

2024年5月

タブネオス[®]カプセル 10 mg
長期使用に関する特定使用成績調査
中間集計結果のお知らせ

データ収集期間：2022年6月13日 - 2024年3月26日

謹啓

時下、先生におかれましては、益々のご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、弊社では、選択的 C5a 受容体拮抗薬「タブネオス[®]カプセル 10 mg」（一般名：アバコパン）の「長期使用に関する特定使用成績調査」を2022年6月より実施中でございます。

この度、2024年3月26日までに収集された情報をもとに、患者背景及び安全性に関する中間集計を実施いたしましたので、ご報告申し上げます。

なお、本調査は現在継続中であり、本報告書の記載内容が変更になる場合がございますので、あらかじめご了承くださいますようお願い申し上げます。

調査にご協力いただきました先生方には、心より御礼申し上げます。

今後とも、本剤の適正使用にご協力を賜りますようお願い申し上げます。

謹白

本資料を転載又は改変することや、第三者への提供、公開、学会発表、講演、論文等への二次利用はできません。

キッセイ薬品工業株式会社

目次

1. 結果の概要	1
1.1 調査期間及び症例数	1
1.2 本剤の投与状況	1
1.3 安全性	1
2. 調査概要	2
3. 症例構成	2
4. 患者背景一覧（安全性解析対象症例）	3
5. 患者背景（要約統計量）	7
6. 本剤の投与状況	7
7. 有害事象・副作用の発現状況	8
8. 重篤な有害事象・副作用の発現状況	11
9. 肝機能障害の病型分類別発現状況	13
10. 副作用の転帰	14
10.1 副作用の種類（器官別大分類：SOC）別の転帰一覧	14
10.2 肝機能障害に関連する副作用に対する本剤の処置及び転帰	14
10.3 重篤な感染症に対する本剤の処置及び転帰	15
11. 個別症例の症例経過	16
11.1 重篤な肝機能障害発現例の肝機能検査値スパゲッティプロット	16
11.2 重篤な肝機能障害発現例の症例経過	17
11.3 重篤な感染症発現例の症例経過	19
12. 参考資料	23
13. Drug Information	24

1. 結果の概要

注) 本冊子は調査票点検前の症例や再調査中の症例も含まれるため、今後データが修正される可能性があります。

1.1 調査期間及び症例数

2022年6月13日から2024年3月26日までに332例の調査票が回収された。このうち、調査票B（本剤投与開始日から6ヵ月後（又は中止時）までの観察データ記入用）まで回収された202例を安全性解析対象症例とした。

1.2 本剤の投与状況

- 1) 本剤の投与期間は177.2±91.7日（平均値±標準偏差）であった。
- 2) 本剤の投与状況は投与継続が73.8%（149例）、中止が26.2%（53例）であった。

1.3 安全性

- 1) 副作用の発現割合は39.1%（79例、107件）、重篤な副作用の発現割合は15.3%（31例、39件）、有害事象の発現割合は53.0%（107例、194件）、重篤な有害事象の発現割合は23.3%（47例、67件）であった。
- 2) 発現割合が1.0%超の副作用は、「肝機能異常」10.9%（22例）、「肝障害」6.9%（14例）、「肝酵素上昇」4.0%（8例）、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」2.0%（4例）、「サイトメガロウイルス感染」及び「肺炎」各1.5%（3例）であった。
- 3) 2例以上認められた重篤な副作用は、「肝機能異常」3.5%（7例）、「肝障害」2.5%（5例）、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」2.0%（4例）、「肺炎」、「COVID-19肺炎」、「間質性肺疾患」、「薬物性肝障害」及び「急性腎障害」各1.0%（2例）であった。
- 4) 医薬品リスク管理計画書（RMP）の重要な特定されたリスクに設定している「肝機能障害*」に関する副作用の発現割合は23.8%（48例、48件）、そのうち重篤な副作用は7.9%（16例、16件）、「重篤な感染症」に関する副作用の発現割合は5.4%（11例、14件）であった。
- 5) ほとんどの副作用は回復（50件、46.7%）又は軽快（32件、29.9%）したが、回復したが後遺症あり1件、未回復3件、死亡9件、不明12件であった。

*肝機能障害は、MedDRA/J version（26.1）「薬剤に関連する肝障害—包括的検索（SMQ）」（20000006）[広域]、「胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状（SMQ）」（20000123）[広域]、「胆道障害（SMQ）」（20000125）[狭域]のいずれかに該当する基本語（PT）を肝機能障害に関連する副作用と定義して集計を行った。

2. 調査概要

目的	顕微鏡的多発血管炎又は多発血管炎性肉芽腫症患者を対象として、アバコパン（商品名：タブネオス®カプセル 10 mg、以下、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の確認
安全性 検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・重要な特定されたリスク：肝機能障害、重篤な感染症 ・重要な潜在的リスク：該当なし ・重要な不足情報：該当なし
有効性に関する 検討事項	該当なし
調査方法	本調査に協力の得られた医療機関において、同意を取得した全患者を対象とした連続調査方式
対象患者	顕微鏡的多発血管炎又は多発血管炎性肉芽腫症患者に対し、本剤が投与された患者
調査予定 症例数	登録症例数として 250 例（安全性解析対象例数として 227 例）、うち寛解導入例として 50 例以上
観察期間	本剤投与開始後 24 ヶ月間（2 年間）。本剤投与中止例は、本剤投与中止 1 ヶ月後まで <ul style="list-style-type: none"> ・調査票 A：患者背景及び本剤投与開始前の観察データ記入用 ・調査票 B：本剤投与開始日から 6 ヶ月後（又は中止時）までの観察データ記入用 ・調査票 C：本剤投与開始 7 ヶ月後から 12 ヶ月後（又は中止時）までの観察データ記入用 ・調査票 D：本剤投与開始 13 ヶ月後から 24 ヶ月後（又は中止時）までの観察データ記入用
調査期間 登録期間	<ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：2022 年 6 月から 2028 年 5 月（6 年間） ・登録期間：2022 年 6 月から 2025 年 5 月（3 年間：目標症例数に達した時点で登録終了）
調査項目	患者背景、観察期間中の妊娠の有無、本剤の投与状況、AAV 前治療、併用薬、血液浄化療法、MPA・GPA の状態、臨床検査、ANCA、体重、有害事象 等

3. 症例構成

調査開始（2022 年 6 月 13 日）から 2024 年 3 月 26 日までに、全国の医療機関 143 施設が参加し、406 例が登録され、332 例の調査票が回収された。このうち、調査票 B（本剤投与開始日から 6 ヶ月後（又は中止時）までの観察データ記入用）まで回収された 202 例を安全性解析対象症例とした。

登録症例	406 例	
調査票回収症例	332 例	
調査票 A	332 例	
調査票 B	202 例	
調査票 C	13 例	
調査票 D	0 例	
		安全性解析除外症例 130 例
		除外理由 有害事象発現不明 ^{注1)} 130 例
安全性解析対象症例	202 例	

注 1) 調査票 A（患者背景及び本剤投与開始前の観察データが入力される調査票）のみ回収した症例であり、安全性に関する情報はない症例

4. 患者背景一覧（安全性解析対象症例）

安全性解析対象症例の患者背景一覧を表 4-1 に示す。

- 平均年齢は 71.0±12.6 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、平均罹病期間は 2.8±4.6 年であった。
- 本剤を使用した対象疾患は顕微鏡的多発血管炎（MPA）168 例、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）34 例、血管炎の活動性あり 166 例、なし 36 例であった。
- 本剤の使用目的は、初発・再燃時の活動性 MPA/GPA に対する寛解導入治療目的 121 例、当初の寛解導入療法が効果不十分な場合の寛解導入目的 31 例、寛解達成患者でのステロイド減量、又は寛解維持目的 50 例であった。
- 合併症は 82.2% でみられた。
- 本剤投与開始直前のグルココルチコイド（GC）一日平均投与量は全体で 20.0±16.9 mg、免疫抑制剤の使用歴は 74.3% であった。
- 本剤投与開始時の平均 CRP は 2.24±3.74 mg/dL、平均 eGFR は 43.8±26.8 mL/min/1.73 m² であった。

表 4-1 患者背景一覧

項目	区分	例数	%
対象症例数		202	100.0
年齢 要約統計量（歳）	平均値±標準偏差	71.0±12.6	-
	中央値	74.0	-
	Q1/Q3	66.0/80.0	-
	最小値/最大値	23/91	-
年齢区分（歳）	<40	6	3.0
	40≤~<50	8	4.0
	50≤~<60	16	7.9
	60≤~<70	42	20.8
	70≤~<80	74	36.6
	80≤	56	27.7
性別	男	89	44.1
	女	113	55.9
タブネオス使用理由	MPA ^{注2)}	168	83.2
	GPA ^{注3)}	34	16.8
	その他	0	0.0
タブネオス投与開始時の使用目的	初発・再燃時の活動性 MPA/GPA に対する寛解導入治療目的	121	59.9
	上記で効果不十分な場合の寛解導入目的	31	15.3
	寛解達成患者でのステロイド減量、又は寛解維持目的	50	24.8
患者区分	新規診断患者	94	46.5
	再発患者	76	37.6
	寛解維持患者	32	15.8

注 2) MPA：顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis）

注 3) GPA：多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis）

表 4-2 AAV 罹病期間、抗 PR3 抗体、抗 MPO 抗体、抗 GBM 抗体

項目	区分	例数	%
AAV ^{注4)} 罹病期間 要約統計量 (年)	平均値±標準偏差	2.8±4.6	-
	中央値	0.7	-
	Q1/Q3	0.1/4.2	-
	最小値/最大値	0.01/31.45	-
AAV 罹病期間区分 (年)	<1	109	54.0
	1≤~<3	25	12.4
	3≤~<5	25	12.4
	5≤~<10	25	12.4
	10≤~<15	7	3.5
	15≤	6	3.0
	不明	5	2.5
タブネオス投与開始前の自己抗体			
抗 PR3 抗体	陽性	25	12.4
抗 MPO 抗体	陽性	161	79.7
抗 GBM 抗体	陽性	2	1.0

注 4) AAV : ANCA 関連血管炎 (ANCA associated vasculitis)

表 4-3 B 型/C 型肝炎ウイルス感染状況

項目	区分	例数	%
B 型肝炎ウイルス感染状況			
HBs 抗原	陽性	1	0.5
HBV 既感染	有	24	11.9
C 型肝炎ウイルス感染状況			
HCV RNA	陽性	0	0.0
HCV 既感染	有	2	1.0

表 4-4 合併症

項目	区分	例数	%
合併症 ^{注5)}	有	166	82.2
	無	36	17.8
B 型肝炎	有	4	2.0
C 型肝炎	有	0	0.0
その他の肝疾患	有	9	4.5
腎疾患	有	40	19.8
肺疾患	有	56	27.7
心疾患	有	31	15.3
骨折	有	7	3.5
感染症	有	17	8.4
糖尿病	有	62	30.7
その他	有	109	54.0

注 5) タブネオス投与開始時に罹患していた疾患

表 4-5

AAV 前治療

項目	区分	例数	%
AAV 前治療 ^{注6)}			
グルココルチコイドパルス療法	有	93	46.0
	無	109	54.0
グルココルチコイドパルス療法 (投与時期)	タブネオス投与開始前1年以内	58	28.7
	タブネオス投与開始前1年より前	35	17.3
グルココルチコイド (パルス療法以外)	有	177	87.6
	無	25	12.4
グルココルチコイド (パルス療法以外) タブネオス投与開始前1年以内の最大 投与量 要約統計量 (mg/日) *	平均値±標準偏差	34.6±21.2	-
	中央値	40.0	-
	Q1/Q3	14.0/50.0	-
	最小値/最大値	0/115	-
グルココルチコイド (パルス療法以外) タブネオス投与開始前1年以内の最大 投与量区分 (mg/日) *	30≤	111	55.0
	20≤~<30	18	8.9
	10≤~<20	13	6.4
	<10	35	17.3
グルココルチコイド (パルス療法以外) タブネオス投与開始直前の投与量 要約統計量 (mg/日) *	平均値±標準偏差	20.0±16.9	-
	中央値	15.0	-
	Q1/Q3	7.5/30.0	-
	最小値/最大値	0/80	-
グルココルチコイド (パルス療法以外) タブネオス投与開始直前の投与量区分 (mg/日) *	30≤	53	26.2
	20≤~<30	23	11.4
	10≤~<20	44	21.8
	<10	57	28.2
免疫抑制薬	有	150	74.3
	シクロホスファミド	45	22.3
	リツキシマブ	99	49.0
	アザチオプリン	42	20.8
	メトトレキサート	9	4.5
	ミコフェノール酸モフェチル	10	5.0
	その他	21	10.4
	無	52	25.7
シクロホスファミドの投与時期	タブネオス投与開始前1年以内	18	8.9
	タブネオス投与開始前1年より前	27	13.4
リツキシマブの投与時期	タブネオス投与開始前1年以内	89	44.1
	タブネオス投与開始前1年より前	10	5.0
アザチオプリンの投与時期	タブネオス投与開始前1年以内	26	12.9
	タブネオス投与開始前1年より前	16	7.9
血漿交換療法	有	15	7.4
	無	187	92.6
腎代替療法	有	14	6.9
	無	188	93.1

注6) タブネオス投与開始前に行った AAV 治療 (薬剤、療法)

*プレドニゾロン換算量

表 4-6 MPA・GPA 活動期の臓器分類

項目	区分	例数	%
MPA・GPA 活動期の臓器分類 (過去すべて) ※複数選択可	全身症状	135	-
	皮膚病変	20	-
	粘膜/眼病変	23	-
	耳・鼻・咽喉病変	49	-
	胸部	99	-
	心血管病変	10	-
	腹部	2	-
	腎病変	137	-
	神経系病変	44	-
	その他	35	-
MPA・GPA の状態 (投与開始時)	活動性	166	82.2
	非活動性	36	17.8
	データ無し	0	0.0
MPA・GPA 活動期の臓器分類 (投与開始時) ※複数選択可	全身症状	74	-
	皮膚病変	10	-
	粘膜/眼病変	12	-
	耳・鼻・咽喉病変	21	-
	胸部	55	-
	心血管病変	4	-
	腹部	2	-
	腎病変	98	-
	神経系病変	22	-
	その他	26	-

表 4-7 臨床検査

項目	区分	例数	%
血液学的検査 (投与開始時)			
白血球数 (/ μ L)	3000 \leq	194	96.0
	2000 \leq ~<3000	2	1.0
	1000 \leq ~<2000	4	2.0
	<1000	1	0.5
	データ無し	1	0.5
好中球数 (/ μ L)	1500 \leq	194	96.0
	1000 \leq ~<1500	1	0.5
	500 \leq ~<1000	2	1.0
	<500	1	0.5
	データ無し	4	2.0
リンパ球数 (/ μ L)	800 \leq	143	70.8
	500 \leq ~<800	34	16.8
	200 \leq ~<500	14	6.9
	<200	7	3.5
	データ無し	4	2.0
血液生化学的検査 (投与開始時)			
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	90 \leq	11	5.4
	60 \leq ~<90	51	25.2
	45 \leq ~<60	29	14.4
	30 \leq ~<45	44	21.8
	15 \leq ~<30	32	15.8
	<15	35	17.3
	データ無し	0	0.0

5. 患者背景（要約統計量）

安全性解析対象症例の患者背景（要約統計量）を表 5-1 に示す。

表 5-1 患者背景（要約統計量）

項目	例数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	Q1*1	中央値	Q3*2
体重 (kg)	166	55.11	13.21	26.6	112.1	46.20	52.55	62.10
白血球数 (/ μ L)	201	9349.5	3719.4	105	21700	6900	9000	11300
好塩基球数 (/ μ L)	195	33.3	37.2	0	256	11.7	24.2	41.4
好酸球数 (/ μ L)	198	114.3	190.1	0	1874.4	9.5	50.5	147.9
好中球数 (/ μ L)	198	7498.4	3489.7	95.13	19096	5218.0	7210.7	9446.6
リンパ球数 (/ μ L)	198	1231.6	705.9	5.04	3695.1	769.1	1083.4	1575.4
単球数 (/ μ L)	198	479.0	249.2	5.04	1302	309.1	460.8	626.5
AST (U/L)	200	21.0	11.0	8	89	15.0	18.0	24.0
ALT (U/L)	202	21.3	16.6	3	106	11.0	17.0	25.0
ALP (U/L)	177	79.4	41.0	30	299	53.0	68.0	88.0
LDH (U/L)	186	220.0	77.0	1.2	661	172.0	204.0	248.0
γ -GTP (U/L)	198	43.0	58.6	8	534	16.0	25.0	46.0
総ビリルビン (mg/dL)	180	0.62	0.41	0.10	4.86	0.40	0.51	0.70
BUN (mg/dL)	199	31.2	21.0	7.8	141	17.0	24.3	40.0
クレアチニン (mg/dL)	202	1.862	1.781	0.41	10.24	0.8	1.17	2.04
CPK (U/L)	163	59.2	63.7	6	418	22.0	41.0	69.0
CRP (mg/dL)	202	2.24	3.74	0.01	21.65	0.12	0.45	2.43
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	202	43.8	26.8	3.44	135.42	19.9	41.3	63.0
BMI (kg/m ²)	164	21.9	4.0	11.3	37.2	19.1	21.8	24.3

*1 Q1, 第一四分位数 *2 Q3, 第三四分位数

6. 本剤の投与状況

- 本剤の投与期間は 177.2 \pm 91.7 日（平均値 \pm 標準偏差）であった。
- 本剤の投与状況は投与継続が 73.8%（149 例）、中止が 26.2%（53 例）であった。中止した 53 例について、中止理由の内訳は有害事象発現が 38 例、来院せず 1 例、その他 14 例であった（表 6-1 参照）。

表 6-1 本剤の投与状況

項目	区分	例数	%
対象症例数		202	100.0
投与期間（週） ※休薬期間を除いた本剤の投与期間	<4	14	6.9
	4 \leq ~<8	22	10.9
	8 \leq ~<12	11	5.4
	12 \leq ~<24	11	5.4
	24 \leq ~<52	129	63.9
	52 \leq ~<104	13	6.4
	104 \leq	0	0.0
	不明	2	1.0
投与状況	継続	149	73.8
	中止	53	26.2
	休薬	0	0.0
	不明	0	0.0
中止理由	有害事象発現	38	18.8
	来院せず	1	0.5
	その他	14	6.9

7. 有害事象・副作用の発現状況

- 安全性に関する集計は、安全性解析対象症例 202 例を対象に実施した。安全性解析対象症例における有害事象の発現割合は 53.0% (107 例、194 件) であった。このうち、本剤との因果関係が否定できない有害事象 (副作用) の発現割合は 39.1% (79 例、107 件) であった。
- 発現割合が 1.0% 超の副作用は、「肝機能異常」10.9% (22 例)、「肝障害」6.9% (14 例)、「肝酵素上昇」4.0% (8 例)、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」2.0% (4 例)、「サイトメガロウイルス感染」及び「肺炎」各 1.5% (3 例) であった (表 7-1 参照)。
- 医薬品リスク管理計画書 (RMP) の重要な特定されたリスクに設定している「肝機能障害」に関する副作用^{注7)} の発現割合は 23.8% (48 例、48 件、うち重篤は 16 例、16 件)、「重篤な感染症」に関する副作用^{注8)} の発現割合は 5.4% (11 例、14 件) であった (表 7-1、表 8-1 参照)。

表 7-1 有害事象・副作用一覧

	有害事象発現状況	副作用発現状況
安全性解析対象症例数	202	202
発現症例数	107	79
発現割合	53.0%	39.1%
疾患等の種類 ^{注9)}	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	31 (15.3%)	20 (9.9%)
気管支肺炎アスペルギルス症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
サイトメガロウイルス感染	3 (1.5%)	3 (1.5%)
真菌感染	2 (1.0%)	1 (0.5%)
帯状疱疹	2 (1.0%)	2 (1.0%)
壊死性筋膜炎	1 (0.5%)	-
食道カンジダ症	1 (0.5%)	-
口腔カンジダ症	1 (0.5%)	-
肺炎	4 (2.0%)	3 (1.5%)
誤嚥性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
偽膜性大腸炎	1 (0.5%)	-
尿路感染	3 (1.5%)	1 (0.5%)
トリコモナス外陰陰炎	1 (0.5%)	-
壊死性肺炎	1 (0.5%)	-
サイトメガロウイルス血症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
細菌性肺炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)
非定型マイコバクテリア感染	1 (0.5%)	-
ウイルス性腸炎	1 (0.5%)	-
医療機器関連感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (2.0%)	4 (2.0%)
COVID-19	3 (1.5%)	2 (1.0%)
COVID-19 肺炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃癌	1 (0.5%)	-
肺の悪性新生物	1 (0.5%)	-
血液およびリンパ系障害	4 (2.0%)	1 (0.5%)
貧血	1 (0.5%)	-
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎性貧血	2 (1.0%)	-
免疫系障害	1 (0.5%)	-
アナフィラキシー反応	1 (0.5%)	-

	有害事象発現状況	副作用発現状況
安全性解析対象症例数	202	202
発現症例数	107	79
発現割合	53.0%	39.1%
疾患等の種類 ^{注9)}	例数 (%)	例数 (%)
代謝および栄養障害	15 (7.4%)	3 (1.5%)
糖尿病	6 (3.0%)	-
葉酸欠乏	1 (0.5%)	1 (0.5%)
高カリウム血症	2 (1.0%)	-
高尿酸血症	4 (2.0%)	1 (0.5%)
低ナトリウム血症	3 (1.5%)	1 (0.5%)
脂質異常症	1 (0.5%)	-
ステロイド糖尿病	1 (0.5%)	-
精神障害	3 (1.5%)	-
不眠症	2 (1.0%)	-
物質誘発性精神病性障害	1 (0.5%)	-
神経系障害	8 (4.0%)	3 (1.5%)
脳梗塞	2 (1.0%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	2 (1.0%)	1 (0.5%)
頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
認知障害	1 (0.5%)	-
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.5%)	-
味覚障害	1 (0.5%)	-
心臓障害	2 (1.0%)	-
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	-
心筋梗塞	1 (0.5%)	-
血管障害	7 (3.5%)	3 (1.5%)
高血圧	3 (1.5%)	1 (0.5%)
低血圧	1 (0.5%)	-
深部静脈血栓症	3 (1.5%)	2 (1.0%)
呼吸器、胸部および縦隔障害	4 (2.0%)	2 (1.0%)
間質性肺疾患	2 (1.0%)	2 (1.0%)
肺障害	1 (0.5%)	-
肺塞栓症	1 (0.5%)	-
気縦隔症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃腸障害	12 (5.9%)	7 (3.5%)
腹部不快感	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腹痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
口唇炎	1 (0.5%)	-
便秘	1 (0.5%)	-
下痢	2 (1.0%)	2 (1.0%)
出血性胃潰瘍	1 (0.5%)	-
胃食道逆流性疾患	1 (0.5%)	-
悪心	2 (1.0%)	1 (0.5%)
口内炎	1 (0.5%)	-
嘔吐	2 (1.0%)	2 (1.0%)
肝胆道系障害	42 (20.8%)	39 (19.3%)
肝機能異常	23 (11.4%)	22 (10.9%)
肝障害	16 (7.9%)	14 (6.9%)
薬物性肝障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)
薬物性肝障害の疑い	1 (0.5%)	1 (0.5%)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.5%)	2 (1.0%)
皮膚炎	1 (0.5%)	-
多形紅斑	1 (0.5%)	1 (0.5%)
光線過敏性反応	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	5 (2.5%)	1 (0.5%)
背部痛	1 (0.5%)	-
筋痙縮	2 (1.0%)	-
骨壊死	1 (0.5%)	-
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)

	有害事象発現状況	副作用発現状況
安全性解析対象症例数	202	202
発現症例数	107	79
発現割合	53.0%	39.1%
疾患等の種類 ^{注9)}	例数 (%)	例数 (%)
腎および尿路障害	4 (2.0%)	2 (1.0%)
血尿	1 (0.5%)	-
蛋白尿	1 (0.5%)	-
急性腎障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)
尿管結石症	1 (0.5%)	-
生殖系および乳房障害	1 (0.5%)	-
女性化乳房	1 (0.5%)	-
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (2.5%)	1 (0.5%)
状態悪化	1 (0.5%)	-
末梢性浮腫	3 (1.5%)	1 (0.5%)
多臓器機能不全症候群	1 (0.5%)	-
臨床検査	17 (8.4%)	13 (6.4%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5%)	-
血中尿素増加	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中亜鉛減少	1 (0.5%)	-
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 (1.5%)	1 (0.5%)
血小板数減少	3 (1.5%)	2 (1.0%)
白血球数増加	1 (0.5%)	-
肝酵素上昇	8 (4.0%)	8 (4.0%)
尿検査異常	1 (0.5%)	1 (0.5%)
血中β-D-グルカン陽性	1 (0.5%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	5 (2.5%)	-
足関節部骨折	1 (0.5%)	-
圧迫骨折	1 (0.5%)	-
大腿骨頸部骨折	1 (0.5%)	-
大腿骨骨折	1 (0.5%)	-
足骨折	1 (0.5%)	-

注 7) 肝機能障害は、MedDRA/J version (26.1)「薬剤に関連する肝障害一包括的検索 (SMQ)」(20000006) [広域]、「胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状 (SMQ)」(20000123) [広域]、「胆道障害 (SMQ)」(20000125) [狭域] のいずれかに該当する基本語 (PT) を肝機能障害に関連する副作用と定義して集計を行った。

注 8) 重篤な感染症は、MedDRA/J version (26.1) のプライマリーSOC が「感染症および寄生虫症」である基本語 (PT) を感染症の副作用と定義し、重篤性が重篤に該当する事象について集計を行った。

注 9) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version (26.1) に基づき、器官別大分類 (以下、SOC) で分類し、基本語 (以下、PT) で記載。

8. 重篤な有害事象・副作用の発現状況

- 重篤な有害事象の発現割合は 23.3% (47 例、67 件) であった。重篤な副作用の発現割合は 15.3% (31 例、39 件) であった。2 例以上認められた重篤な副作用は、「肝機能異常」3.5% (7 例)、「肝障害」2.5% (5 例)、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」2.0% (4 例)、「肺炎」、「COVID-19 肺炎」、「間質性肺疾患」、「薬物性肝障害」及び「急性腎障害」各 1.0% (2 例) であった (表 8-1 参照)。
- 転帰が死亡の副作用は 7 例 9 件であった。内訳は、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」及び「間質性肺疾患」各 2 例、「医療機器関連感染」、「COVID-19 肺炎」、「びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫」、「急性腎障害」、「肝機能異常」各 1 例であった。

なお、重篤性の判断については ICH 規定 (E2D ガイドライン) に基づき、調査担当医師又は当社のいずれかが重篤と判断した事象を重篤事象として取り扱った (表 12-1 参照)。

表 8-1 重篤な有害事象・副作用一覧

	重篤な有害事象の発現状況	重篤な副作用の発現状況
安全性解析対象症例数	202	202
発現症例数	47	31
発現割合	23.3%	15.3%
疾患等の種類 ^{注9)}	例数 (%)	例数 (%)
感染症および寄生虫症	15 (7.4%)	11 (5.4%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
帯状疱疹	1 (0.5%)	1 (0.5%)
壊死性筋膜炎	1 (0.5%)	-
肺炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)
誤嚥性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
偽膜性大腸炎	1 (0.5%)	-
壊死性肺炎	1 (0.5%)	-
細菌性肺炎	1 (0.5%)	1 (0.5%)
医療機器関連感染	1 (0.5%)	1 (0.5%)
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	4 (2.0%)	4 (2.0%)
COVID-19	1 (0.5%)	-
COVID-19 肺炎	2 (1.0%)	2 (1.0%)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3 (1.5%)	1 (0.5%)
びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫	1 (0.5%)	1 (0.5%)
胃癌	1 (0.5%)	-
肺の悪性新生物	1 (0.5%)	-
血液およびリンパ系障害	1 (0.5%)	1 (0.5%)
好中球減少症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
免疫系障害	1 (0.5%)	-
アナフィラキシー反応	1 (0.5%)	-
代謝および栄養障害	2 (1.0%)	-
低ナトリウム血症	2 (1.0%)	-
精神障害	1 (0.5%)	-
物質誘発性精神病性障害	1 (0.5%)	-
神経系障害	5 (2.5%)	2 (1.0%)
脳梗塞	2 (1.0%)	1 (0.5%)
浮動性めまい	1 (0.5%)	-
頭痛	1 (0.5%)	1 (0.5%)
可逆性後白質脳症症候群	1 (0.5%)	-

	重篤な 有害事象の発現状況	重篤な 副作用の発現状況
安全性解析対象症例数	202	202
発現症例数	47	31
発現割合	23.3%	15.3%
疾患等の種類 ^{注9)}	例数 (%)	例数 (%)
心臓障害	2 (1.0%)	-
急性心筋梗塞	1 (0.5%)	-
心筋梗塞	1 (0.5%)	-
血管障害	1 (0.5%)	-
深部静脈血栓症	1 (0.5%)	-
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (2.0%)	2 (1.0%)
間質性肺疾患	2 (1.0%)	2 (1.0%)
肺障害	1 (0.5%)	-
肺塞栓症	1 (0.5%)	-
胃腸障害	1 (0.5%)	-
悪心	1 (0.5%)	-
肝胆道系障害	16 (7.9%)	15 (7.4%)
肝機能異常	7 (3.5%)	7 (3.5%)
肝障害	6 (3.0%)	5 (2.5%)
薬物性肝障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)
薬物性肝障害の疑い	1 (0.5%)	1 (0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (1.0%)	1 (0.5%)
骨壊死	1 (0.5%)	-
横紋筋融解症	1 (0.5%)	1 (0.5%)
腎および尿路障害	3 (1.5%)	2 (1.0%)
血尿	1 (0.5%)	-
蛋白尿	1 (0.5%)	-
急性腎障害	2 (1.0%)	2 (1.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0%)	-
状態悪化	1 (0.5%)	-
多臓器機能不全症候群	1 (0.5%)	-
臨床検査	1 (0.5%)	1 (0.5%)
肝酵素上昇	1 (0.5%)	1 (0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.5%)	-
足関節部骨折	1 (0.5%)	-
大腿骨頸部骨折	1 (0.5%)	-
大腿骨骨折	1 (0.5%)	-

注 9) ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version (26.1) に基づき、器官別大分類 (以下、SOC) で分類し、基本語 (以下、PT) で記載。

9. 肝機能障害の病型分類別発現状況

- 「肝機能障害」に関する副作用を発現した 48 例中、肝機能検査値が得られた 42 例に関する肝機能障害の病型分類別発現状況を示す（表 9-1 参照）。肝細胞障害型や混合型に比べ、胆汁うっ滞型の発現割合が高かった。
- 「重篤な肝機能障害」に関する副作用を発現した 16 例中、肝機能検査値が得られた 14 例に関する肝機能障害の病型分類別発現状況を表 9-2 に示す。

※肝機能障害の病型は本剤投与後の ALT 最大値を示した検査日の検査値をもとに表 12-2 の分類基準に従い分類した。

表 9-1 肝機能障害の病型分類別発現状況

対象例数	肝機能障害の病型							
	肝細胞障害型		胆汁うっ滞型		混合型		その他 ^{注10)}	
(例)	(例)	(%)	(例)	(%)	(例)	(%)	(例)	(%)
42	10	23.8	16	38.1	10	23.8	6	14.3

注 10) 肝機能障害の下記病型分類に該当しない症例（例. ALT、ALP 以外の肝機能検査値が上昇した症例 等）を「その他」として集計した。

表 9-2 重篤な肝機能障害の病型分類別発現状況

対象例数	肝機能障害の病型							
	肝細胞障害型		胆汁うっ滞型		混合型		その他	
(例)	(例)	(%)	(例)	(%)	(例)	(%)	(例)	(%)
14	5	35.7	5	35.7	4	28.6	0	0

10. 副作用の転帰

10.1 副作用の種類（器官別大分類：SOC）別の転帰一覧

- 副作用 107 件の転帰は、回復 50 件、軽快 32 件、死亡 9 件、未回復 3 件、後遺症 1 件、不明 12 件であった（表 10.1-1 参照）。
- 肝胆道系障害 39 件中 34 件は回復・軽快であった。
- 感染症および寄生中症 27 件中 18 件は回復・軽快であった。

表 10.1-1 副作用の種類別転帰一覧

副作用等の種類 ^{注 11)}	件数	転帰別件数					
		回復	軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
合計	107	50	32	1	3	9	12
感染症および寄生虫症	27	14	4	1	0	4	4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	0	0	0	0	1	0
血液およびリンパ系障害	1	1	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	3	1	1	0	1	0	0
神経系障害	3	2	1	0	0	0	0
血管障害	3	0	2	0	0	0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0	1	0	0	2	0
胃腸障害	7	2	4	0	0	0	1
肝胆道系障害	39	20	14	0	1	1	3
皮膚および皮下組織障害	2	1	1	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0	0	0	0	0	1
腎および尿路障害	2	0	0	0	1	1	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0	1	0	0	0	0
臨床検査	14	9	3	0	0	0	2

注 11) ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）version（26.1）に基づき、器官別大分類（以下、SOC）で記載。

10.2 肝機能障害に関連する副作用に対する本剤の処置及び転帰

- 医薬品リスク管理計画書（RMP）の重要な特定されたリスクに設定している肝機能障害に関連する副作用 48 件の転帰は、回復 27 件、軽快 16 件、未回復 1 件、死亡 1 件、不明 3 件であり、肝機能障害に関連する副作用のおよそ 9 割は回復・軽快した（表 10.2-1 参照）。重篤な肝機能障害 16 件の転帰は、回復 9 件、軽快 5 件、死亡 1 件、不明 1 件であった（表 10.2-2 参照）。
- 本剤の処置別では、投与中止した 29 件中 25 件は回復又は軽快しており、肝機能障害に関連する副作用全体のおよそ半数が本剤の投与を中止することで回復・軽快した。一方、本剤の投与を中止せず、継続、減量、又は休薬にて回復・軽快した事象は 18 件であり、全体のおよそ 4 割を占めていた。
- 本剤を休薬した 3 例 3 件において休薬後に本剤の再投与が行われた。3 例中 2 例は休薬後に減量して投与再開、1 例は休薬後に減量せず投与再開したが、いずれの症例も本剤の再投与後に肝機能障害に関連する副作用の再発は認められなかった。

表 10.2-1 肝機能障害に対する本剤の処置及び転帰一覧

	件数	転帰別件数					
		回復	軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
肝機能障害全体	48	27	16	0	1	1	3
本剤の処置							
継続	9	5	4	0	0	0	0
減量	6	5	1	0	0	0	0
休薬	3	3	0	0	0	0	0
中止	29	14	11	0	1	1	2
不明	1	0	0	0	0	0	1

表 10.2-2 重篤な肝機能障害に対する本剤の処置及び転帰一覧

	件数	転帰別件数					
		回復	軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
重篤な肝機能障害全体	16	9	5	0	0	1	1
本剤の処置							
継続	0	0	0	0	0	0	0
減量	2	2	0	0	0	0	0
休薬	0	0	0	0	0	0	0
中止	13	7	5	0	0	1	0
不明	1	0	0	0	0	0	1

10.3 重篤な感染症に対する本剤の処置及び転帰

医薬品リスク管理計画書（RMP）の重要な特定されたリスクに設定している重篤な感染症 14 件の転帰は、死亡 4 件、回復、軽快及び不明各 3 件、後遺症 1 件であった（表 10.3-1 参照）。

表 10.3-1 重篤な感染症に対する本剤の処置及び転帰一覧

	件数	転帰別件数					
		回復	軽快	回復したが後遺症あり	未回復	死亡	不明
重篤な感染症全体	14	3	3	1	0	4	3
本剤の処置							
継続	3	2	1	0	0	0	0
減量	0	0	0	0	0	0	0
休薬	1	1	0	0	0	0	0
中止	6	0	1	1	0	3	1
不明	4	0	1	0	0	1	2

11. 個別症例の症例経過

11.1 重篤な肝機能障害発現例の肝機能検査値スパゲッティプロット

重篤な肝機能障害発現例の肝機能検査値スパゲッティプロットを図 11.1-1 に示す。

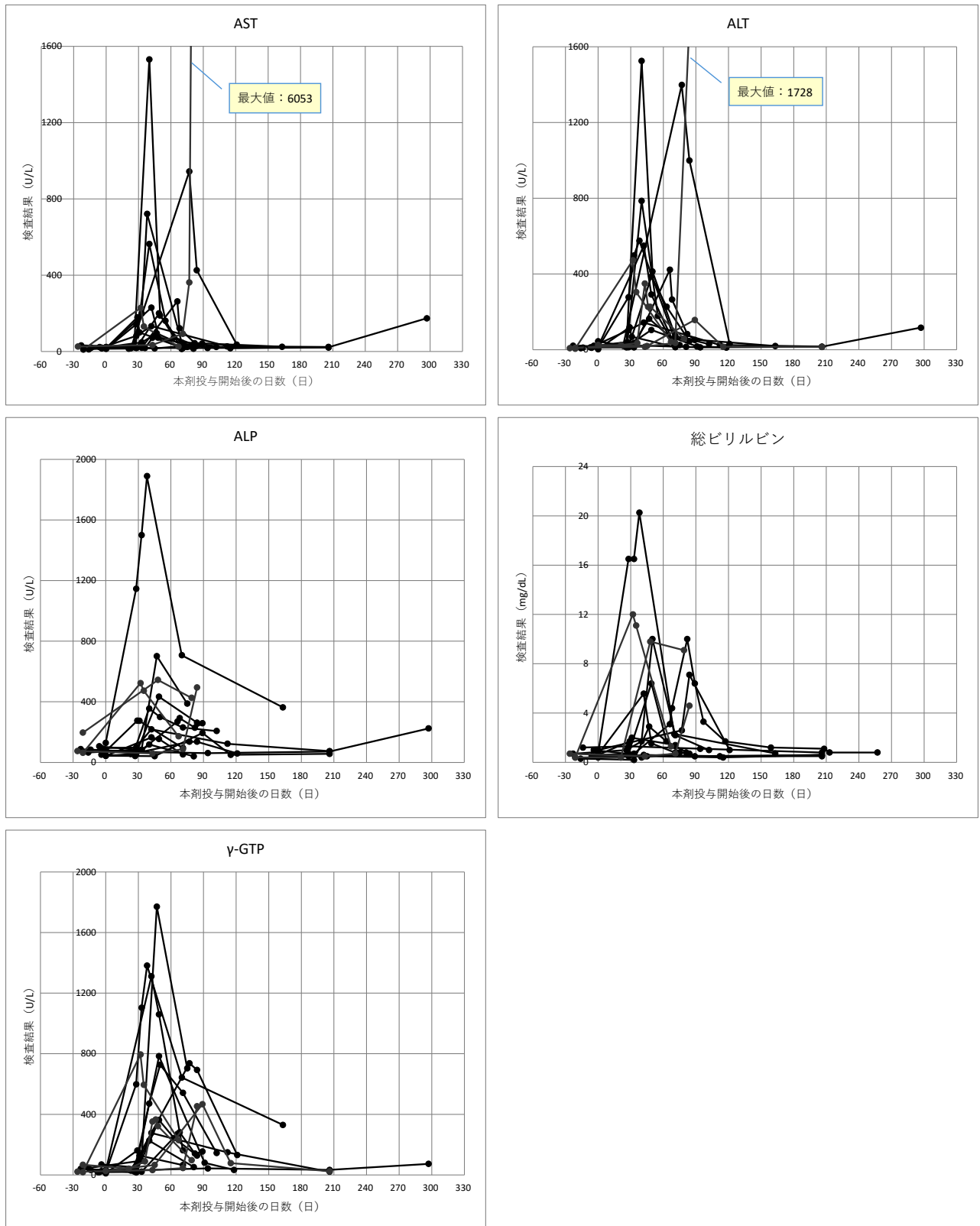
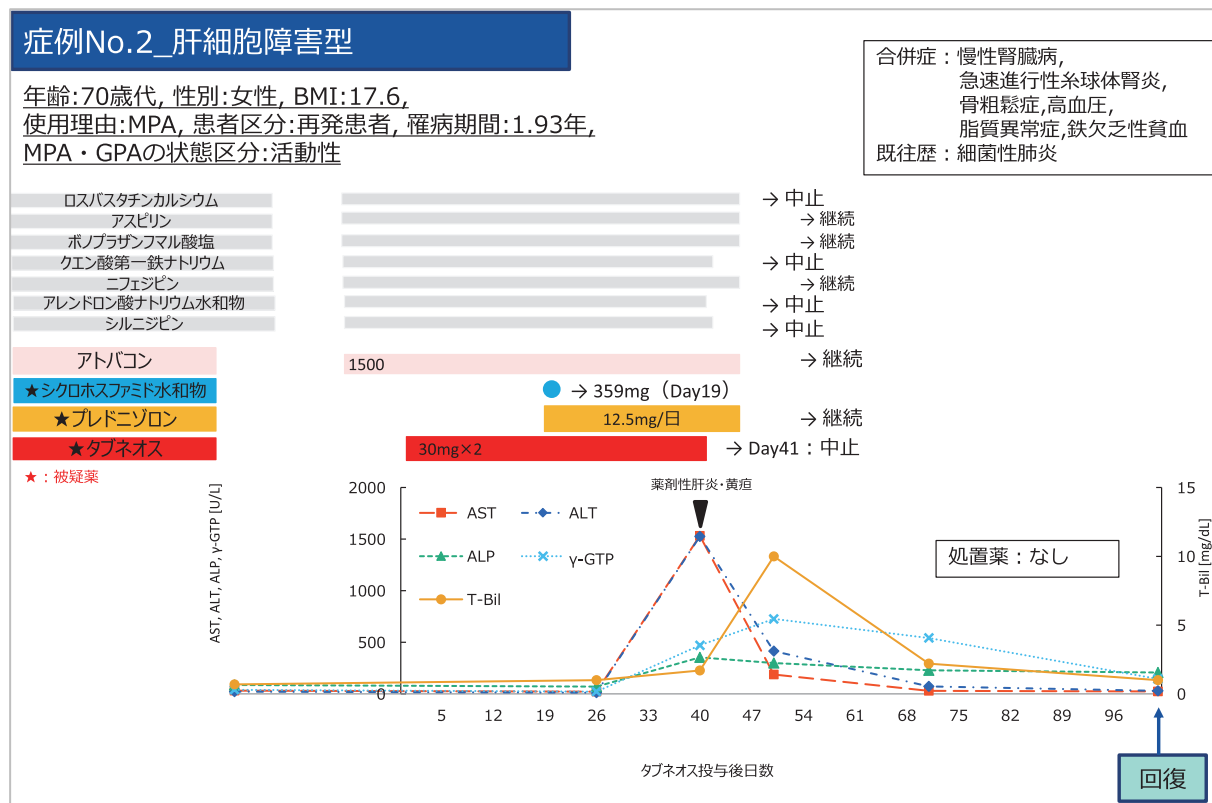
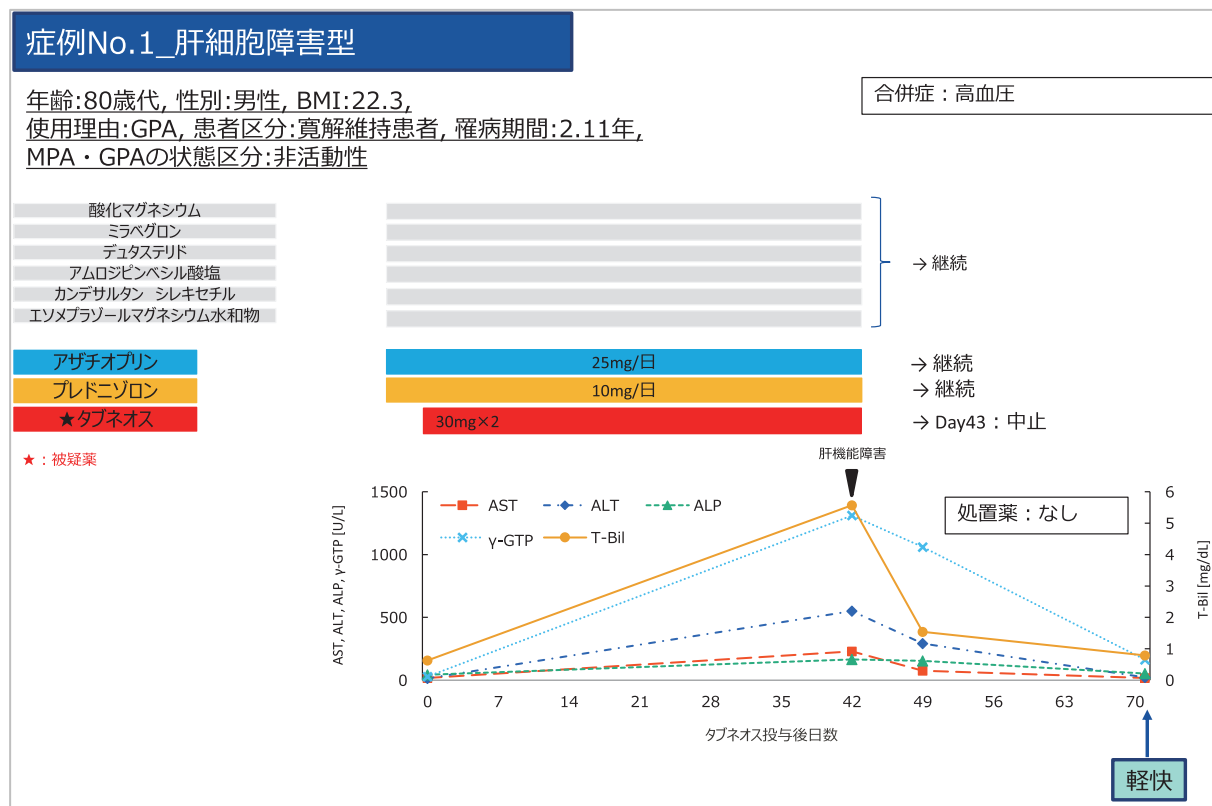


図 11.1-1

重篤な肝機能障害発現例の肝機能検査値スパゲッティプロット

11.2 重篤な肝機能障害発現例の症例経過

重篤な肝機能障害を発現した症例について、詳細な情報を入手した 6 例の症例経過を以下に示す（病型分類ごとに 2 例ずつ掲載）。



症例No.3_胆汁うっ滞型

年齢:60歳代, 性別:女性, BMI:18.8,
 使用理由:MPA, 患者区分:再発患者, 罹病期間:不明,
 MPA・GPAの状態区分:非活動性

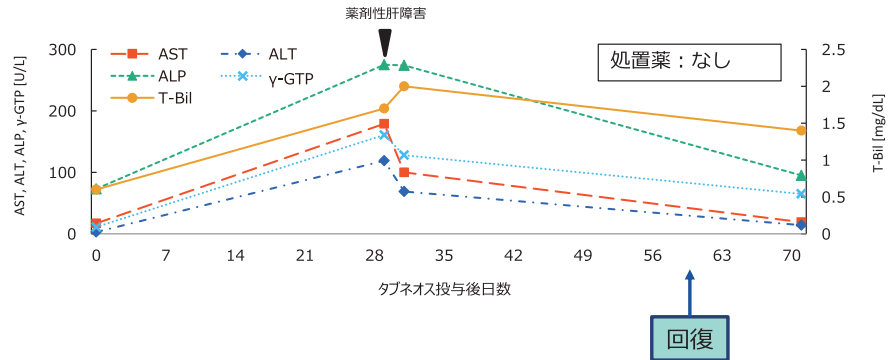
合併症:尿細管間質性腎炎

アレンドロン酸ナトリウム水和物
 ホノブラザンフマル酸塩
 アトルバスタチンカルシウム水和物
 ビロカルピン塩酸塩
 酢酸亜鉛水和物
 エリスロマイシンステアリン酸塩



プレドニゾン 2mg/日 → 継続
 ★タブネオス 20mg×3 → Day30:中止

★: 被疑薬



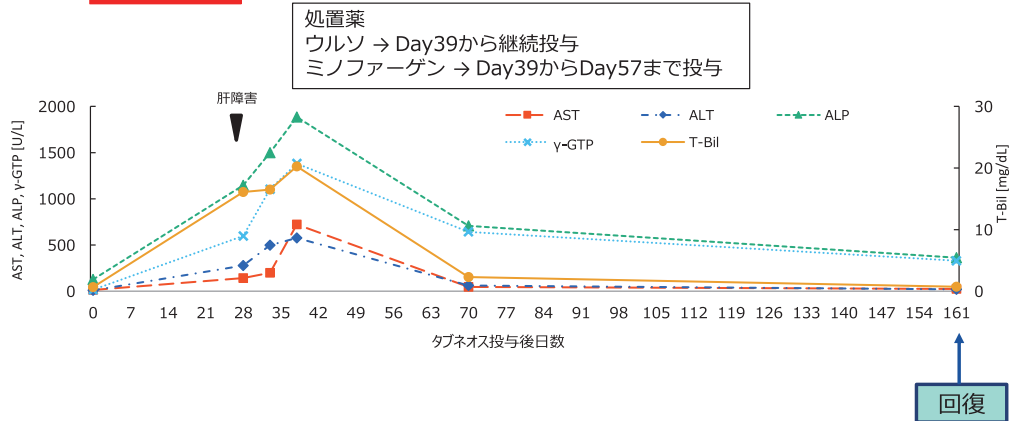
症例No.4_胆汁うっ滞型

年齢:70歳代, 性別:女性, BMI:21,
 使用理由:MPA, 患者区分:寛解維持患者, 罹病期間:2.29年,
 MPA・GPAの状態区分:非活動性

合併症:糖尿病
 既往歴:糖尿病

ST合剤 3000mg/週 → 本剤投与前から継続投与
 プレドニゾン 5mg/日 → 本剤投与前から継続投与
 ★タブネオス 30mg×2 → Day29:中止

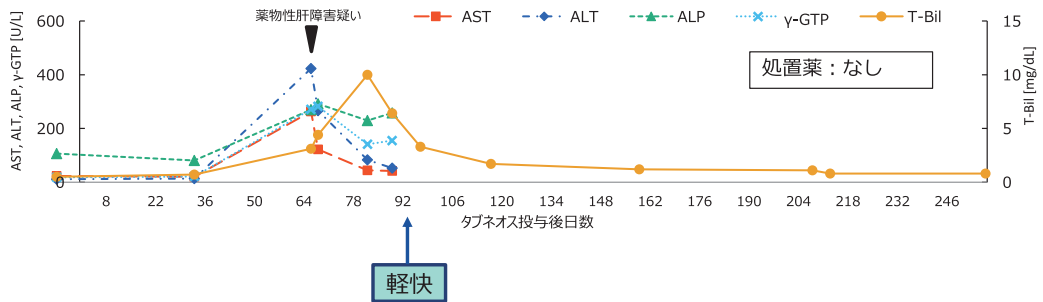
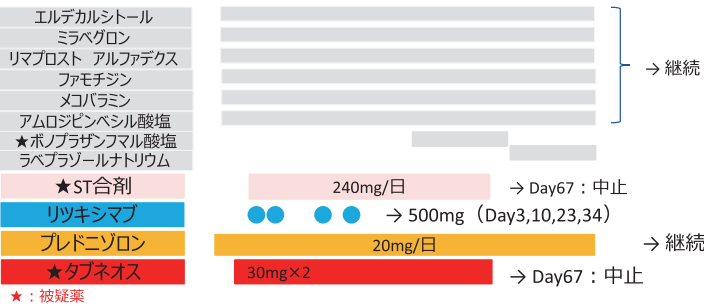
★: 被疑薬



症例No.5_混合型

年齢:80歳代, 性別:女性, BMI:19.6,
 使用理由:MPA, 患者区分:新規診断患者, 罹病期間:0.04年,
 MPA・GPAの状態区分:活動性

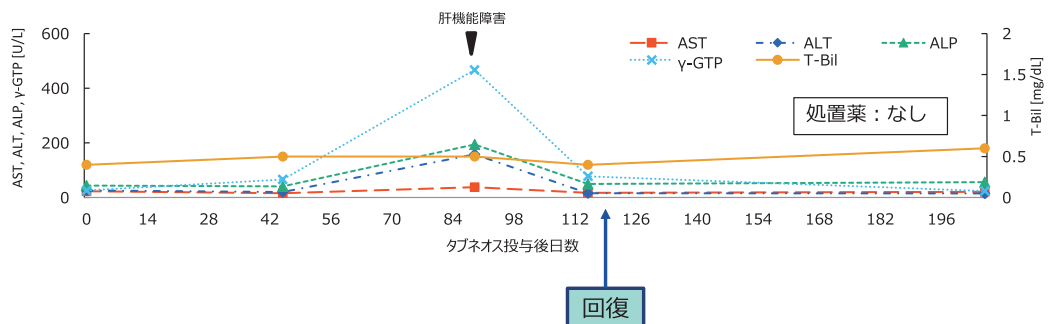
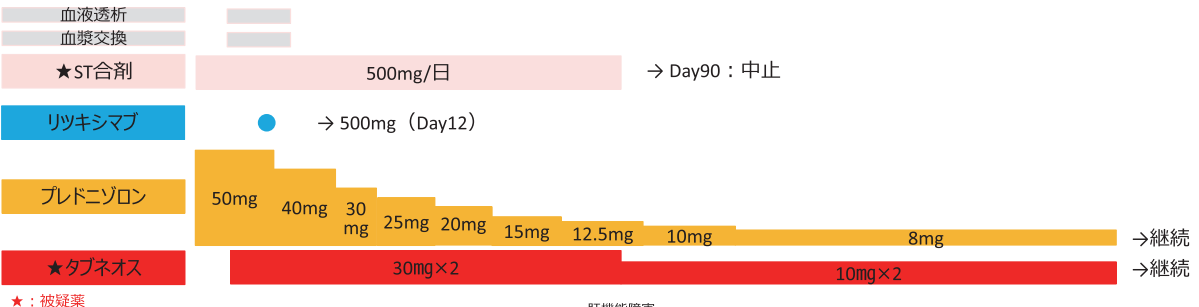
合併症: 高血圧, 胃食道逆流性疾患,
 骨粗鬆症, 腰部脊柱管狭窄症,
 緊張性膀胱, 高血圧性網膜症



症例No.6_混合型

年齢:50歳代, 性別:女性, BMI:20.1,
 使用理由:MPA, 患者区分:新規診断患者, 罹病期間:0.15年,
 MPA・GPAの状態区分:活動性

合併症: なし



11.3 重篤な感染症発現例の症例経過

重篤な感染症を発現した11例の詳細を次ページ(表 11.3-1)に示す。

12. 参考資料

表 12-1 重篤性の判定基準

重篤性	判定基準
重篤	死に至るもの
	永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
	生命を脅かすもの
	治療のための入院又は入院期間の延長が必要であるもの
	先天異常・先天性欠損を来すもの
	その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応 (直ちに生命を脅かしたり死や入院に至らなくとも、患者を危機にさらすおそれがあったり、「死に至る」、「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥る」、「生命を脅かす」、「治療のための入院又は入院期間の延長が必要である」ような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象)
非重篤	上記の重篤基準のいずれにも該当しないもの

表 12-2 肝機能障害の病型分類^{注 12)}

肝機能障害の病型	分類基準
肝細胞障害型	$ALT > 2N + ALP \leq N$ 又は $ALT \text{ 比} / ALP \text{ 比} \geq 5$
胆汁うっ滞型	$ALT \leq N + ALP > 2N$ 又は $ALT \text{ 比} / ALP \text{ 比} \leq 2$
混合型	$ALT > 2N + ALP > N$ かつ $2 < ALT \text{ 比} / ALP \text{ 比} < 5$

N：正常上限、ALT 比=ALT 値/N, ALP 比=ALP 値/N

注 12) 滝川 一, 他: DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. 肝臓. 2005; 46:85-90.

13. Drug Information

電子化された添付文書を含む最新情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）サイト、弊社の医療関係者向けサイト等に公開しております。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。

