重篤	中等度	2	減量	回復	39	12	無

a) MedDRA/J ver23.0

c) 発現日-初回投与日+1 e) 再発時の投与量→①100mg 1日1回 ③150mg 1日1回 ⑤100mg 1日2回

b) グレードはCTCAE ver5.0による

d) 回復日-発現日+1

注意すべき副作用とその対策

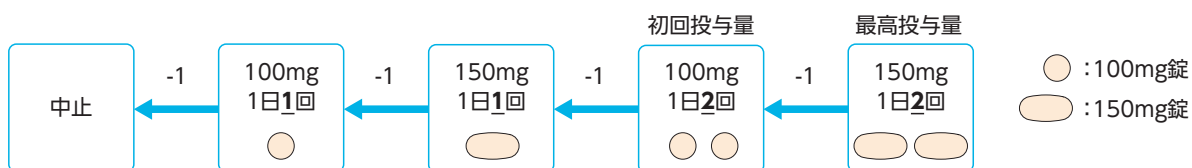
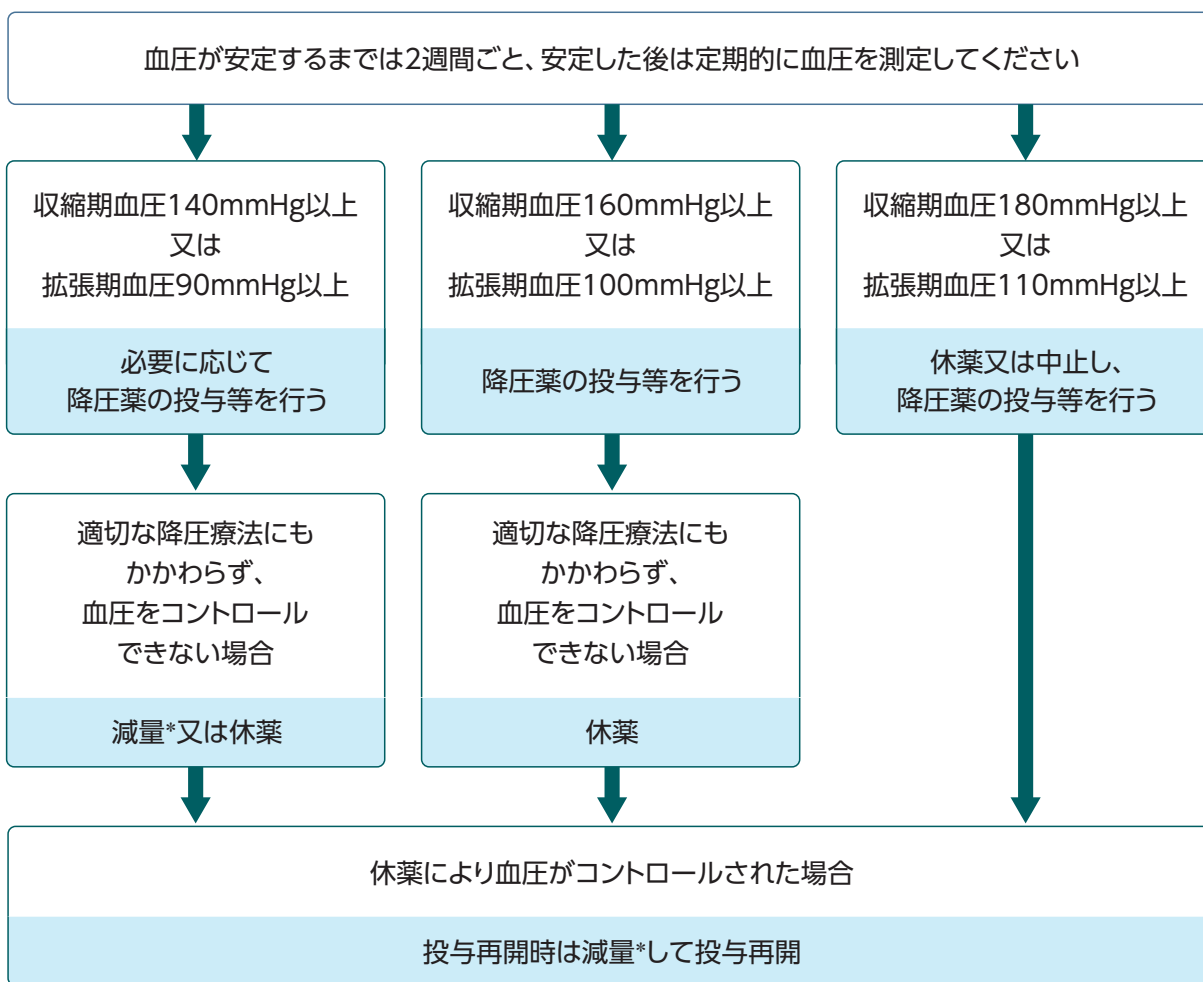
2 高血圧

- ・本剤の投与により、高血圧、血圧上昇があらわれることがあります。
- ・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ています。
- ・臨床試験で発現した高血圧の大部分は、本剤の休薬、減量又はその他の処置により管理可能でしたが、本剤の中止に至った例も認められています。

● 対処方法

- ・必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行ってください。
- ・本剤の用量調節については、下図を目安にしてください。

高血圧発現時の用量調節基準



*上図を参考に1段階ずつ減量してください。

● 発現状況

【国内及び海外第Ⅲ相臨床試験】

副作用の種類 ^{a)}	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)		タバリス投与期 ^{b)}			プラセボ対照期 ^{c)}		タバリス投与期 ^{d)}		
	タバリス群 22例 例数(%)	プラセボ群 12例 例数(%)	タバリス 33例			タバリス群 102例 例数(%)	プラセボ群 48例 例数(%)	タバリス 146例		
		全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)	
高血圧関連事象	7(31.8)	1(8.3)	11(33.3)	0	11(33.3)	22(21.6)	2(4.2)	28(19.2)	1(0.7)	27(18.5)
高血圧	6(27.3)	1(8.3)	9(27.3)	0	9(27.3)	16(15.7)	2(4.2)	21(14.4)	0	21(14.4)
血圧上昇	1(4.5)	0	2(6.1)	0	2(6.1)	4(3.9)	0	5(3.4)	0	5(3.4)
コントロール不良の血圧	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
収縮期血圧上昇	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	0	1(0.7)
高血圧クリーゼ	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	1(0.7)	0

a) 国内：MedDRA/J ver23.0 海外：MedDRA/J ver18.1

b) 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

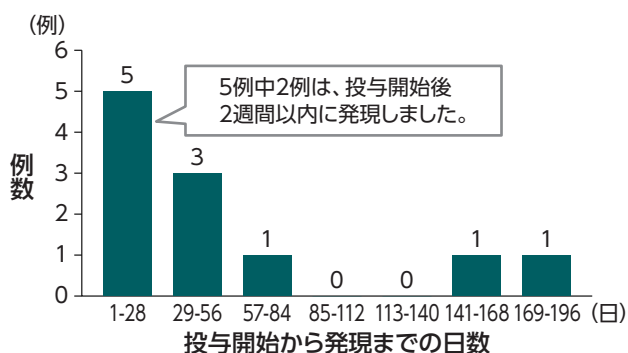
c) プラセボ対照試験(C788-047試験、C788-048試験)の併合解析

d) 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

● 発現までの日数*

*同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現時期を集計

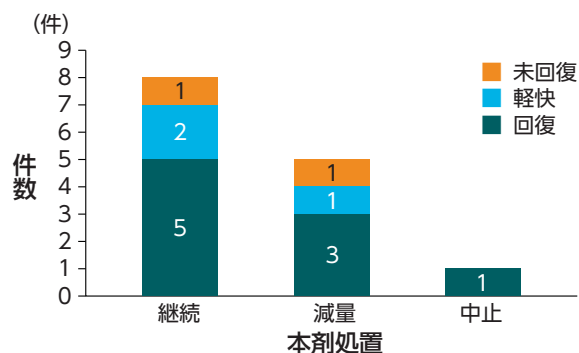
【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤処置と転帰*

*同一症例で複数回発現した場合は、各事象の処置・転帰を集計

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤の中止又は減量*に至った高血圧に関連する副作用の一覧

*休薬後に減量して投与再開された症例を含む

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】

	患者情報		副作用情報								
	性別	年齢	副作用の種類 ^{a)}	発現時投与量	重篤性	重症度	本剤処置	転帰	発現までの日数 ^{b)}	回復までの日数 ^{c)}	再発の有無 ^{d)}
①	女性	30代	高血圧	150mg 1日2回	非重篤	軽度	中止	回復	38	20	無
②	女性	70代	高血圧	100mg 1日2回	非重篤	中等度	減量	回復	4	12	無
③	女性	60代	高血圧	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	軽快	15	-	無
④	女性	50代	高血圧	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	15	43	無
⑤	女性	70代	血圧上昇	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	29	15	有
⑥	男性	50代	血圧上昇	150mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	未回復	182	-	無

a) MedDRA/J ver23.0

b) 発現日-初回投与日+1

c) 回復日-発現日+1

d) 再発時の投与量→⑤150mg 1日2回

注意すべき副作用とその対策

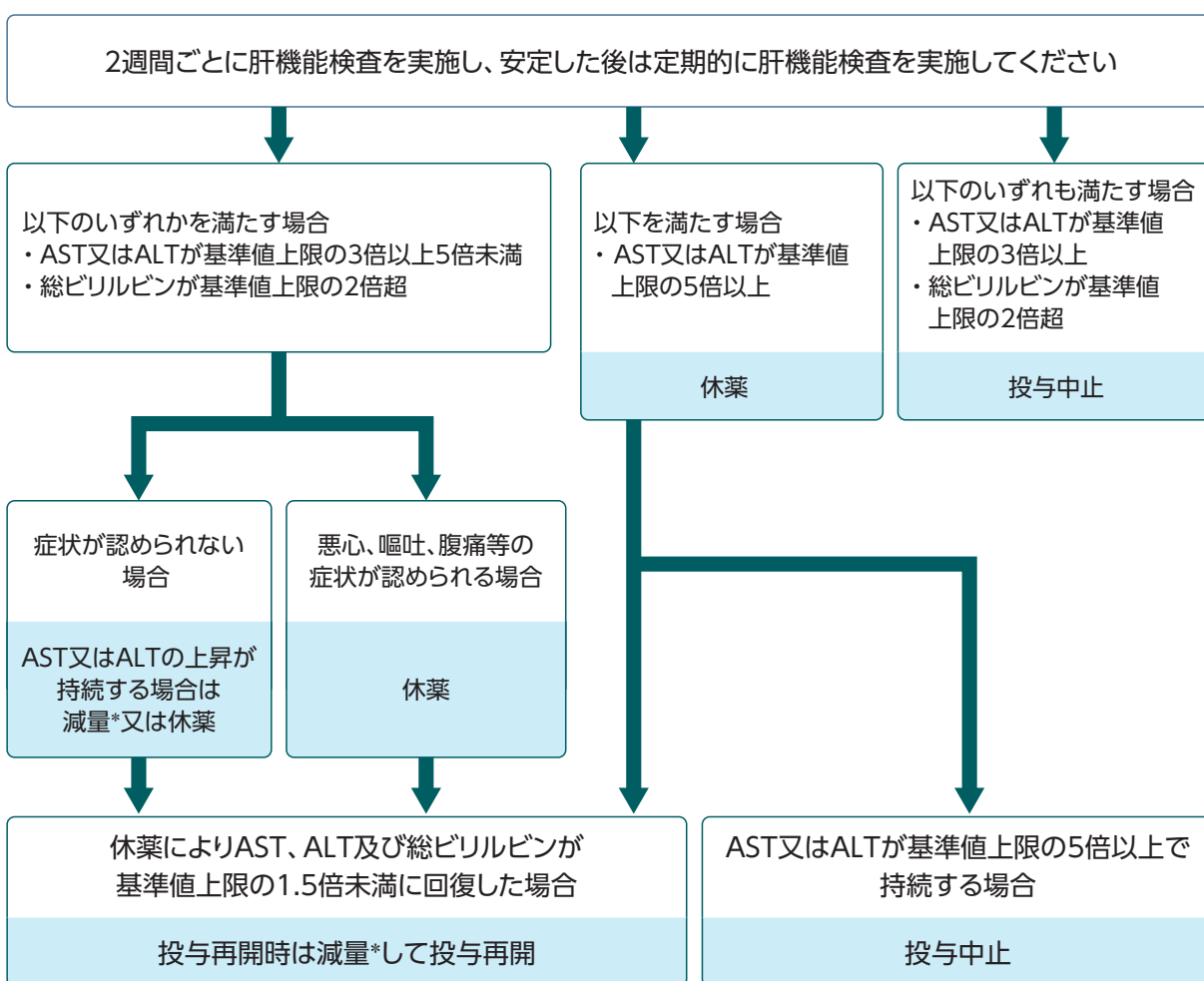
3 肝機能障害

- ・本剤の投与により、肝機能障害、肝機能検査値異常があらわれることがあります。
- ・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ています。
- ・臨床試験で発現した肝機能障害の大部分は、本剤の休薬、減量又はその他の処置により管理可能でしたが、本剤の中止に至った例も認められています。

● 対処方法

- ・下図を目安に本剤を休薬するなど、適切な処置を行ってください。

肝機能障害発現時の用量調節基準



*上図を参考に1段階ずつ減量してください。

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)ビリルビン単独の上昇が認められることがあります。

● 発現状況

【国内及び海外第Ⅲ相臨床試験】

副作用の種類 ^{a)}	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)		タバリス投与期 ^{b)}			プラセボ対照期 ^{c)}		タバリス投与期 ^{d)}		
	タバリス群 22例 例数(%)	プラセボ群 12例 例数(%)	タバリス 33例			タバリス群 102例 例数(%)	プラセボ群 48例 例数(%)	タバリス 146例		
			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)
肝機能障害関連事象	6(27.3)	0	10(30.3)	0	10(30.3)	12(11.8)	0	21(14.4)	1(0.7)	20(13.7)
肝機能検査値上昇	1(4.5)	0	3(9.1)	0	3(9.1)	0	0	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)	0	2(6.1)	10(9.8)	0	13(8.9)	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)	0	2(6.1)	7(6.9)	0	8(5.5)	0	8(5.5)
肝機能異常	2(9.1)	0	2(6.1)	0	2(6.1)	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	0	0	1(3.0)	0	1(3.0)	2(2.0)	0	3(2.1)	0	3(2.1)
肝酵素上昇	1(4.5)	0	1(3.0)	0	1(3.0)	0	0	3(2.1)	0	3(2.1)
肝機能検査異常	1(4.5)	0	1(3.0)	0	1(3.0)	1(1.0)	0	2(1.4)	0	2(1.4)
高ビリルビン血症	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0

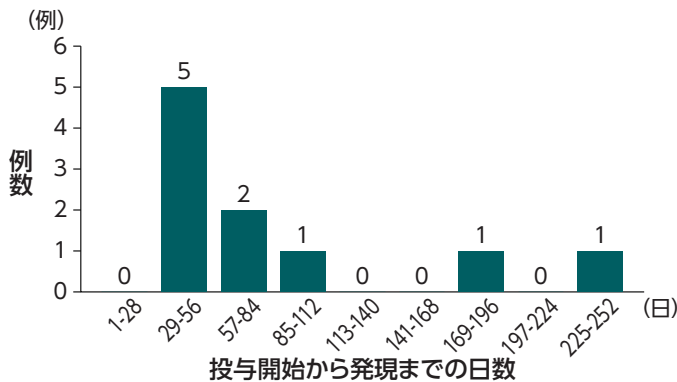
a) 国内: MedDRA/J ver23.0 海外: MedDRA/J ver18.1
b) 第I期本剤群22例+第I期プラセボ群で第II期に移行した11例

c) プラセボ対照試験(C788-047試験、C788-048試験)の併合解析
d) 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

● 発現までの日数*

*同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現時点を集計

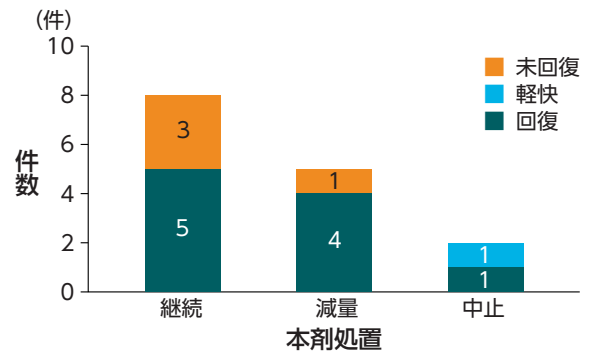
【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤処置と転帰*

*同一症例で複数回発現した場合は、各事象の処置・転帰を集計

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤の中止又は減量*に至った肝機能障害に関連する副作用の一覧

*休業後に減量して投与再開された症例を含む

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】

	患者情報		副作用情報								
	性別	年齢	副作用の種類 ^{a)}	発現時投与量	重篤性	重症度	本剤処置	転帰	発現までの日数 ^{b)}	回復までの日数 ^{c)}	再発の有無 ^{d)}
①	男性	70代	肝機能異常	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	29	22	有
			肝機能異常	100mg 1日2回	非重篤	軽度	中止	回復	99	43	無
②	女性	50代	肝機能異常	100mg 1日2回	非重篤	中等度	中止	軽快	43	-	無
③	女性	50代	肝機能検査異常	150mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	71	29	無
④	女性	70代	肝機能検査値上昇	150mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	未回復	43	-	-
⑤	女性	40代	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	29	61	有
			アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	29	61	有

a) MedDRA/J ver23.0
b) 発現日-初回投与日+1

c) 回復日-発現日+1
d) 再発時の投与量→①100mg 1日2回 ⑤100mg 1日2回

注意すべき副作用とその対策

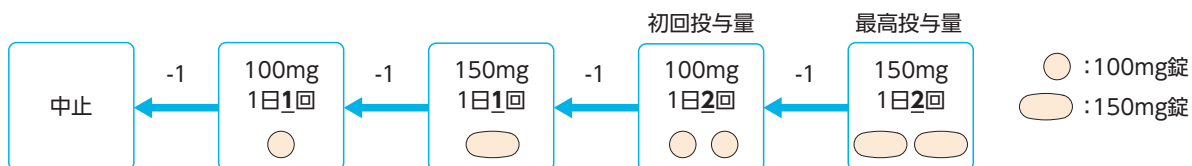
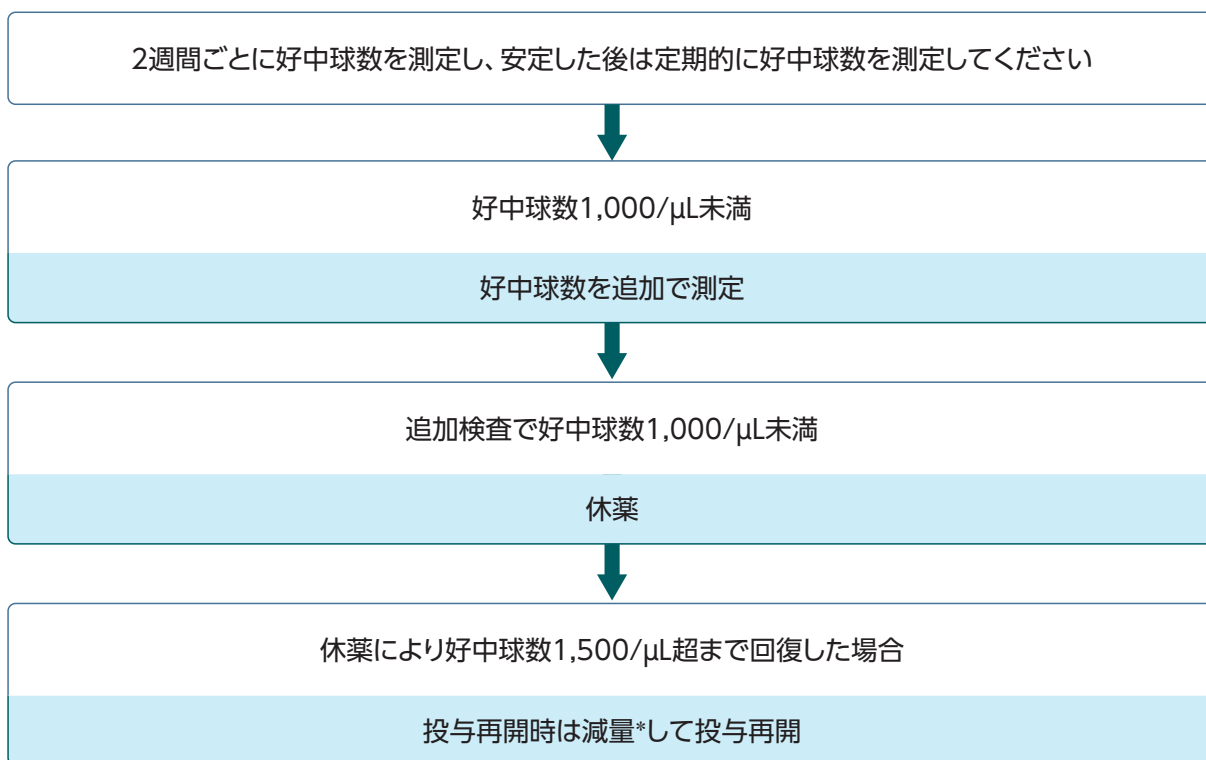
4 好中球減少

- ・本剤の投与により、好中球減少があらわれることがあります。
- ・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ています。
- ・臨床試験で発現した好中球減少の大部分は、本剤の休薬、減量又はその他の処置により管理可能でしたが、本剤の中止に至った例も認められています。

● 対処方法

- ・下図を目安に本剤を休薬するなど、適切な処置を行ってください。
- ・感染症の発現に注意してください。感染徴候が認められた場合は「5.感染症」の項も参照してください。

好中球減少発現時の用量調節基準



*上図を参考に1段階ずつ減量してください。

● 発現状況

【国内及び海外第Ⅲ相臨床試験】

副作用の種類 ^{a)}	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)		タバリス投与期 ^{b)}			プラセボ対照期 ^{c)}		タバリス投与期 ^{d)}		
	タバリス群 22例 例数(%)	プラセボ群 12例 例数(%)	タバリス 33例			タバリス群 102例 例数(%)	プラセボ群 48例 例数(%)	タバリス 146例		
			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)
好中球減少関連事象	3(13.6)	0	4(12.1)	0	4(12.1)	6(5.9)	0	7(4.8)	1(0.7)	6(4.1)
好中球数減少	3(13.6)	0	3(9.1)	0	3(9.1)	2(2.0)	0	2(1.4)	0	2(1.4)
好中球減少症	0	0	1(3.0)	0	1(3.0)	4(3.9)	0	5(3.4)	0	5(3.4)
発熱性好中球減少症	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	1(0.7)	0

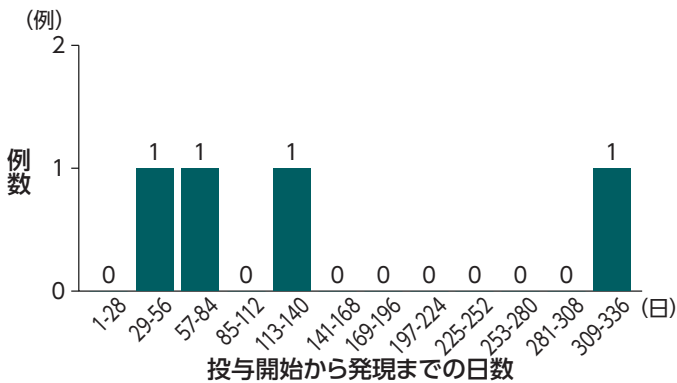
a) 国内: MedDRA/J ver23.0 海外: MedDRA/J ver18.1
b) 第I期本剤群22例+第I期プラセボ群で第II期に移行した11例

c) プラセボ対照試験(C788-047試験, C788-048試験)の併合解析
d) 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

● 発現までの日数*

*同一症例で複数回発現した場合は、初発の発現時期を集計

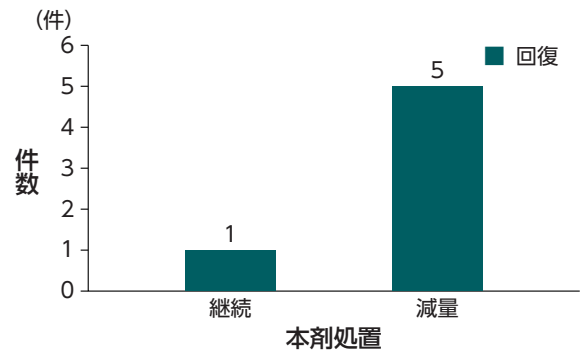
【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤処置と転帰*

*同一症例で複数回発現した場合は、各事象の処置・転帰を集計

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】



● 本剤の中止又は減量*に至った好中球減少に関連する副作用の一覧

*休業後に減量して投与再開された症例を含む

【国内第Ⅲ相臨床試験 タバリス投与期】

	患者情報		副作用情報									
	性別	年齢	副作用の種類 ^{a)}	発現時投与量	重篤性	重症度	本剤処置	転帰	発現までの日数 ^{b)}	回復までの日数 ^{c)}	再発の有無 ^{d)}	
①	女性	60代	好中球減少症	150mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	310	71	有	
			好中球減少症	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	513	50	無	
②	男性	60代	好中球数減少	150mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	128	14	無	
③	男性	80代	好中球数減少	150mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	58	21	有	
			好中球数減少	100mg 1日2回	非重篤	軽度	減量	回復	141	29	無	

a) MedDRA/J ver23.0
b) 発現日-初回投与日+1

c) 回復日-発現日+1
d) 再発時の投与量→①100mg 1日2回 ③100mg 1日2回

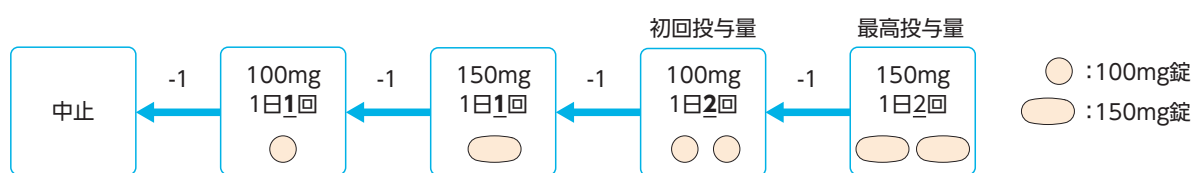
注意すべき副作用とその対策

5 感染症

- ・本剤の投与により、感染症があらわれることがあります。
- ・国内第Ⅲ相臨床試験では感染症の副作用は認められませんでした。海外第Ⅲ相臨床試験においては感染症の副作用が8.2%認められ、重篤な肺炎等も報告されました。

● 対処方法

- ・患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与や、本剤の減量*又は休薬など、適切な処置を行ってください。
- ・定期的に血液検査を実施し、感染症の増悪に注意してください。



*上図を参考に1段階ずつ減量してください。

● 発現状況

【国内及び海外第Ⅲ相臨床試験】

副作用の種類 ^{a)}	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)		タバリス投与期 ^{b)}			プラセボ対照期 ^{c)}		タバリス投与期 ^{d)}		
	タバリス群 22例 例数(%)	プラセボ群 12例 例数(%)	タバリス 33例			タバリス群 102例 例数(%)	プラセボ群 48例 例数(%)	タバリス 146例		
		全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)			全体 例数(%)	重篤 例数(%)	非重篤 例数(%)	
感染症関連事象	0	0	0	0	0	4(3.9)	0	12(8.2)	4(2.7)	8(5.5)
肺炎	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	2(1.4)	1(0.7)	0
細菌尿	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	0	1(0.7)
インフルエンザ様疾患	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	0	1(0.7)
口腔カンジダ症	0	0	0	0	0	1(1.0)	0	1(0.7)	0	1(0.7)
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
硬結性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0
带状疱疹	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
処置後感染	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	0	1(0.7)
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0
上気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1(0.7)	1(0.7)	0

a) 国内: MedDRA/J ver23.0 海外: MedDRA/J ver18.1
b) 第I期本剤群22例+第I期プラセボ群で第II期に移した11例

c) プラセボ対照試験(C788-047試験, C788-048試験)の併合解析
d) 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

国内第Ⅲ相臨床試験(R788-1301試験)

試験概要

【目的】

日本人の慢性特発性血小板減少性紫斑病(ITP)患者を対象に、タバリス100～150mg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。

【試験デザイン】

多施設共同、プラセボ対照、無作為化、二重盲検、並行群間(第Ⅰ期)／非盲検(第Ⅱ及びⅢ期)、第Ⅲ相試験

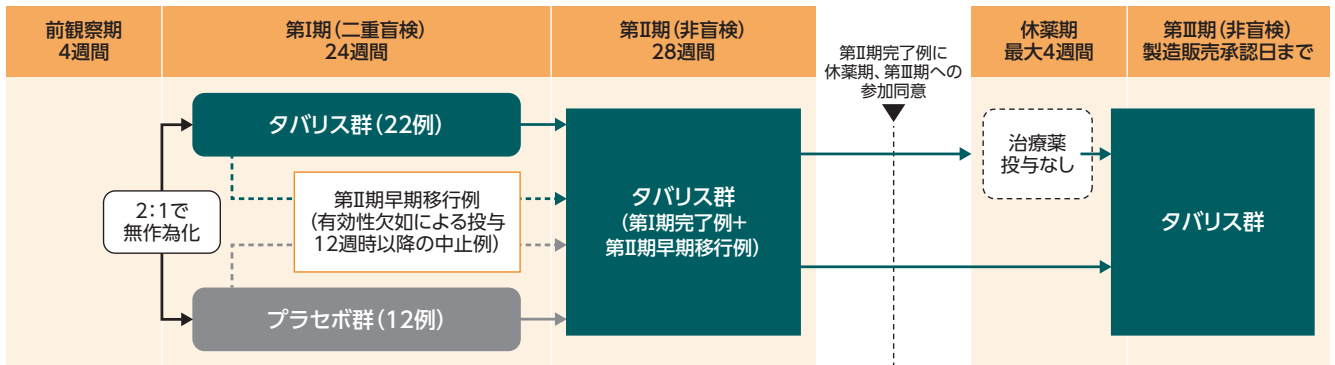
【対象】

慢性ITP患者34例[第Ⅰ期：タバリス群22例及びプラセボ群12例、第Ⅱ期：30例](データカットオフ日：2022年5月25日)

【主な選択基準】

- ・同意取得時の6ヵ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
- ・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

【試験スケジュール】



【評価項目】

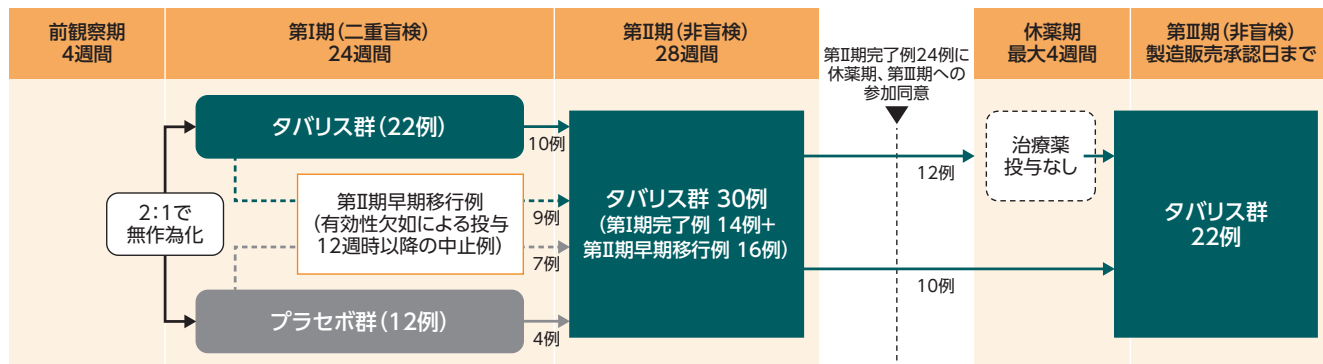
- 主要評価項目：第Ⅰ期におけるStable platelet responseの達成割合
Stable platelet responseは、投与14～24週までの6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/ μ L以上と定義し、達成した患者をレスポンドーとした。
- 副次評価項目
 - ・第Ⅰ期におけるOverall response(投与2～12週までの6回の測定のうち、1回以上で血小板数が50,000/ μ L以上と定義)の達成割合
 - ・長期投与期の血小板数の達成割合
 - ・長期投与期の治療ラインごとの血小板数の奏効率 等
- 安全性評価項目：有害事象、試験薬との関連性及び副作用の発現状況 等

【主な解析計画】

- 解析対象集団：有効性解析対象集団は、無作為割り付けされ、GCP違反、未投薬、第Ⅰ期移行前中止、不適格の一部の患者及び主要評価項目が得られていない患者を除外した最大の解析対象集団(FAS)とした。
安全性評価は、第Ⅰ期の「プラセボ対照期」、第Ⅰ期でタバリス群に割り付けられた患者を対象に第Ⅱ期のデータも含めて評価した「タバリス長期投与時」、並びに第Ⅰ期又は第Ⅱ期のいずれかでタバリスを投与した患者の第Ⅲ期までのタバリスの全投与期間を評価した「タバリス投与期」を対象とした。
- 主要評価項目：Stable platelet responseを達成した患者(レスポンドー)の割合とその群間差について、それぞれ正確な両側95%信頼区間(CI)を算出(それぞれClopper-Pearson法及びChan and Zhang法)し、Fisher's Exact検定を用いてタバリス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10～24週時までにレスキュー薬を使用した患者はノンレスポンドーとし、それ以外の患者の欠測は、投与24週時までLast Observation Carried Forward(LOCF)を用いてデータを補完した。
- 副次評価項目：
 - Overall responseの達成割合：達成例数及び割合とその両側95%信頼区間を示す。第Ⅰ期の評価では、達成割合の群間差とその両側95%信頼区間を示す。
 - 長期投与期の血小板数の達成割合：投与52週時の達成例数及び割合とその両側95%信頼区間を示す。
 - 長期投与期の治療ラインごとの血小板数の奏効率：タバリス投与開始後、第Ⅱ期の投与52週までの評価時点において、一度でも血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の例数及び割合を示す。また、治療ラインごとに部分集団解析を実施する。
- 安全性評価項目は、副作用及び特に注目すべき有害事象*、有害事象の発現状況を解析した。
*出血関連有害事象、胃腸障害、感染症、高血圧、好中球減少症、肝機能障害、血栓症・塞栓症・血栓塞栓症

試験結果

患者の内訳



患者背景

項目	プラセボ群 12例	タパリス群 22例	合計 34例
性別：男性/女性、例数(%)	4(33)/8(67)	4(18)/18(82)	8(24)/26(76)
年齢(歳)、中央値[範囲]	64[31, 76]	61[25, 81]	63[25, 81]
体重(kg)、中央値[範囲]	62.4[40.1, 116.6]	56.3[41.2, 77.1]	60.6[40.1, 116.6]
ベースライン血小板数(μL)、中央値[範囲]	18,000[1,000, 27,000]	19,000[3,000, 28,000]	18,000[1,000, 28,000]
ITP罹病期間(年)、中央値[範囲]	12[1, 38]	12[1, 41]	12[1, 41]
脾摘の実施歴、例数(%)	2(17)	5(23)	7(21)
治療ライン数、例数(%)			
セカンドライン	4(33)	10(46)	14(41)
サードライン以降	8(67)	12(55)	20(59)
ITP前治療の種類、中央値[範囲]	3[1, 10]	2[1, 7]	2[1, 10]
ITP前治療の内訳、例数(%) ^{a)}			
副腎皮質ステロイド	12(100)	21(96)	33(97)
リツキシマブ	4(33)	1(5)	5(15)
TPO受容体作動薬	7(58)	11(50)	18(53)
静注免疫グロブリン	4(33)	8(36)	12(35)
免疫抑制剤	1(8)	3(14)	4(12)
その他	3(25)	2(9)	5(15)

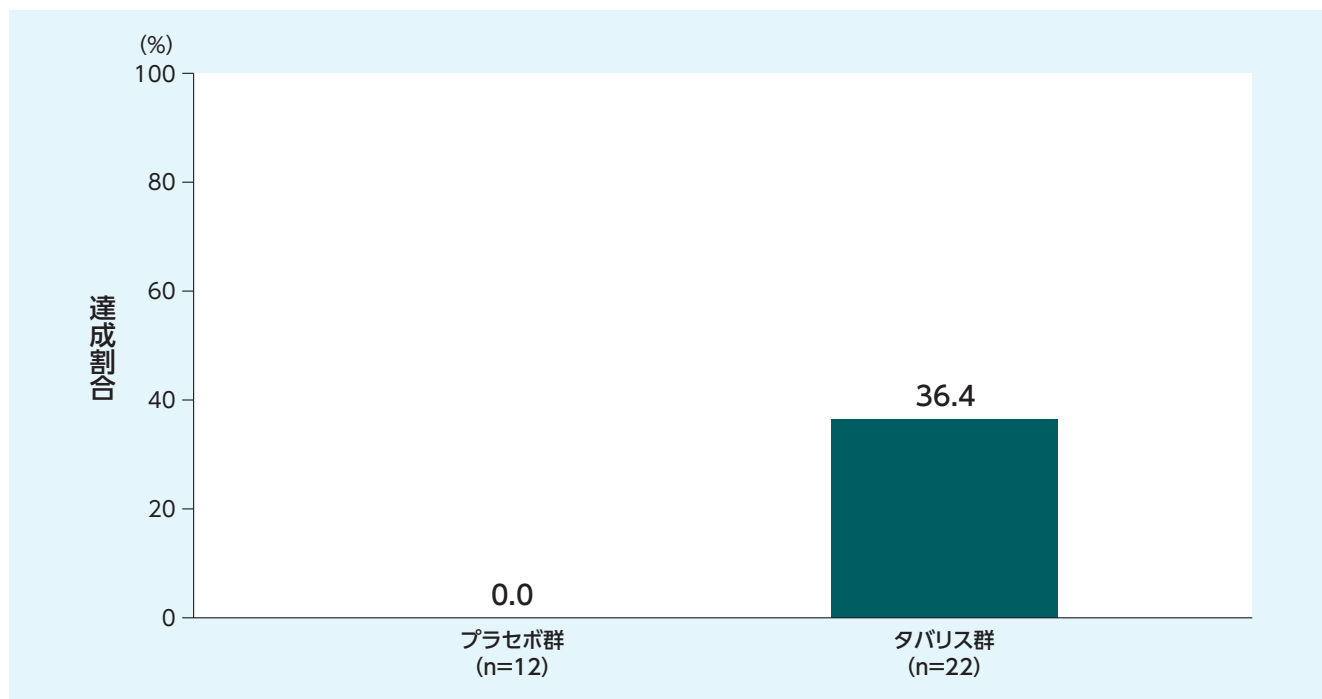
a) 一部の患者は2種類以上のITP治療薬を使用した(全例に治療歴あり)。

有効性の概要

【第I期(プラセボ対照期)】

Stable platelet responseの達成割合(主要評価項目)

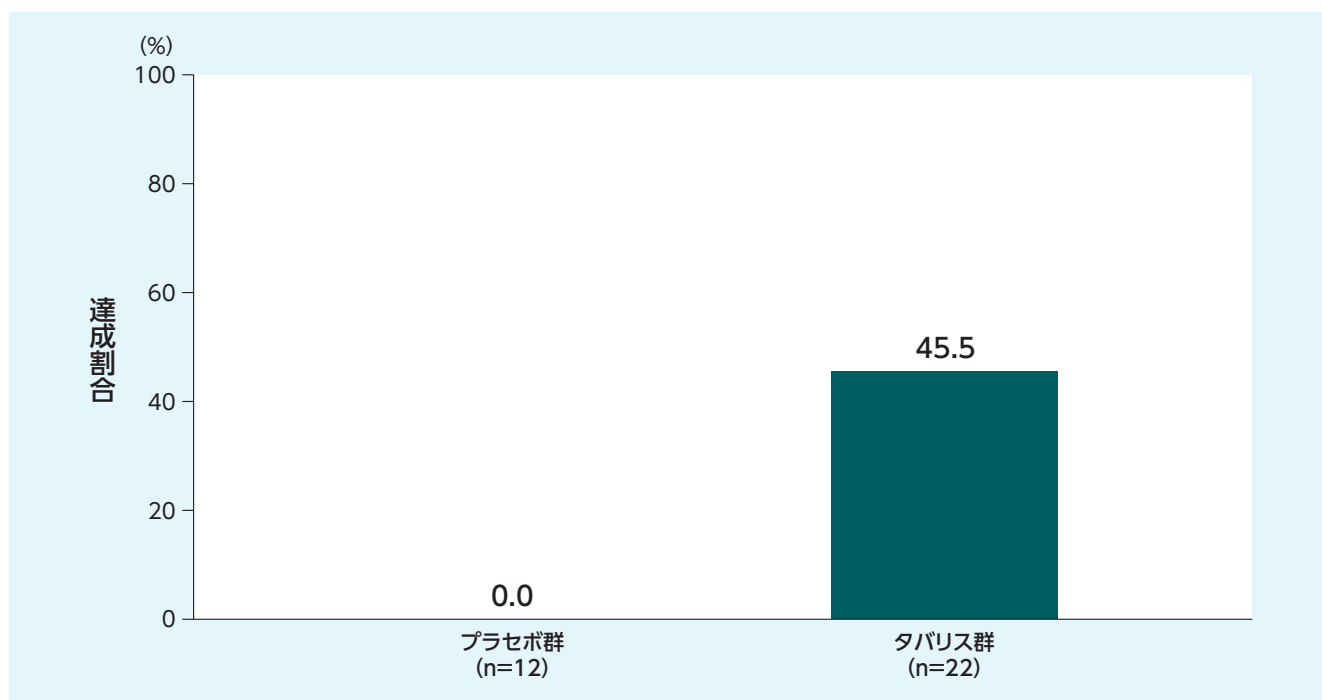
Stable platelet responseの達成割合は、タバリス群36.4%(8/22例)、プラセボ群0.0%(0/12例)であり、プラセボ群と比較してタバリス群で高い達成割合を示しました。



Stable platelet response : 投与14~24週の6回の来院のうち4回以上で血小板数が50,000/ μ L以上と定義

Overall responseの達成割合(副次評価項目)

Overall responseの達成割合は、タバリス群45.5%(10/22例)、プラセボ群0.0%(0/12例)でした。



Overall response : 投与2~12週の6回の測定のうち、1回以上で血小板数が50,000/ μ L以上と定義

【タバリス長期投与時^{※1}】

投与52週時における血小板数50,000/ μ Lの達成割合(副次評価項目)

第I期にタバリスを投与された22例のうち、投与52週時に血小板数が50,000/ μ L以上の患者の割合は、31.8%(7/22例)でした。

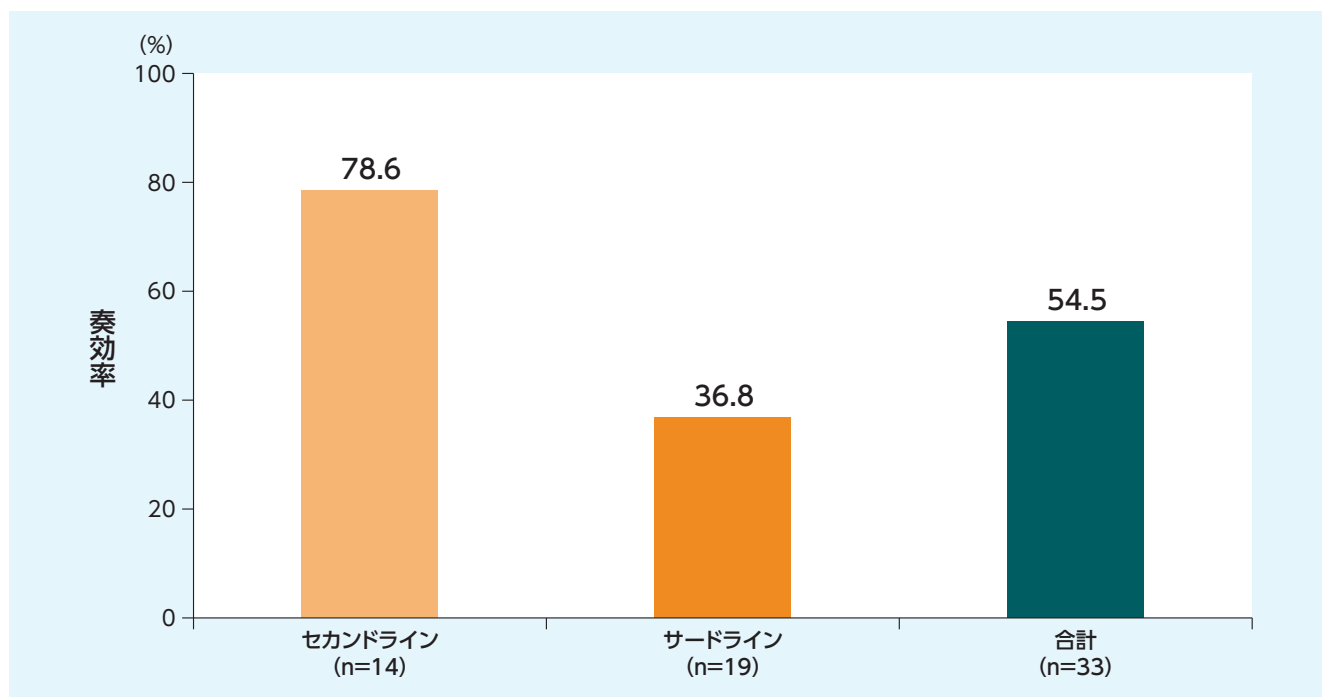
※1:「第I期でタバリスを投与された22例」が対象

【タバリス投与期^{※2}】

治療ラインごとの血小板数の奏効率(副次評価項目のサブグループ解析)

本試験でタバリスが投与された患者33例における奏効率[投与52週時(第II期)までに一度でも血小板数50,000/ μ L以上を達成した患者の割合]は、セカンドラインとしてタバリスを使用した患者では78.6%(11/14例)、サードライン以降にタバリスを使用した患者では36.8%(7/19例)、合計で54.5%(18/33例)でした。

※2:「第I期でタバリスを投与された22例」及び「第I期でプラセボ、第II期でタバリスを投与された11例」が対象



安全性の概要

【タバリス長期投与時^{*1}】

タバリス長期投与時における副作用の発現は22例中17例(77.3%)でした。主な副作用は、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)、肝機能異常9.1%(2/22例)でした。

※1：「第1期でタバリスを投与された22例」が対象

【タバリス投与期^{*2}】

タバリス投与期における副作用の発現は33例中24例(72.7%)であり、主な副作用は、下痢30.3%(10/33例)、高血圧27.3%(9/33例)、肝機能異常6.1%(2/33例)、好中球数減少9.1%(3/33例)でした。

※2：「第1期でタバリスを投与された22例」及び「第1期でプラセボ、第2期でタバリスを投与された11例」が対象

投与期間

タバリス投与期間(タバリス投与期 33例)						
中央値 (日)	<4週 例数(%)	≥4週, <8週 例数(%)	≥8週, <12週 例数(%)	≥12週, <24週 例数(%)	≥24週, <52週 例数(%)	≥52週 例数(%)
365	0(0.0)	1(3.0)	1(3.0)	3(9.1)	11(33.3)	17(51.5)

副作用一覧

副作用の種類 ^{a)}	タバリス投与期 33例
	例数(%)
副作用発現例数	24(72.7)
胃腸障害	11(33.3)
下痢	10(30.3)
悪心	1(3.0)
腹部不快感	1(3.0)
口腔内出血	1(3.0)
口内炎	1(3.0)
臨床検査	12(36.4)
好中球数減少	3(9.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(6.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(6.1)
血圧上昇	2(6.1)
肝酵素上昇	1(3.0)
肝機能検査異常	1(3.0)
肝機能検査値上昇	3(9.1)
リンパ球数増加	1(3.0)
白血球数減少	1(3.0)
血中ビリルビン増加	1(3.0)

副作用の種類 ^{a)}	タバリス投与期 33例
	例数(%)
血管障害	9(27.3)
高血圧	9(27.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1(3.0)
末梢性浮腫	1(3.0)
皮膚および皮下組織障害	1(3.0)
紫斑	1(3.0)
血液およびリンパ系障害	2(6.1)
好中球減少症	1(3.0)
白血球減少症	1(3.0)
血小板減少症	1(3.0)
代謝および栄養障害	1(3.0)
低アルブミン血症	1(3.0)
低蛋白血症	1(3.0)
肝胆道系障害	2(6.1)
肝機能異常	2(6.1)

a) MedDRA/J ver23.0

発現時期別の副作用発現状況

副作用の種類 ^{a)}	≤12週 33例	>12週, ≤24週 31例	>24週, ≤36週 26例	>36週, ≤48週 23例	>48週, ≤72週 18例	>72週 7例
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
全事象	19(57.6)	10(32.3)	3(11.5)	2(8.7)	1(5.6)	1(14.3)
下痢関連事象	9(27.3)	3(9.7)	0	0	1(5.6)	0
下痢	9(27.3)	3(9.7)	0	0	1(5.6)	0
高血圧関連事象	9(27.3)	1(3.2)	2(7.7)	0	0	0
高血圧	8(24.2)	1(3.2)	1(3.8)	0	0	0
血圧上昇	1(3.0)	0	1(3.8)	0	0	0
肝機能障害関連事象	8(24.2)	2(6.5)	2(7.7)	0	0	0
肝機能検査値上昇	2(6.1)	0	1(3.8)	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(6.1)	1(3.2)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(6.1)	1(3.2)	0	0	0	0
肝機能異常	2(6.1)	1(3.2)	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1(3.0)	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	1(3.8)	0	0	0
肝機能検査異常	1(3.0)	0	0	0	0	0
好中球減少関連事象	2(6.1)	2(6.5)	0	1(4.3)	0	1(14.3)
好中球数減少	2(6.1)	2(6.5)	0	0	0	0
好中球減少症	0	0	0	1(4.3)	0	1(14.3)
感染症関連事象	0	0	0	0	0	0

a) MedDRA/J ver23.0

海外第Ⅲ相検証試験 (C788-047試験、C788-048試験及び併合解析) [海外データ]

試験概要

【目的】

持続性／慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象として、タバリスの有効性及び安全性を評価する (2つの海外第Ⅲ相臨床試験の成績を併合した解析も検討する)。

【試験デザイン】

多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、第Ⅲ相試験 (北米、欧州、オーストラリア)

【対象】

持続性／慢性ITP患者150例 (C788-047試験76例、C788-048試験74例)

【主な選択基準】

- ・ 3ヵ月以上前にITPと診断された患者
- ・ 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 (トロンボポエチン (ロミプロスチム、エルトロンボパグ)、副腎皮質ステロイド、静注免疫グロブリン製剤等) を受けた患者 等

【試験スケジュール】



【評価項目】

- **主要評価項目:** Stable platelet responseの達成割合
Stable platelet responseは、投与14~24週までの6回の来院のうち、4回以上で血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上と定義し、達成した患者をレスポンドーとした。
- **安全性評価項目:** 有害事象、治験薬との関連性 等

【解析計画】

- 有効性解析の主要集団は、Intent-to-Treat (ITT) 集団 (無作為割り付けられた全患者) とし、無作為割り付けに従って解析した。安全性解析対象集団には、無作為割り付けされ治験薬の投与を受けたすべての被験者を含め、実際に受けた治療に従って解析した。すべての安全性解析は安全性解析対象集団を対象に実施した。なお、C788-048試験でプラセボ群に割り付けられた1例にタバリスが2週時に投与されたため、この1例をタバリス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、タバリス群とプラセボ群の解析対象集団が1例異なる。
- 主要評価項目は、Stable platelet responseを達成した患者 (レスポンドー) 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検定を用いてタバリス群のプラセボ群に対する優越性を評価した。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24週時以前に投与中止した患者、及び投与10週時以降にレスキュー治療を受けた患者は、ノンレスポンドーとして扱った。欠測によりレスポンドー又はノンレスポンドーを判定できない患者の血小板数は、主解析ではLast observation carried forward (LOCF) を用いて補完した。
- C788-047試験及びC788-048試験の併合解析を有効性評価項目及び安全性評価項目を対象に行った。
- 安全性評価項目は、副作用及び有害事象の発現状況を解析した。

試験結果

患者背景

項目	C788-047試験		C788-048試験		併合解析	
	プラセボ群 25例	タバリス群 51例	プラセボ群 24例	タバリス群 50例	プラセボ群 49例	タバリス群 101例
年齢(歳)、 中央値[範囲]	57 [26, 77]	57 [20, 88]	50 [20, 78]	50 [21, 82]	53 [20, 78]	54 [20, 88]
性別：女性、例数(%)	17(68)	30(59)	13(54)	31(62)	30(61)	61(60)
地域、例数(%)						
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)、 中央値[範囲]	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≥3年、 例数(%)	17(68)	38(75)	18(75)	38(76)	35(71)	76(75)
ITP前治療の種類、 中央値[範囲]	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、例数(%)						
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 (ジアフェニルスルホン ^{a)})	3(12)	10(20)	0	0	3(6)	10(10)
ベースライン 血小板数(/uL)、 平均値[範囲]	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]

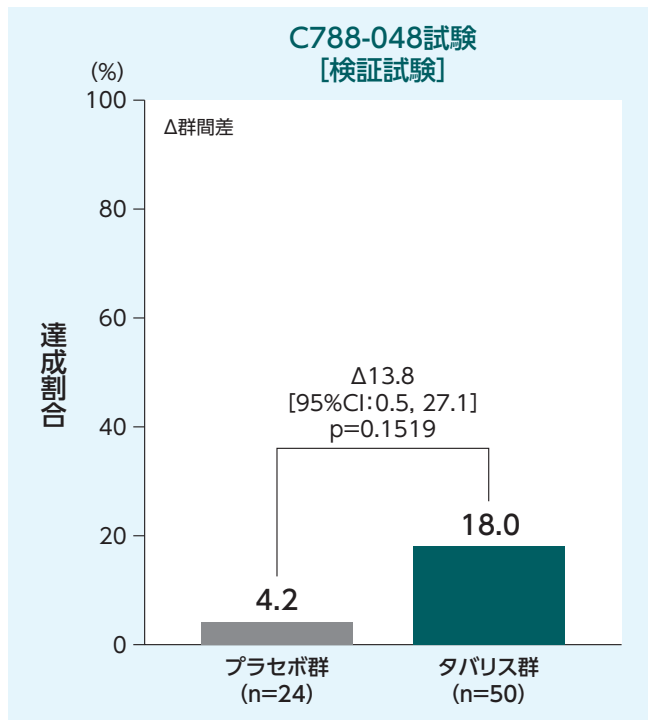
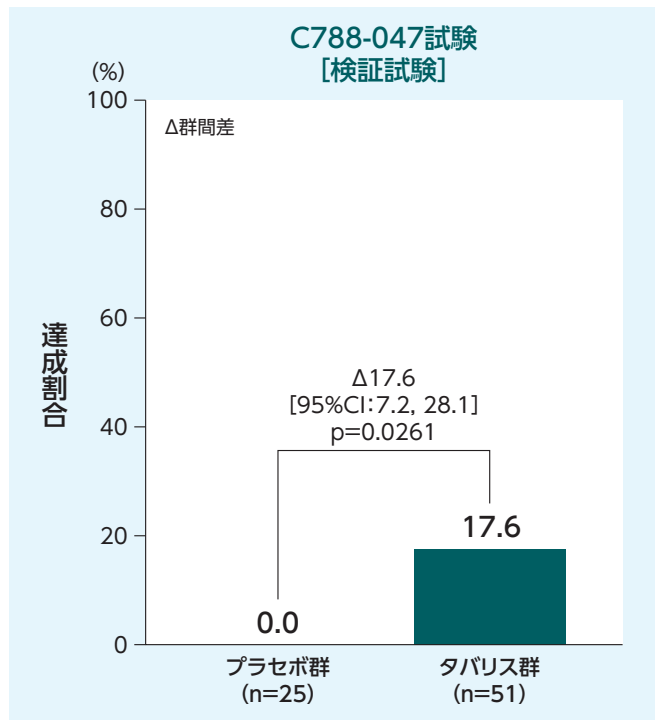
a) ジアフェニルスルホンの本邦における適応症はハンセン病である。

有効性の概要

Stable platelet responseの達成割合(主要評価項目)

Stable platelet responseの達成割合は、C788-047試験でプラセボ群0.0%(0/25例)、タバリス群17.6%(9/51例)であり、プラセボ群と比較してタバリス群で優越性($p=0.0261$: Fisher's Exact検定)が検証されました。

C788-048試験においてはプラセボ群4.2%(1/24例)、タバリス群18.0%(9/50例)であり、プラセボ群と比較してタバリス群で優越性($p=0.1519$: Fisher's Exact検定)が検証されませんでした。



p値: Fisher's Exact検定

C788-048試験において、タバリス群に割り付けられた患者1例は、5回連続で血小板数が $50,000/\mu\text{L}$ を超え、投与16週時にピークとなったが、転居のため脱落した。この患者は、LOCFによる補完でレスポンドーとして扱った。

海外第Ⅲ相継続投与試験 (C788-049試験) [海外データ]

試験概要

【目的】

持続性／慢性特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) 患者を対象として、タバリスの長期安全性を評価し、安定した血小板数の達成・維持に対する長期有効性を確立する。

【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ITP患者123例

【主な選択基準】

先行試験 (P.26参照) において投与24週時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 (150mgを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

【評価項目】

- 有効性：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ヵ月間に1回/月、以降1回/2ヵ月に評価した。
- 主要評価項目
各来院時に測定した血小板数
- 副次評価項目
血小板反応の持続期間
- 安全性：有害事象、治験薬との関連性、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。

【解析計画】

- 解析対象集団：本試験に移行した患者123例を対象とした。
- 主要評価項目：
 - ・ Version 1：先行試験及び/又は本試験でタバリスを投与された患者を対象として、①②の安定した血小板数の達成及び維持を評価した。
 - ・ 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、①②の安定した血小板数の達成及び維持について、患者内におけるタバリスとプラセボを試験間で比較した。
- ① 治験薬投与開始から12週間以内に血小板数50,000/ μ L以上を達成
- 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ヵ月以内に、4週以上間隔を空けた2回の来院で血小板数が50,000/ μ 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/ μ L以上となる来院を含まないこと)
- 副次評価項目：
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。
- 安全性評価項目：
副作用及び有害事象の発現状況を解析した。

試験結果

有効性の概要

本試験に組み入れられ、タバリスを投与した123例を対象に、試験期間中の規定された時点で測定された血小板数について評価しました(データカットオフ日：2020年6月1日)。

各来院時に測定した血小板数(主要評価項目)

Version 1 (先行試験でタバリス投与及び／又は本試験でタバリス投与：123例)

15.4% [95%CI：9.6, 23.1] (19/123例) がタバリス投与開始から12週以内に血小板数 $\geq 50,000/\mu\text{L}$ (血小板反応) 及びSustained stable platelet responseを達成しました。

Version 2 (先行試験でプラセボに組み入れられ、本試験でタバリス投与：44例)

先行試験でプラセボ群に組み入れられ、本試験でタバリスを投与した22.7% (10/44例) が主要評価項目を達成しました。その中には先行試験でプラセボ投与中に先行試験の主要評価項目であるStable platelet responseを達成した1例が含まれました。

血小板反応の持続時間(副次要評価項目)

タバリス投与開始から12週以内に血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 以上を達成した57例における血小板反応の維持期間の推定値の中央値は127.0日 [95%CI：71.0, 483.0] であり、57例のうちその後12ヵ月にわたって血小板反応を維持した著効例19例における血小板反応の持続期間の推定値は1,743日 (57.3ヵ月) 超 [95%CI：算出不能] でした。

安全性の概要

本試験に組み入れられ、タバリスを投与した123例を対象に、副作用の発現状況の評価しました。タバリスの投与期間は、最長5年間又はタバリス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ました(データカットオフ日：2020年6月1日)。

副作用の発現頻度は54.5% (67/123例) でした。主な副作用(発現頻度5%以上)は、下痢24.4% (30/123例)、高血圧10.6% (13/123例) でした。

重篤な副作用は4.9% (6/123例：敗血症、下痢、トランスアミナーゼ上昇、心房細動、硬結性紅斑+結核及び発熱+上気道感染が各1例) に認められました。投与中止に至った副作用は13.0% (16/123例) に認められ、内訳は下痢4.1% (5/123例)、肝酵素上昇及び好中球減少症が各1.6% (2/123例)、トランスアミナーゼ上昇、血中ビリルビン増加、血圧上昇、発疹、血小板数減少、上腹部痛及び腓骨神経麻痺が各0.8% (1/123例) でした。死亡例は4例 (細菌性心内膜炎、敗血症、肺炎、心肺停止が各1例) に認められ、いずれも治験薬との関連性は「おそらく関連なし」でした。

副作用一覧

副作用の種類 ^{a)}	タバリス 123例
	例数(%)
副作用発現例数	67(54.5)
胃腸障害	36(29.3)
下痢	30(24.4)
悪心	3(2.4)
嘔吐	2(1.6)
腹痛	2(1.6)
上腹部痛	3(2.4)
便秘	2(1.6)
消化不良	3(2.4)
腹部膨満	2(1.6)
放屁	2(1.6)
痔出血	1(0.8)
口蓋障害	1(0.8)
感染症および寄生虫症	9(7.3)
上気道感染	1(0.8)
鼻咽頭炎	1(0.8)
下気道感染	1(0.8)
肺炎	1(0.8)
気道感染	1(0.8)
敗血症	1(0.8)
口腔カンジダ症	1(0.8)
処置後感染	1(0.8)
ウイルス性関節炎	1(0.8)
硬結性紅斑	1(0.8)
带状疱疹	1(0.8)
結核	1(0.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5(4.1)
鼻出血	1(0.8)
咳嗽	2(1.6)
鼻漏	2(1.6)
労作性呼吸困難	1(0.8)
咽喉乾燥	1(0.8)
皮膚および皮下組織障害	8(6.5)
点状出血	3(2.4)
発疹	3(2.4)
皮膚病変	1(0.8)
そう痒症	1(0.8)
皮膚色素減少	1(0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	8(6.5)
疲労	3(2.4)
末梢性浮腫	1(0.8)
発熱	2(1.6)
末梢腫脹	1(0.8)
悪寒	1(0.8)
疼痛	1(0.8)
顔面痛	1(0.8)
神経系障害	9(7.3)
頭痛	4(3.3)
浮動性めまい	3(2.4)
味覚異常	2(1.6)
記憶障害	1(0.8)
腓骨神経麻痺	1(0.8)

副作用の種類 ^{a)}	タバリス 123例
	例数(%)
筋骨格系および結合組織障害	7(5.7)
関節痛	1(0.8)
筋肉痛	2(1.6)
背部痛	1(0.8)
筋痙縮	1(0.8)
関節腫脹	1(0.8)
筋力低下	1(0.8)
強直性脊椎炎	1(0.8)
臨床検査	16(13.0)
血小板数減少	1(0.8)
肝酵素上昇	3(2.4)
肝機能検査異常	2(1.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3(2.4)
血圧上昇	2(1.6)
血中ビリルビン増加	2(1.6)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.8)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.8)
収縮期血圧上昇	1(0.8)
血小板数増加	1(0.8)
血管障害	14(11.4)
高血圧	13(10.6)
コントロール不良の血圧	1(0.8)
血液およびリンパ系障害	6(4.9)
貧血	1(0.8)
好中球減少症	4(3.3)
再生不良性貧血	1(0.8)
血小板増加症	1(0.8)
心臓障害	1(0.8)
心房細動	1(0.8)
代謝および栄養障害	1(0.8)
痛風	1(0.8)
精神障害	2(1.6)
抑うつ気分	1(0.8)
落ち着きのなさ	1(0.8)
耳および迷路障害	1(0.8)
耳鳴	1(0.8)
眼障害	1(0.8)
眼瞼浮腫	1(0.8)
肝胆道系障害	1(0.8)
高ビリルビン血症	1(0.8)

a) MedDRA/J ver 18.1

【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)の統合解析(タバリス投与期)※1】

※1: C788-047、C788-048又はC788-049試験のいずれかでタバリスを投与された146例を対象として、C788-049試験までのタバリスの全投与期間を評価した(データカットオフ日: 2020年6月1日)

投与期間

タバリス投与期間(タバリス投与期 146例)						
中央値 (週)	<4週 例数(%)	≥4週, <8週 例数(%)	≥8週, <12週 例数(%)	≥12週, <24週 例数(%)	≥24週, <48週 例数(%)	≥48週 例数(%)
29.14	4(2.7)	8(5.5)	9(6.2)	27(18.5)	40(27.4)	58(39.7)

副作用一覧

副作用の種類 ^{a)}	タバリス投与期 ^{b)} 146例	副作用の種類 ^{a)}	タバリス投与期 ^{b)} 146例	副作用の種類 ^{a)}	タバリス投与期 ^{b)} 146例
	例数(%)		例数(%)		例数(%)
副作用発現例数	96(65.8)	注意力障害	1(0.7)	感染症および寄生虫症	11(7.5)
胃腸障害	58(39.7)	味覚減退	1(0.7)	肺炎	2(1.4)
下痢	46(31.5)	嗜眠	1(0.7)	ウイルス性関節炎	1(0.7)
悪心	18(12.3)	記憶障害	1(0.7)	細菌尿	1(0.7)
腹部不快感	1(0.7)	腓骨神経麻痺	1(0.7)	硬結性紅斑	1(0.7)
腹痛	5(3.4)	一般・全身障害および 投与部位の状態	15(10.3)	帯状疱疹	1(0.7)
便秘	5(3.4)	末梢性浮腫	1(0.7)	下気道感染	1(0.7)
上腹部痛	4(2.7)	疲労	6(4.1)	鼻咽頭炎	1(0.7)
放屁	4(2.7)	胸痛	5(3.4)	口腔カンジダ症	1(0.7)
腹部膨満	3(2.1)	悪寒	2(1.4)	処置後感染	1(0.7)
消化不良	3(2.1)	発熱	2(1.4)	気道感染	1(0.7)
嘔吐	3(2.1)	顔面痛	1(0.7)	敗血症	1(0.7)
おくび	1(0.7)	インフルエンザ様疾患	1(0.7)	結核	1(0.7)
排便回数増加	1(0.7)	疼痛	1(0.7)	上気道感染	1(0.7)
胃炎	1(0.7)	末梢腫脹	1(0.7)	筋骨格系および 結合組織障害	11(7.5)
胃腸障害	1(0.7)	呼吸器、胸郭および 縦隔障害	14(9.6)	関節痛	3(2.1)
胃食道逆流性疾患	1(0.7)	鼻出血	5(3.4)	筋肉痛	3(2.1)
痔出血	1(0.7)	咳嗽	3(2.1)	関節腫脹	2(1.4)
痔核	1(0.7)	呼吸困難	3(2.1)	筋痙縮	2(1.4)
食道痛	1(0.7)	咽喉乾燥	2(1.4)	強直性脊椎炎	1(0.7)
口蓋障害	1(0.7)	鼻漏	2(1.4)	背部痛	1(0.7)
レッチング	1(0.7)	発声障害	1(0.7)	筋力低下	1(0.7)
臨床検査	30(20.5)	労作性呼吸困難	1(0.7)	精神障害	4(2.7)
好中球数減少	2(1.4)	低酸素症	1(0.7)	不眠症	2(1.4)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	13(8.9)	皮膚および皮下組織障害	13(8.9)	抑うつ気分	1(0.7)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	8(5.5)	発疹	6(4.1)	落ち着きのなさ	1(0.7)
血圧上昇	5(3.4)	点状出血	3(2.1)	耳および迷路障害	3(2.1)
肝酵素上昇	3(2.1)	毛髪変色	2(1.4)	耳垢分泌過多	1(0.7)
肝機能検査異常	2(1.4)	そう痒症	2(1.4)	耳鳴	1(0.7)
血中ビリルビン増加	3(2.1)	日光角化症	1(0.7)	回転性めまい	1(0.7)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(1.4)	脱毛症	1(0.7)	眼障害	3(2.1)
血中アルカリホスファ ターゼ増加	1(0.7)	血性水泡	1(0.7)	眼瞼炎	1(0.7)
収縮期血圧上昇	1(0.7)	皮膚乾燥	1(0.7)	眼痛	1(0.7)
血小板数減少	1(0.7)	紅斑	1(0.7)	眼瞼浮腫	1(0.7)
血小板数増加	1(0.7)	爪の障害	1(0.7)	代謝および栄養障害	3(2.1)
トランスアミナーゼ上昇	1(0.7)	光線過敏性反応	1(0.7)	食欲減退	2(1.4)
体重減少	1(0.7)	皮膚色素減少	1(0.7)	痛風	1(0.7)
血管障害	23(15.8)	皮膚病変	1(0.7)	心臓障害	2(1.4)
高血圧	21(14.4)	血液およびリンパ系障害	11(7.5)	心房細動	1(0.7)
コントロール不良の血圧	1(0.7)	好中球減少症	5(3.4)	頻脈	1(0.7)
高血圧フリーゼ	1(0.7)	白血球減少症	1(0.7)	肝胆道系障害	1(0.7)
神経系障害	18(12.3)	血小板増加症	2(1.4)	高ビリルビン血症	1(0.7)
浮動性めまい	9(6.2)	貧血	1(0.7)	傷害、中毒および 処置合併症	1(0.7)
頭痛	7(4.8)	再生不良性貧血	1(0.7)	挫傷	1(0.7)
味覚異常	3(2.1)	発熱性好中球減少症	1(0.7)	腎および尿路障害	1(0.7)
		白血球増加症	1(0.7)	白血球尿	1(0.7)

a) MedDRA/J ver18.1

b) 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

発現時期別の副作用発現状況

副作用の種類 ^{a)}	≦12週	>12週, ≦24週	>24週, ≦36週	>36週, ≦48週	>48週, ≦18ヵ月	>18ヵ月, ≦24ヵ月	>24ヵ月, ≦30ヵ月	>30ヵ月, ≦36ヵ月	>36ヵ月, ≦42ヵ月	>42ヵ月, ≦48ヵ月	>48ヵ月
	146例	128例	101例	65例	58例	50例	47例	45例	40例	38例	23例
	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)	例数(%)
全事象	76(52.1)	42(32.8)	13(12.9)	9(13.8)	11(19.0)	5(10.0)	5(10.6)	8(17.8)	4(10.0)	3(7.9)	1(4.3)
下痢関連事象											
下痢	30(20.5)	15(11.7)	8(7.9)	2(3.1)	4(6.9)	1(2.0)	1(2.1)	1(2.2)	1(2.5)	0	0
排便回数増加	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧関連事象											
高血圧	17(11.6)	4(3.1)	0	2(3.1)	2(3.4)	0	0	0	1(2.5)	0	0
血圧上昇	3(2.1)	1(0.8)	0	1(1.5)	0	0	1(2.1)	0	0	0	0
コントロール不良の血圧	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
収縮期血圧上昇	0	0	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
高血圧クリーゼ	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
肝機能障害関連事象											
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8(5.5)	5(3.9)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5(3.4)	3(2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
血中ビリルビン増加	1(0.7)	2(1.6)	1(1.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
肝酵素上昇	0	0	1(1.0)	1(1.5)	1(1.7)	0	0	1(2.2)	0	0	0
肝機能検査異常	1(0.7)	0	0	1(1.5)	1(1.7)	0	0	0	0	0	0
高ビリルビン血症	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
トランスアミンナーゼ上昇	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少関連事象											
好中球数減少	2(1.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
好中球減少症	3(2.1)	2(1.6)	0	0	0	0	0	0	0	1(2.6)	0
発熱性好中球減少症	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
感染症関連事象											
肺炎	1(0.7)	0	0	0	0	0	1(2.1)	0	0	0	0
細菌尿	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
インフルエンザ様疾患	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
口腔カンジダ症	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ウイルス性関節炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.6)	0
硬結性紅斑	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.6)	0
帯状疱疹	0	1(0.8)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下気道感染	0	0	0	0	0	0	0	1(2.2)	1(2.5)	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1(2.1)	0	0	0	0
処置後感染	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.5)	0	0
気道感染	0	0	0	0	1(1.7)	0	0	0	0	0	0
敗血症	0	0	0	0	0	0	0	1(2.2)	0	0	0
結核	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1(2.6)	0
上気道感染	1(0.7)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

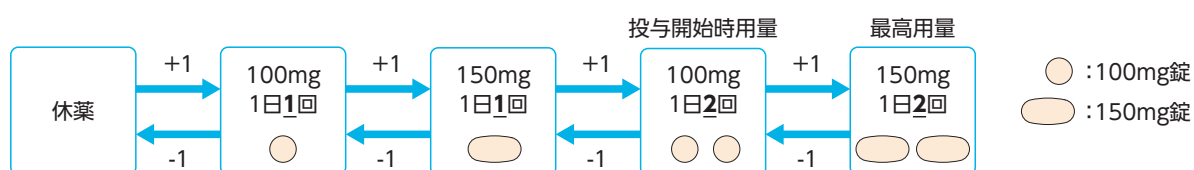
a) MedDRA/J ver18.1

<下痢が発現した際の管理>

本薬の投与により下痢が発現する可能性があることを被験者に説明し、下痢が発現した場合は実施医療機関に連絡するよう、あらかじめ被験者に指導する。下痢が認められた場合は、CTCAE v5.0(下表参照)に基づき下痢のグレードを判定し、以下に従い、治験薬の投与量の調節や追加検査等の対応を行う。

グレード	判定基準
グレード 1	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインと比べ<4回/日の排便回数増加 ・ ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度増加
グレード 2	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインと比べて4-6回/日の排便回数増加 ・ ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の中等度増加 ・ 身の回り以外の日常生活動作の制限
グレード 3	<ul style="list-style-type: none"> ・ ベースラインと比べて7回以上/日の排便回数増加 ・ 入院を要する ・ ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量の高度増加 ・ 身の回りの日常生活動作の制限
グレード 4	<ul style="list-style-type: none"> ・ 生命を脅かす、緊急の措置を要する
グレード 5	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡

1. グレード 1又は2の下痢	<ul style="list-style-type: none"> ① 治験薬の投与を継続する。以下を参考に症状が回復するまで管理する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ すべての緩下剤を中止する。 ・ 1日に水をコップ8～10杯飲むように被験者を指導する。 ・ 乳製品の除去及び少量頻回の食事を含む食事の変更を被験者に指導する。 ・ 被験者に好中球減少がある場合、微生物学的評価のための便検体採取及び抗生物質投与を検討する。 ・ グレード 1で以下のレジメンに基づくロペラミドの投与開始を検討する。グレード 2で以下のレジメンに基づくロペラミド投与を開始する。 <ul style="list-style-type: none"> a) ロペラミドを初回投与量として最大2mg b) その後軟便が継続する場合は、投与量を適宜調節してロペラミドを継続して投与する。 ② 48時間を超えて下痢が持続する被験者では、脱水及び電解質失調を注意深く観察する。 ③ 1.が再発した場合も同様に対応する。
2. グレード 3又は4の下痢	<ul style="list-style-type: none"> ① 治験薬を休業する。以下を参考に症状が回復するまで管理する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 潜在的脱水を治療するために積極的な補液を開始する。 ・ 被験者に好中球減少がある場合、微生物学的評価のための便検体採取及び抗生物質投与を検討する。 ・ ロペラミド投与を開始し、下痢が回復するまで投与を継続する。 <ul style="list-style-type: none"> a) ロペラミドを初回投与量として最大2mg b) その後軟便が継続する場合は、投与量を適宜調節してロペラミドを継続して投与する。 ② 下痢がグレード 1以下に改善したら、投与量レベルを1段階下げて治験薬投与を再開する。
3. グレード 3及び4の下痢の再発	<ul style="list-style-type: none"> ① 治験薬を休業する。以下を参考に症状が回復するまで管理する。 <ul style="list-style-type: none"> ・ 潜在的脱水を治療するために積極的な補液を開始する。 ・ 被験者に好中球減少がある場合、微生物学的評価のための便検体採取及び抗生物質投与を検討する。 ・ ロペラミド投与を開始し、下痢が回復するまで投与を継続する。 <ul style="list-style-type: none"> a) ロペラミドを初回投与量として最大2mg b) その後軟便が継続する場合は、投与量を適宜調節してロペラミドを継続して投与する。 ② 下痢がグレード 1以下に改善したら、投与量レベルを「2. グレード 3又は4の下痢」が発現した際の投与量レベルから2段階下げて治験薬投与を再開する。



<血圧が上昇した際の管理>

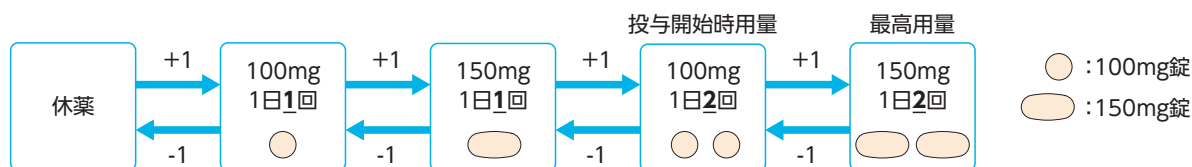
血圧上昇は治療により改善することから、一般に治験薬の休薬を必要としない。血圧が上昇した被験者には速やかに治療を行う。すべての被験者を収縮期血圧140mmHg未満かつ拡張期血圧90mmHg未満に維持し、心血管イベントリスクが高い被験者については、糖尿病又は腎機能不全に配慮し、収縮期血圧を130mmHg未満かつ拡張期血圧を80mmHg未満に維持する。

ホスタマチニブを評価した海外臨床試験において、以下の降圧薬が血圧の管理に有効であった。

- ・ Ca拮抗薬
- ・ アンジオテンシン変換酵素阻害薬
- ・ アンジオテンシン受容体拮抗薬
- ・ β 遮断薬

収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満にコントロールされない場合、以下に従い、治験薬の投与量の調節や追加検査等の対応を行う。

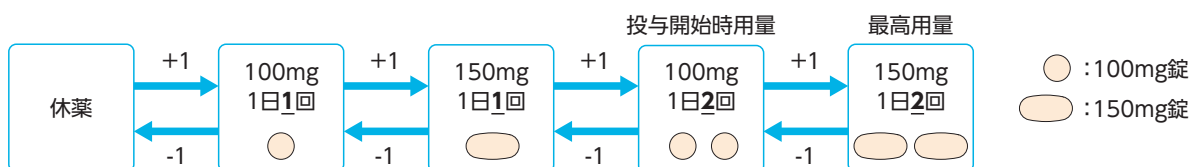
1. いずれか又は両方に該当する場合、治験薬を速やかに休薬する。	<ul style="list-style-type: none"> ・ 被験者に血圧上昇による症状があらわれた。 ・ 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない。
2. 治験薬投与開始後のいずれかの時点で、収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上になった場合	<ol style="list-style-type: none"> ① 治験薬を休薬する。 ② 降圧薬の投与を開始する、すでに降圧薬を使用している場合は、降圧薬の投与量を増量する。 ③ 1週間以内に来院し、血圧測定を実施する。 ④ 収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満にコントロールされるまで、降圧薬の投与量を増量する。 ⑤ 収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満にコントロールされた場合、投与量レベルを1段階下げて治験薬の投与を再開する。 ⑥ 再び収縮期血圧が180mmHg以上又は拡張期血圧が110mmHg以上になった場合、治験薬を休薬する。
3. 治験薬投与開始後のいずれかの来院において収縮期血圧が160mmHg以上180mmHg未満又は拡張期血圧が100mmHg以上110mmHg未満の場合	<ol style="list-style-type: none"> ① 治験薬の投与量を変更せずに継続して投与する。 ② 降圧薬の投与を開始する、すでに降圧薬を使用している場合は降圧薬の投与量を増量する。 ③ 2週間以内に来院し、血圧測定を実施する。なお、積極的な降圧療法にもかかわらず、当該血圧測定の結果、収縮期血圧が160mmHg以上180mmHg未満又は拡張期血圧が100mmHg以上110mmHg未満の場合、治験薬を休薬する。 ④ 収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満にコントロールされるまで、降圧薬の投与量を増量する。 ⑤ 収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満にコントロールされた場合、投与量レベルを1段階下げて治験薬の投与を再開する。
4. 治験薬投与開始後のいずれかの来院において収縮期血圧が140mmHg以上160mmHg未満又は拡張期血圧が90mmHg以上100mmHg未満の場合	<ol style="list-style-type: none"> ① 治験薬の投与量を変更せずに継続して投与する。 ② 2週間以内に来院し、血圧測定を実施する。 ③ 2週間後も収縮期血圧が140mmHg以上又は拡張期血圧が90mmHg以上の場合、降圧療法を開始又は降圧薬の投与量を増量する。 ④ 収縮期血圧が140mmHg未満かつ拡張期血圧が90mmHg未満にコントロールされるまで、2週間に1回来院し、血圧測定を実施する。 ⑤ 適切な降圧療法にもかかわらず収縮期血圧が140mmHg以上又は拡張期血圧が90mmHg以上が8週間超続く場合、投与量レベルを1段階下げる。



<ALT、AST又はビリルビンが上昇した際の管理>

肝機能検査値異常や、それに伴う症状が認められた場合は、以下に従い、治験薬の投与量の調節や追加検査等の対応を行う。ホスタマチニブは、ビリルビンのグルクロン酸抱合に関与する酵素であるUGT1A1の阻害薬であり、総ビリルビン及び非抱合(間接)ビリルビンのみの増加が認められることがある。総ビリルビン及び非抱合(間接)ビリルビンのみの増加の場合は、治験薬を休薬しない。

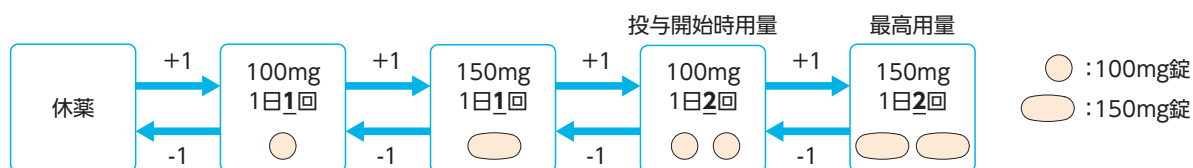
<p>1. a)、b)及びc)をすべて満たす場合</p>	<p>a) AST又はALTが基準値上限の3倍以上 b) 総ビリルビンが基準値上限の2倍超 c) ALPが基準値上限の2倍未満</p> <p>① 治験薬を休薬し、薬物性肝障害の疑いで被験者の本治験の中止を検討する。 ② 治験責任医師又は治験分担医師は、肝機能検査値及び臨床症状や臨床所見が、正常又はDay 1の状態に戻るまで、もしくは医学的に必要な期間にわたって追跡調査を行う。 ③ 治験責任医師又は治験分担医師は、この事象の原因を調査し、診断検査を行う。</p>
<p>2. a)又はb)を満たし、被験者に悪心、嘔吐、腹痛がある場合</p>	<p>a) AST又はALTが基準値上限の3倍以上 b) 総ビリルビンが基準値上限の2倍超</p> <p>① 治験薬を休薬する。 ② ALT、AST又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復するまで、ALPを含む肝機能検査を実施する(追加の肝機能検査の頻度は、治験責任医師又は治験分担医師が判断する)。 ③ ALT、AST又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復したら、投与量レベルを1段階下げて治験薬の投与を再開する。 ④ 2.が再発した場合も同様に対応する。</p>
<p>3. a)又はb)を満たし、被験者に症状がない場合</p>	<p>a) AST又はALTが基準値上限の3倍以上 b) 総ビリルビンが基準値上限の2倍超</p> <p>① 速やかにALPを含む肝機能検査を実施する。 ② 上記の追加検査でALT、AST又は総ビリルビンの増加が認められ、ALT又はASTが基準値上限の5倍を超えていた場合、治験薬を休薬する。 ③ ALT、AST又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復するまでALPを含む肝機能検査を実施する(追加の肝機能検査の頻度は、治験責任医師又は治験分担医師が判断する)。 ④ ALT、AST又は総ビリルビンが基準値上限の1.5倍未満に回復したら、投与量レベルを1段階下げて治験薬投与を再開する。 ⑤ 3.が再発した場合も同様に対応する。</p>



<好中球数が減少した際の管理>

好中球数減少が認められた場合は、以下に従い、治験薬の投与量の調節や追加検査等の対応を行う。

1. 好中球数の1,000/ μ L未満への減少	① 速やかに好中球数を追加で測定する。 ② 上記の追加検査で好中球数が1,000/ μ L未満の場合、治験薬を休薬し、好中球数の測定を繰り返し実施する(追加の測定の頻度は、治験責任医師又は治験分担医師が判断する)。 ③ 好中球数が1,500/ μ L超まで回復したら、投与量レベルを1段階下げて治験薬の投与を再開する。
2. 好中球数1,000/ μ L未満の再発	① 速やかに好中球数を追加で測定する。 ② 上記の追加検査で好中球数が1,000/ μ L未満の場合、治験薬を休薬し、好中球数の測定を繰り返し実施する(追加の測定の頻度は、治験責任医師又は治験分担医師が判断する)。 ③ 好中球数が1,500/ μ L超まで回復したら、「1. 好中球数の1,000/ μ L未満への減少」が発現した際の投与量レベルから2段階下げて治験薬の投与を再開する。



<重症度の判定基準>

程度	判定基準
軽度	日常生活 ^{a)} に支障をきたさないか、わずかな支障はあるが、特に治療を必要としない又は簡単な治療を必要とする程度
中等度	日常生活 ^{a)} に支障をきたし、かつ、治療を必要とする程度
高度	日常生活 ^{a)} がほとんど送れない、あるいは、全身的な治療を必要とする程度

a)たとえば、睡眠、動作、仕事、外出、食事、運動、入浴など

<転帰の判定基準>

転帰	判定基準
回復	症状の消失・回復、検査値の正常化又は投与前値への回復
軽快	症状・異常値の程度が軽減したもの、又は改善傾向がみられるもの
未回復	症状・異常値にほとんど変化がないもの、又は増悪が認められるもの
回復したが後遺症あり	症状・異常値に起因して日常生活に支障をきたす程度の機能不全が認められるもの
死亡	症状・異常値に関連して死亡となったもの ※症状・異常値に関連の無い死亡の場合は選択しない
不明	症状・異常値の追跡に手を尽くしたが、転帰を追うことが不可能となったもの

経口血小板破壊抑制薬/脾臓チロシンキナーゼ阻害薬

薬価基準収載

**タバリス錠** 100mg
150mg

Tavalisse Tablets (ホスタマチニブナトリウム水和物錠)

製薬 処方箋医薬品^{※1} 注)注意—医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号	873999	
承認番号	タバリス錠100mg	30400AMX00459000
	タバリス錠150mg	30400AMX00460000
薬価基準収載年月	2023年3月	
貯法	室温保存	
販売開始年月	2023年4月	
有効期間	3年	

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]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
有効成分	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物 126.2mg(ホスタマチニブとして100mg)	1錠中ホスタマチニブナトリウム水和物 189.3mg(ホスタマチニブとして150mg)
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(部分ケン化物)、酸化チタン、マクロゴール4000、タルク、 黄色三酸化鉄、三酸化鉄	

3.2 製剤の性状

販売名	タバリス錠100mg	タバリス錠150mg
剤形	フィルムコーティング錠	フィルムコーティング錠
色調	薄い黄赤色	薄い黄赤色
外形		
大きさ	直径：9.0mm 厚さ：約4.8mm	長径：14.5mm 短径：7.25mm 厚さ：約5.5mm
質量	約343mg	約515mg
識別コード	R100	R150

4. 効能又は効果

慢性特発性血小板減少性紫斑病

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

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。

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に行い、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
300mg/日	150mgを1日2回 ^{a)}
200mg/日	100mgを1日2回 ^{a)}
150mg/日	150mgを1日1回
100mg/日 ^{b)}	100mg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) 100mg/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/ μ 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/ μ L以上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 ^{注)} 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140mmHg以上又は拡張期血圧90mmHg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160mmHg以上又は拡張期血圧100mmHg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180mmHg以上又は拡張期血圧110mmHg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/ μ L未満に減少した場合	好中球数を追加で測定し、1,000/ μ 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/ μ Lを超えて回復したら、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。

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/ μ 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、観察を十分にを行い、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、観察を十分にすること。[11.1.4参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 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HBe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。

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]

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。

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常形成、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。

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。

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、CYP3A4に対して弱い阻害作用を有する。

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 フェノitin リファンピシン 等 [16.7.2参照]	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。
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。
ジゴキシン [16.7.4参照]	ジゴキ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。

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。

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%）、高血圧クリーゼ（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]

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

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結合（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]

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。

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、アルミビロー開封後はPTPシート状態で保存すること。[14.1参照]

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

21.2 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。

22. 包装

〈タバリス錠100mg〉 60錠〔10錠（PTP）×6〕

〈タバリス錠150mg〉 60錠〔10錠（PTP）×6〕

専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。
(01)14987051357327

製造販売元  キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野1-9番4-8号
https://www.kissei.co.jp

提携先  rigel

〈文献請求先〉くすり相談センター 東京都文京区小石川3丁目1番3号 TEL 0120-075-168（タバリス専用）
〈販売情報提供活動問い合わせ先〉0120-115-737

TL003C
2024年4月改訂