

2025年6月

タバリス®錠 100 mg、150 mg 長期使用に関する特定使用成績調査

データ収集期間：2023年4月6日 - 2024年**10月16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、経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬「タバリス®錠 100 mg、150 mg」（一般名：ホスタマチニブナトリウム水和物）の「長期使用に関する特定使用成績調査」を2023年4月より実施中でございます。

この度、2024年10月16日までに収集された情報をもとに、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

内容

1. 結果の概要	1
1.1 患者背景（安全性解析対象症例）	1
1.2 安全性	1
1.3 有効性	2
2. 調査概要	3
3. 症例構成	4
4. 全体	5
4.1 患者背景	5
4.2 本剤の投与状況	9
4.2.1 本剤の投与量	9
4.2.2 本剤の投与期間	9
4.2.3 本剤の投与状況、中止理由	9
4.3 有害事象・副作用発現状況と転帰	10
4.3.1 有害事象・副作用発現状況	10
4.3.2 転帰	11
4.4 重篤な有害事象・副作用発現状況と転帰	12
4.4.1 重篤な有害事象・副作用発現状況	12
4.4.2 転帰	13
4.5 患者背景別副作用発現状況	13
4.6 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクの副作用発現状況と転帰	15
4.6.1 重度の下痢	15
4.6.2 高血圧	15
4.6.3 肝機能障害	16
4.6.4 好中球減少	17
4.6.5 感染症	17
4.7 有効性	19
4.7.1 血小板数の推移	19
4.7.2 CR、PR、NR の投与時期ごとの割合	19
5. ITP 治療別	20
5.1 患者背景	20
5.2 本剤の投与状況	21
5.3 併用薬の投与状況	21
5.4 副作用発現状況	22
5.5 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクの副作用発現状況	22
5.6 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク以外の副作用発現状況	23
5.7 有効性	23
5.7.1 血小板数の推移	23

5.8 脾臟摘出症例.....	26
5.8.1 患者背景	26
5.8.2 副作用發現狀況.....	26
5.8.3 有効性.....	27
6. Drug Information.....	28

1. 結果の概要

データ収集期間（2023年4月6日 - 2024年10月16日）中に調査票A（本剤投与開始前から6ヵ月後まで）が243例、調査票B（本剤投与開始7ヵ月から12ヵ月後まで）が4例回収された。安全性に関する集計は、安全性解析対象症例241例を対象に実施し、有効性に関する集計は、有効性解析対象症例228例を対象に実施した。

安全性解析対象症例に加え、ITP併用薬の組み合わせ別に、集計を行った。ITP併用薬の組み合わせは、タバリス（FOS）単独投与例、タバリス+グルココルチコイド（FOS+GC）投与例、タバリス+TPO受容体作動薬（FOS+TPO-RA）投与例、タバリス+グルココルチコイド+TPO受容体作動薬（FOS+GC+TPO-RA）投与例、その他投与例とした。

国内外の臨床試験の結果から、本剤のRisk Management Planにおける重要な特定されたリスクは、「重度の下痢」、「高血圧」、「肝機能障害」、「好中球減少」、「感染症」と設定されている。

本調査結果の概要を以下に示す。

1.1 患者背景（安全性解析対象症例）

- 年齢は63.8±17.2歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、65歳以上の割合は56.0%（135例）であった。性別は、男性41.9%（101例）、女性58.1%（140例）であった。平均罹病期間は8.6±12.5年、本剤投与開始前の平均血小板数は、32,226±49,649/ μ Lであった。
- 本剤投与開始前に行ったITP治療は、GCが94.2%（227例）、TPO-RAが88.4%（213例）、リツキシマブが43.6%（105例）であった。脾摘施行患者は17.0%（41例）であった。
- ITP併用薬の組み合わせは、FOS+GC+TPO-RAが37.3%（90例）、FOS+GCが17.4%（42例）、FOS+TPO-RAが12.0%（29例）、FOSの単独投与例は9.1%（22例）であった。

1.2 安全性

- 安全性解析対象症例241例における副作用発現割合は51.9%（125例/248件）であった。10例以上発現した副作用は、高血圧が47例、下痢が43例、肝機能異常が32例、好中球数減少が15例、肝障害が14例であり、いずれも重要な特定されたリスクであった。
- 重篤な副作用発現割合は13.7%（33例/48件）であった。5例以上発現した重篤な副作用は好中球数減少が7例、高血圧が6例、肺炎が5例であり、いずれも重要な特定されたリスクであった。
- 副作用248件の転帰は、回復109件、軽快77件、不明32件、未回復23件、死亡6件、回復したが後遺症あり1件であった。
- 重要な特定されたリスクの発現割合は、重度の下痢は1.2%、高血圧は20.3%、肝機能障害は22.0%、好中球減少は7.5%、感染症は3.7%であり、いずれも国内第Ⅲ相試験の発現割合と大きな違いはなかった。
- ITP併用薬の組み合わせごとの副作用の発現割合は、FOS+GC+TPO-RA投与例が58.9%、FOS+TPO-RAが55.2%、FOS+GCが54.8%、FOS単独投与例が31.8%であった。重篤な副作用発現割合は、それぞれ、17.8%、6.9%、14.3%、13.6%であり、大きな違いはなかった。
- 現時点で製造販売後調査結果から懸念される安全性の問題はみられていない。

1.3 有効性

- 血小板数（中央値）は、本剤投与 4 週後に一旦減少傾向があるものの、概ね $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上で推移した。

2. 調査概要

目的	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象として、ホスタマチニブ（商品名：タバリス、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を確認する。
安全性 検討事項	<ul style="list-style-type: none"> ・重要な特定されたリスク：重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症 ・重要な潜在的リスク：骨粗鬆症患者、骨折患者における骨形成への影響 ・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	全例調査方式 本調査では、Electronic Data Capture (EDC) システムを用い、症例登録及び調査票の作成を行う。なお、EDC システムが使用できない施設については、紙媒体で症例登録及び調査票の作成を行う。
対象患者	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に対し、初めて本剤が投与された患者
調査予定 症例数	安全性解析対象例数として 149 例
観察期間	本剤投与開始後 18 ヶ月間（1.5 年間）。本剤投与中止例については、本剤投与中止 1 ヶ月後まで 調査票 A：本剤投与開始前から 6 ヶ月後まで 調査票 B：本剤投与開始 7 ヶ月から 12 ヶ月後まで 調査票 C：本剤投与開始 13 ヶ月から 18 ヶ月後まで
調査期間 登録期間	<ul style="list-style-type: none"> ・調査期間：販売開始日から全例調査の承認条件解除まで（調査予定症例数 149 例の実施期間：販売開始から 5.5 年間） ・登録期間：販売開始日から 2024 年 9 月 30 日までに投与開始した症例の登録が完了するまで
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、ITP 前治療、併用薬、併用療法、血小板数、出血状況、臨床検査、有害事象 等

3. 症例構成

データ収集期間（2023年4月6日 - 2024年10月16日）中に369施設と契約締結し、202施設から405例が登録され、調査票Aが243例、調査票Bが4例回収された。安全性に関する集計は、安全性解析対象症例241例を対象に実施し、有効性に関する集計は、有効性解析対象症例228例を対象に実施した。（図3-1参照）

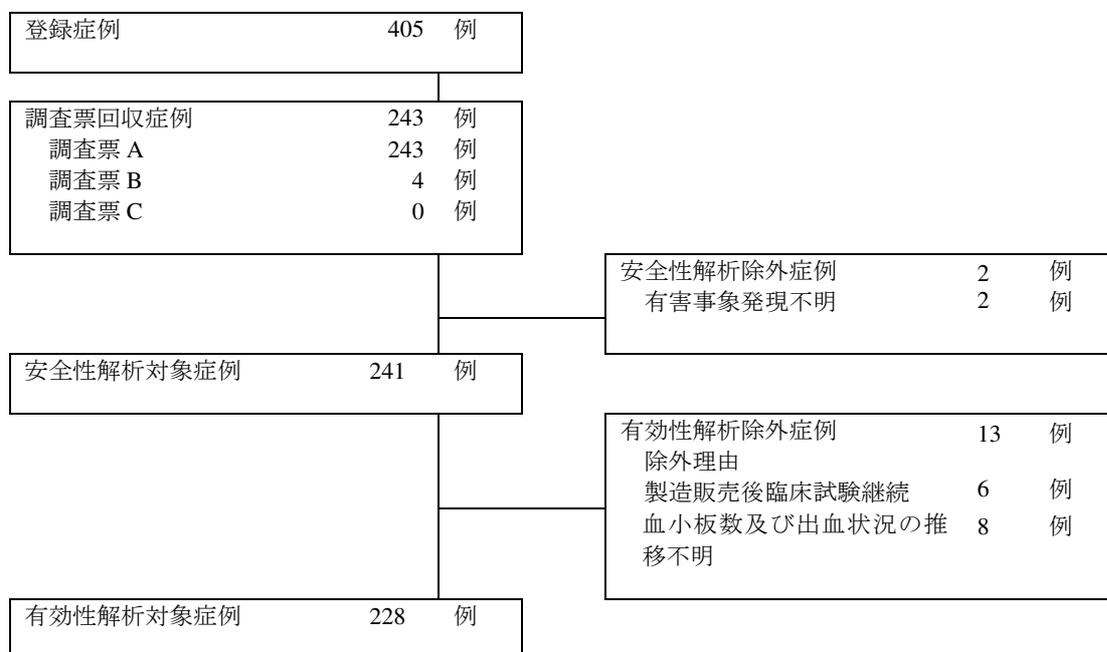


図 3-1 症例構成図

4. 全体

4.1 患者背景

- 年齢は 63.8±17.2 歳（平均値 ±標準偏差）であり、65 歳以上の割合は 56.0%（135 例）であった。性別は、男性 41.9%（101 例）、女性 58.1%（140 例）であった。平均罹病期間は 8.6 ±12.5 年であり、罹病期間 3 年超の割合は 51.9%（125 例）であった。本剤投与開始前の平均血小板数は、32,226±49,649/μL であった。本剤投与開始前の ITP 重症度基準は、ステージIVが最も多く 41.1%であった（表 4.1-1 参照）。
- 治療ライン（本剤が ITP 治療薬として何番目に使用されたか）は、ファーストラインが 0.4%、セカンドラインが 10.4%、サードラインが 28.2%、フォースラインが 22.0%、フィフスライン以上が 39.0%であった（表 4.1-2 参照）。
- 本剤投与開始前に行った ITP 治療（薬剤、療法）有りの患者は 100.0%で、GC が 94.2%（227 例）、TPO-RA が 88.4%（213 例）、リツキシマブが 43.6%（105 例）であった。脾摘施行患者は 17.0%（41 例）であった（表 4.1-3 参照）。
- 合併症を有する患者は 71.8%（173 例）で、高血圧 35.7%（86 例）、次いで糖尿病 18.3%（44 例）であった（表 4.1-4 参照）。
- 血栓塞栓症の既往歴を有する患者は 5.4%であった（表 4.1-5 参照）。
- 血栓塞栓症の素因を有する患者は 8.7%であった（表 4.1-6 参照）。
- ITP 併用薬の組み合わせは、FOS+GC+TPO-RA が 37.3%（90 例）、FOS+GC が 17.4%（42 例）、FOS+TPO-RA が 12.0%（29 例）、FOS の単独投与例は 9.1%（22 例）であった（表 4.1-7 参照）。

表 4.1-1 患者背景一覧

項目	区分	例数	%
対象症例数		241	-
年齢 要約統計量（歳）	平均値±標準偏差	63.8±17.2	-
	中央値	69.0	-
	Q1/Q3	52.0/77.0	-
	最小値/最大値	16.0/92.0	-
年齢 1（歳）	<65	106	44.0
	65≤	135	56.0
年齢 2（歳）	<20	3	1.2
	20≤ ~ <30	10	4.1
	30≤ ~ <40	13	5.4
	40≤ ~ <50	24	10.0
	50≤ ~ <60	34	14.1
	60≤ ~ <70	43	17.8
	70≤ ~ <80	69	28.6
	80≤	45	18.7
性別	男	101	41.9
	女	140	58.1
体重 要約統計量（kg）	平均値±標準偏差	58.23±13.91	-
	中央値	56.50	-
	Q1/Q3	49.60/64.00	-
	最小値/最大値	30.00/120.00	-

項目	区分	例数	%
体重 (kg)	<45	30	12.4
	45 ≤ ~ <55	69	28.6
	55 ≤ ~ <65	77	32.0
	65 ≤	57	23.7
	データ無し	8	3.3
ITP 罹病期間 要約統計量 (年)	平均値±標準偏差	8.6±12.5	-
	中央値	4.7	-
	Q1/Q3	1.1/12.4	-
	最小値/最大値	0.1/103.5	-
ITP 罹病期間 (年)	<1	54	22.4
	1 ≤ ~ <3	38	15.8
	3 ≤ ~ <5	21	8.7
	5 ≤ ~ <10	38	15.8
	10 ≤ ~ <15	26	10.8
	15 ≤	40	16.6
	不明	24	10.0
ITP 診断時の血小板数 要約統計量 (/ μ L)	平均値±標準偏差	21,360±22,958	-
	中央値	13,000	-
	Q1/Q3	4,000/31,000	-
	最小値/最大値	0/108,000	-
ITP 診断時の血小板数 (/ μ L)	30,000 ≤	50	20.7
	20,000 ≤ ~ <30,000	20	8.3
	10,000 ≤ ~ <20,000	29	12.0
	<10,000	76	31.5
	不明	66	27.4
血小板数 (投与開始前) 要約統計量 (/ μ L)	平均値±標準偏差	32,226±49,649	-
	中央値	16,500	-
	Q1/Q3	7,000/33,000	-
	最小値/最大値	0/411,000	-
血小板数 (/ μ L) (投与開始前)	<10,000	77	32.0
	10,000 ≤ ~ <20,000	62	25.7
	20,000 ≤ ~ <30,000	29	12.0
	30,000 ≤	66	27.4
	データ無し	7	2.9
出血状況 (投与開始前) ※複数選択可	無症状	110	-
	皮下出血	112	-
	粘膜出血	32	-
	重症出血	5	-
ITP 重症度基準 (投与開始前)	I	22	9.1
	II	43	17.8
	III	47	19.5
	IV	99	41.1
	V	5	2.1
	判定不能	17	7.1
	不明	7	2.9

特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

血小板数 ($\times 10^4$ / μ L)	臨床症状			
	無症状	皮下出血* ¹	粘膜出血* ²	重症出血* ³
5 ≤ < 10	I	I	II	IV
2 ≤ < 5	II	III	IV	V
< 2	III	IV	IV	V

*1 皮下出血：点状出血、紫斑、斑状出血

*2 粘膜出血：歯肉出血、鼻出血、下血、血尿、月経過多など

*3 重症出血：生命を脅かす危険のある脳出血や重症消化管出血など

表 4.1-2 治療ライン

項目	区分	例数	%
治療ライン ^{注1)}	1	1	0.4
	2	25	10.4
	3	68	28.2
	4	53	22.0
	5以上	94	39.0

注1) 前治療薬を以下の治療ライン区分に分類し、タバリスが治療ラインの何番目に使用されたかを示した。
 ・前治療薬の数に1を足した数を治療ラインとする。区分1はファーストラインでタバリスが使用された症例を示す。
 ・脾摘を実施していた場合、治療ラインに1を加算する。
 前治療薬：トロンボポエチン受容体作動薬、副腎皮質ステロイド、静注免疫グロブリン製剤、リツキシマブ、免疫抑制剤、ダナゾール、化学療法、その他

表 4.1-3 ITP 前治療

項目	区分	例数	%
ITP 前治療 ^{注1)}	有	241	100.0
	無	0	0.0
グルココルチコイド	有	227	94.2
プレドニゾン	有	209	86.7
デキサメタゾン	有	13	5.4
その他のグルココルチコイド	有	22	9.1
TPO 受容体作動薬	有	213	88.4
ロミプロスチム	有	68	28.2
エルトロンボパグ	有	178	73.9
その他の TPO 受容体作動薬	有	0	0.0
リツキシマブ	有	105	43.6
その他の前治療薬	有	128	53.1
脾臓摘出術	有	41	17.0
<i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法	有	62	25.7

注1) タバリス投与開始前に行った ITP 治療 (薬剤、療法)

表 4.1-4 合併症

項目	区分	例数	%
合併症 ^{注1)}	有	173	71.8
	無	67	27.8
骨粗鬆症	有	37	15.4
骨折	有	13	5.4
胃腸疾患	有	16	6.6
肝疾患	有	30	12.4
Child-Pugh 分類	グレード A	16	6.6
	グレード B	1	0.4
	グレード C	0	0.0
	不明	13	5.4
腎疾患	有	23	9.5
高血圧	有	86	35.7
感染症	有	12	5.0
糖尿病	有	44	18.3
血液疾患	有	27	11.2
その他	有	101	41.9

注1) タバリス投与開始時に罹患していた疾患

表 4.1-5 既往歴

項目	区分	例数	%
既往歴 ^{注1)}	有	130	53.9
	無	110	45.6
血栓症 ^{注2)}	有	13	5.4

注1) タバリス投与開始時に治癒していた疾患

注2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「塞栓および血栓」の狭域に該当する事象を血栓症に関連する事象と定義した。

表 4.1-6 *Helicobacter pylori* 感染、血栓塞栓症の素因

項目	区分	例数	%
<i>Helicobacter pylori</i> 感染	陽性	25	10.4
	陰性 (除菌療法完了を含む)	211	87.6
血栓塞栓症の素因	有	21	8.7
	無	220	91.3
抗リン脂質抗体 (陽性)	有	17	7.1
第V因子ライデン変異	有	0	0.0
活性化プロテインC 不応症	有	0	0.0
先天性アンチトロンビンIII 欠損症	有	0	0.0
その他	有	4	1.7

表 4.1-7 併用薬・ITP 併用薬の組み合わせ

項目	区分	例数	%
併用薬 ^{注1)}	有	233	96.7
	無	8	3.3
グルココルチコイド	有	181	75.1
プレドニゾン	有	174	72.2
デキサメタゾン	有	6	2.5
その他のグルココルチコイド	有	7	2.9
TPO 受容体作動薬	有	162	67.2
ロミプロスチム	有	66	27.4
エルトロンボパグ	有	112	46.5
その他の TPO 受容体作動薬	有	0	0.0
リツキシマブ	有	30	12.4
その他の ITP 治療薬	有	39	16.2
その他の併用薬剤	有	150	62.2
ITP 併用薬の組み合わせ ^{注2)}	FOS のみ	22	9.1
	FOS +GC	42	17.4
	FOS +TPO-RA	29	12.0
	FOS +GC+TPO-RA	90	37.3
	その他	58	24.1

注1) タバリス投与開始以降に使用している薬剤

注2) FOS : タバリス、GC : グルココルチコイド、TPO-RA : TPO 受容体作動薬

4.2 本剤の投与状況

4.2.1 本剤の投与量

- 本剤の1日平均投与量（投与開始時）は、 $201.2 \pm 36.5 \text{mg}$ であり、1日平均投与量（投与期間中）は、 $206.9 \pm 41.2 \text{mg}$ であった（表 4.2.1-1 参照）。

表 4.2.1-1 本剤の投与量

項目	区分	例数	%
1日投与量（投与開始時） 要約統計量（mg）	平均値±標準偏差	201.2±36.5	-
	中央値	200.0	-
	Q1/Q3	200.0/200.0	-
	最小値/最大値	100.0/400.0	-
1日投与量（mg）（投与開始時）	≤100	12	5.0
	100< ~ ≤150	4	1.7
	150< ~ ≤200	209	86.7
	200< ~ ≤300	15	6.2
	300<	1	0.4
	不明	0	0.0
1日平均投与量（投与期間中） 要約統計量（mg）	平均値±標準偏差	206.9±41.2	-
	中央値	200.0	-
	Q1/Q3	200.0/200.0	-
	最小値/最大値	100.0/300.0	-
1日平均投与量（mg）（投与期間中）	≤100	6	2.5
	100< ~ ≤150	13	5.4
	150< ~ ≤200	162	67.2
	200< ~ ≤300	59	24.5
	300<	0	0.0
	不明	1	0.4

4.2.2 本剤の投与期間

- 本剤の平均投与期間は、 126.8 ± 75.7 日であった（表 4.2.2-1 参照）

表 4.2.2-1 本剤の投与期間

項目	区分	例数	%
投与期間 要約統計量（日）	平均値±標準偏差	126.8±75.7	-
	中央値	153.0	-
	Q1/Q3	56.5/181.0	-
	最小値/最大値	2.0/361.0	-
投与期間（週） ※休薬期間を除いた本剤の投与期間	<4	23	9.5
	4≤<8	36	14.9
	8≤<12	27	11.2
	12≤<24	37	15.4
	24≤<48	112	46.5
	48≤<72	5	2.1
	不明	1	0.4

4.2.3 本剤の投与状況、中止理由

- 本剤の投与状況は、投与継続 55.6%（134 例）、投与中止 44.0%（106 例）、不明 0.4%（1 例）であった。投与中止理由は、効果不十分 41 例、有害事象発現 44 例、来院せず 4 例、その他 31 例であった（表 4.2.3-1 参照）。

表 4.2.3-1 本剤の投与状況、中止理由

項目	区分	例数	%
投与状況	継続	134	55.6
	中止	106	44.0
	不明	1	0.4
中止理由 ※複数選択可	効果不十分	41	-
	有害事象発現	44	-
	来院せず	4	-
	その他	31	-

4.3 有害事象・副作用発現状況と転帰

4.3.1 有害事象・副作用発現状況

- 安全性解析対象症例 241 例における有害事象発現割合は 66.0% (159 例)、副作用発現割合は 51.9% (125 例) であった。
- 最も発現割合が高かった有害事象は、高血圧 21.2% (51 例) であり、次いで、下痢 17.8% (43 例)、肝機能異常 14.5% (35 例)、肝障害、好中球数減少が各 7.1% (17 例) であった。最も発現割合が高かった副作用は、高血圧 19.5% (47 例) であり、次いで、下痢 17.8% (43 例)、肝機能異常 13.3% (32 例)、好中球数減少 6.2% (15 例)、肝障害 5.8% (14 例) であった。2 例以上発現した有害事象を表 4.3.1-1 に示す。

表 4.3.1-1 有害事象・副作用発現割合

	有害事象の発現状況	副作用の発現状況
安全性解析対象症例数	241	241
発現症例数	159	125
発現割合	66.0%	51.9%
疾患等の種類 ^{注1)}	発現症例数 (発現割合)	発現症例数 (発現割合)
感染症および寄生虫症		
感染	3 (1.2%)	1 (0.4%)
咽頭炎	2 (0.8%)	1 (0.4%)
肺炎	10 (4.1%)	5 (2.1%)
敗血症	4 (1.7%)	1 (0.4%)
尿路感染	5 (2.1%)	-
細菌性肺炎	2 (0.8%)	-
COVID-19	5 (2.1%)	-
COVID-19肺炎	2 (0.8%)	-
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)		
急性骨髄性白血病	2 (0.8%)	-
血液およびリンパ系障害		
貧血	7 (2.9%)	3 (1.2%)
好中球減少症	3 (1.2%)	2 (0.8%)
代謝および栄養障害		
低血糖	2 (0.8%)	1 (0.4%)
低カリウム血症	2 (0.8%)	1 (0.4%)
食欲減退	2 (0.8%)	1 (0.4%)
神経系障害		
浮動性めまい	3 (1.2%)	3 (1.2%)
味覚障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)
心臓障害		
心不全	2 (0.8%)	1 (0.4%)
心筋梗塞	2 (0.8%)	1 (0.4%)

	有害事象の発現状況		副作用の発現状況	
血管障害				
高血圧	51	(21.2%)	47	(19.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
肺胞出血	2	(0.8%)	1	(0.4%)
肺塞栓症	2	(0.8%)	1	(0.4%)
胃腸障害				
腹痛	2	(0.8%)	2	(0.8%)
下痢	43	(17.8%)	43	(17.8%)
胃腸出血	3	(1.2%)	-	
肝胆道系障害				
肝機能異常	35	(14.5%)	32	(13.3%)
肝障害	17	(7.1%)	14	(5.8%)
腎および尿路障害				
腎機能障害	2	(0.8%)	2	(0.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態				
発熱	2	(0.8%)	2	(0.8%)
臨床検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.8%)	2	(0.8%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2	(0.8%)	2	(0.8%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.8%)	2	(0.8%)
リンパ球数減少	2	(0.8%)	2	(0.8%)
好中球数減少	17	(7.1%)	15	(6.2%)
赤血球数減少	2	(0.8%)	1	(0.4%)
白血球数減少	4	(1.7%)	1	(0.4%)
血小板数増加	5	(2.1%)	5	(2.1%)
肝酵素上昇	2	(0.8%)	2	(0.8%)
傷害、中毒および処置合併症				
転倒	2	(0.8%)	-	

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

4.3.2 転帰

- 副作用 248 件の転帰は、回復 109 件、軽快 77 件、不明 32 件、未回復 23 件、死亡 6 件、回復したが後遺症あり 1 件であった（表 4.3.2-1 参照）。未回復の症例については、再調査及び追跡調査中である。
- 死亡 5 例 6 件については、好中球数減少と腸球菌性菌血症が発現し死亡に至った症例が 1 例、肺炎により死亡に至った症例が 1 例、好中球数減少発現後、骨髄抑制が発現し死亡に至った症例が 1 例、肝機能異常により死亡に至った症例が 1 例、死亡原因が不明の症例が 1 例であった。詳細は死亡症例一覧を参照。

表 4.3.2-1 副作用の転帰

合計	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
248	109	77	1	23	6	32

4.4 重篤な有害事象・副作用発現状況と転帰

4.4.1 重篤な有害事象・副作用発現状況

- 安全性解析対象症例 241 例における重篤な有害事象発現割合は 27.0% (65 例)、重篤な副作用発現割合は 13.7% (33 例) であった。
- 最も発現割合が高かった重篤な有害事象は、肺炎、好中球数減少が各 3.7% (9 例) であり、次いで、高血圧 2.9% (7 例)、肝機能異常 2.1% (5 例) であった。最も発現割合が高かった重篤な副作用は、好中球数減少 2.9% (7 例) であり、次いで、高血圧 2.5% (6 例)、肺炎 2.1% (5 例) であった。2 例以上発現した重篤な有害事象と全ての重篤な副作用を表 4.4.1-1 に示す。

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 4.4.1-1 重篤な有害事象・副作用発現割合

	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	241		241	
発現症例数	65		33	
発現割合	27.0%		13.7%	
疾患等の種類 ^{注1)}	発現症例数 (発現割合)		発現症例数 (発現割合)	
感染症および寄生虫症				
腸球菌性菌血症	1	(0.4%)	1	(0.4%)
肺炎	9	(3.7%)	5	(2.1%)
敗血症	4	(1.7%)	1	(0.4%)
尿路感染	3	(1.2%)		-
サイトメガロウイルス血症	1	(0.4%)	1	(0.4%)
細菌性肺炎	2	(0.8%)		-
COVID-19 肺炎	2	(0.8%)		-
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)				
急性骨髄性白血病	2	(0.8%)		-
血液およびリンパ系障害				
貧血	2	(0.8%)	1	(0.4%)
発熱性好中球減少症	1	(0.4%)	1	(0.4%)
骨髄抑制	1	(0.4%)	1	(0.4%)
好中球減少症	2	(0.8%)	1	(0.4%)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	1	(0.4%)	1	(0.4%)
代謝性アシドーシス	1	(0.4%)	1	(0.4%)
心臓障害				
心不全	2	(0.8%)	1	(0.4%)
心筋梗塞	2	(0.8%)	1	(0.4%)

	重篤な有害事象の 発現状況	重篤な副作用の 発現状況
血管障害		
高血圧	7 (2.9%)	6 (2.5%)
深部静脈血栓症	1 (0.4%)	1 (0.4%)
高血圧緊急症	1 (0.4%)	1 (0.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺胞出血	2 (0.8%)	1 (0.4%)
肺塞栓症	2 (0.8%)	1 (0.4%)
胃腸障害		
下痢	3 (1.2%)	3 (1.2%)
胃腸出血	3 (1.2%)	-
肝胆道系障害		
肝機能異常	5 (2.1%)	4 (1.7%)
肝障害	2 (0.8%)	2 (0.8%)
腎および尿路障害		
慢性腎臓病	1 (0.4%)	1 (0.4%)
急性腎障害	1 (0.4%)	1 (0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
死亡	1 (0.4%)	1 (0.4%)
発熱	1 (0.4%)	1 (0.4%)
臨床検査		
好中球数減少	9 (3.7%)	7 (2.9%)

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

4.4.2 転帰

- 重篤な副作用 48 件の転帰は、軽快 18 件、回復 15 件、死亡 6 件、未回復、不明 4 件、回復したが後遺症あり 1 件であった（表 4.4.2-1 参照）。

表 4.4.2-1 重篤な副作用の転帰

合計	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
48	15	18	1	4	6	4

4.5 患者背景別副作用発現状況

- 副作用発現症例全体では、血栓塞栓症の素因の有無、血栓症の既往の有無に有意差が認められ、重篤な副作用発現症例では、年齢に有意差が認められた（表 4.5-1 参照）。

表 4.5-1 患者背景別副作用発現割合

区分	対象 症例 数	副作用全体				重篤な副作用				
		有	無	%	検定	有	無	%	検定	
対象症例数	241	125	116	51.9		33	208	13.7		
年齢 1 (歳)	<65	106	59	47	55.7	P= 0.3025	8	98	7.5	P= 0.0145
	65≤	135	66	69	48.9		25	110	18.5	

区分		対象 症例 数	副作用全体				重篤な副作用			
			有	無	%	検定	有	無	%	検定
年齢 2 (歳)	<20	3	1	2	33.3	P= 0.3152	0	3	0.0	P= 0.2367
	20 ≤ ~ <30	10	4	6	40.0		1	9	10.0	
	30 ≤ ~ <40	13	5	8	38.5		0	13	0.0	
	40 ≤ ~ <50	24	16	8	66.7		4	20	16.7	
	50 ≤ ~ <60	34	16	18	47.1		1	33	2.9	
	60 ≤ ~ <70	43	28	15	65.1		6	37	14.0	
	70 ≤ ~ <80	69	32	37	46.4		11	58	15.9	
	80 ≤	45	23	22	51.1		10	35	22.2	
性別	男	101	47	54	46.5	P= 0.1914	12	89	11.9	P= 0.5707
	女	140	78	62	55.7		21	119	15.0	
ITP 罹病 期間(年)	<1	54	25	29	46.3	P= 0.6011	9	45	16.7	P= 0.7860
	1 ≤ ~ <3	38	21	17	55.3		6	32	15.8	
	3 ≤ ~ <5	21	13	8	61.9		2	19	9.5	
	5 ≤ ~ <10	38	18	20	47.4		4	34	10.5	
	10 ≤ ~ <15	26	14	12	53.8		2	24	7.7	
	15 ≤	40	25	15	62.5		7	33	17.5	
	不明	24	9	15	37.5		3	21	12.5	
血栓塞栓 症の素因	有	21	16	5	76.2	P= 0.0224	4	17	19.0	P= 0.5028
	無	220	109	111	49.5		29	191	13.2	
既往歴 ^注 1) 血栓症	有	13	11	2	84.6	P= 0.0199	2	11	15.4	P= 0.6952
	無	227	113	114	49.8		31	196	13.7	
合併症 ^注 2)	有	173	93	80	53.8	P= 0.4717	27	146	15.6	P= 0.2140
	無	67	32	35	47.8		6	61	9.0	
肝疾患	有	30	18	12	60.0	P= 0.4356	5	25	16.7	P= 0.5772
	無	210	107	103	51.0		28	182	13.3	
腎疾患	有	23	11	12	47.8	P= 0.8267	6	17	26.1	P= 0.1030
	無	217	114	103	52.5		27	190	12.4	
脾臓摘出 術	有	41	21	20	51.2	P= 1.0000	3	38	7.3	P= 0.3161
	無	200	104	96	52.0		30	170	15.0	
ITP 併用 薬の組み 合わせ	FOSのみ	22	7	15	31.8	P= 0.1503	3	19	13.6	P= 0.5633
	FOS+GC	42	23	19	54.8		6	36	14.3	
	FOS+TPO	29	16	13	55.2		2	27	6.9	
	FOS+GC+ TPO	90	53	37	58.9		16	74	17.8	
	その他	58	26	32	44.8		6	52	10.3	
ITP 重症 度基準 (投与開 始前)	I	22	8	14	36.4	P= 0.1441	3	19	13.6	P= 0.1573
	II	43	23	20	53.5		4	39	9.3	
	III	47	30	17	63.8		4	43	8.5	
	IV	99	52	47	52.5		21	78	21.2	
	V	5	1	4	20.0		0	5	0.0	
	判定不能	17	10	7	58.8		0	17	0.0	
	不明	7	1	6	14.3		1	6	14.3	
体重(kg)	<45	30	16	14	53.3	P= 0.0379	5	25	16.7	P= 0.4928
	45 ≤ ~ <55	69	45	24	65.2		13	56	18.8	
	55 ≤ ~ <65	77	37	40	48.1		9	68	11.7	
	65 ≤	57	23	34	40.4		6	51	10.5	
	データ無し	8	4	4	50.0		0	8	0.0	

注 1) タバリス投与開始時に治癒していた疾患

注 2) タバリス投与開始時に罹患していた疾患

4.6 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクの副作用発現状況と転帰

4.6.1 重度の下痢

- 重度の下痢^{注1)}に関連する事象は、下痢 1.2% (3 例) であった (表 4.6.1-1 参照)。転帰別の本剤処置を表 4.6.1-2 に示す。

表 4.6.1-1 副作用発現割合 (重度の下痢)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	241	
副作用等の発現症例数	3	
副作用等の発現割合	1.2%	
副作用等の種類 ^{注2)}	発現症例数 (発現割合)	
胃腸障害	3	(1.2%)
下痢	3	(1.2%)

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「非感染性下痢」の狭域に該当する重篤な事象を重度の下痢に関連する事象と定義した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

表 4.6.1-2 転帰と処置 (重度の下痢)

	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	3	2	1	0	0	0	0
本剤の処置							
継続	0	0	0	0	0	0	0
減量	0	0	0	0	0	0	0
休薬	0	0	0	0	0	0	0
中止	2	1	1	0	0	0	0
該当せず ^{注1)}	1	1	0	0	0	0	0

注 1) 投与終了後に発現した場合、患者が死亡した場合、又は本剤処置の詳細が不明の場合は「該当せず」と表記した。

4.6.2 高血圧

- 高血圧に関連する事象^{注1)}は、20.3% (49 例) であり、内訳は、高血圧 19.5% (47 例)、高血圧緊急症、血圧上昇が各 0.4% (1 例) であった (表 4.6.2-1 参照)。転帰別の本剤処置を表 4.6.2-2 に示す。

表 4.6.2-1 副作用発現割合 (高血圧)

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	241	
副作用等の発現症例数	49	
副作用等の発現割合	20.3%	
副作用等の種類 ^{注2)}	発現症例数 (発現割合)	
血管障害	48	(19.9%)
高血圧	47	(19.5%)
高血圧緊急症	1	(0.4%)
臨床検査	1	(0.4%)
血圧上昇	1	(0.4%)

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「高血圧」の狭域に該当する事象を高血圧に関連する事象と定義した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

表 4.6.2-2 転帰と処置（高血圧）

	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	50	14	23	0	7	0	6
本剤の処置							
継続	29	7	15	0	5	0	2
減量	4	1	2	0	1	0	0
休薬	4	4	0	0	0	0	0
中止	9	2	6	0	1	0	0
該当せず ^{注1)}	4	0	0	0	0	0	4

注 1) 投与終了後に発現した場合、患者が死亡した場合、又は本剤処置の詳細が不明の場合は「該当せず」と表記した。

4.6.3 肝機能障害

- 肝機能障害に関連する事象^{注1)}は、22.0%（53例）であり、内訳は、肝機能異常 13.3%（32例）、肝障害 5.8%（14例）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇が各 0.8%（2例）、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、血中ビリルビン増加、トランスアミナーゼ上昇が各 0.4%（1例）であった（表 4.6.3-1 参照）。転帰別の本剤処置を表 4.6.3-2 に示す。

表 4.6.3-1 副作用発現割合（肝機能障害）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	241	
副作用等の発現症例数	53	
副作用等の発現割合	22.0%	
副作用等の種類 ^{注2)}	発現症例数（発現割合）	
肝胆道系障害	46	(19.1%)
肝機能異常	32	(13.3%)
肝障害	14	(5.8%)
臨床検査	8	(3.3%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1	(0.4%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	(0.8%)
血中ビリルビン増加	1	(0.4%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(0.8%)
トランスアミナーゼ上昇	1	(0.4%)
肝酵素上昇	2	(0.8%)

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」の狭域、SMQ 「胆道系に関連する臨床検査、徴候及び症状」の狭域、SMQ 「胆道障害」の狭域のいずれかに該当する事象を肝機能障害に関連する事象と定義した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

表 4.6.3-2 転帰と処置（肝機能障害）

	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	56	24	20	0	4	1	7
本剤の処置							
継続	20	9	7	0	2	0	2
減量	11	4	6	0	1	0	0
休薬	2	0	1	0	1	0	0
中止	18	10	6	0	0	1	1
該当せず ^{注1)}	5	1	0	0	0	0	4

注 1)投与終了後に発現した場合、患者が死亡した場合、又は本剤処置の詳細が不明の場合は「該当せず」と表記した。

4.6.4 好中球減少

- 好中球減少に関連する事象^{注1)}は、7.5%（18例）であり、内訳は、好中球数減少 6.2%（15例）、好中球減少症 0.8%（2例）、発熱性好中球減少症 0.4%（1例）であった（表 4.6.4-1 参照）。転帰別の本剤処置を表 4.6.4-2 に示す。

表 4.6.4-1 副作用発現割合（好中球減少）

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	241
副作用等の発現症例数	18
副作用等の発現割合	7.5%
副作用等の種類 ^{注2)}	発現症例数（発現割合）
血液およびリンパ系障害	3（1.2%）
発熱性好中球減少症	1（0.4%）
好中球減少症	2（0.8%）
臨床検査	15（6.2%）
好中球数減少	15（6.2%）

注 1)「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ「造血障害による白血球減少症」の狭域に該当する事象のうち、PT 英名に「neutro」を含む事象を好中球減少に関連する事象と定義した。

注 2)「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

表 4.6.4-2 転帰と処置（好中球減少）

	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	22	12	4	0	3	1	2
本剤の処置							
継続	2	1	0	0	1	0	0
減量	6	6	0	0	0	0	0
休薬	5	2	2	0	0	0	1
中止	7	3	2	0	2	0	0
該当せず ^{注1)}	2	0	0	0	0	1	1

注 1)投与終了後に発現した場合、患者が死亡した場合、又は本剤処置の詳細が不明の場合は「該当せず」と表記した。

4.6.5 感染症

- 感染症に関連する事象^{注1)}は、3.7%（9例）であり、内訳は、肺炎 2.1%（5例）、腸球菌性菌血症、感染、咽頭炎、敗血症、サイトメガロウイルス血症、ニューモシスチス・イロベチ肺炎が各 0.4%（1例）であった（表 4.6.5-1 参照）。転帰別の本剤処置を表 4.6.5-2 に

示す。

表 4.6.5-1 副作用発現割合（感染症）

	製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	241	
副作用等の発現症例数	9	
副作用等の発現割合	3.7%	
副作用等の種類 ^{注2)}	発現症例数（発現割合）	
感染症および寄生虫症	9	(3.7%)
腸球菌性菌血症	1	(0.4%)
感染	1	(0.4%)
咽頭炎	1	(0.4%)
肺炎	5	(2.1%)
敗血症	1	(0.4%)
サイトメガロウイルス血症	1	(0.4%)
ニューモシスチス・イロペチイ肺炎	1	(0.4%)

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) のプライマリーSOC が「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を感染症に関連する事象と定義した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

表 4.6.5-2 転帰と処置（感染症）

	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	11	5	2	0	0	2	2
本剤の処置							
継続	6	4	2	0	0	0	0
減量	1	1	0	0	0	0	0
休薬	1	0	0	0	0	0	1
中止	1	0	0	0	0	1	0
該当せず ^{注1)}	2	0	0	0	0	1	1

注 1) 投与終了後に発現した場合、患者が死亡した場合、又は本剤処置の詳細が不明の場合は「該当せず」と表記した。

4.7 有効性

4.7.1 血小板数の推移

- 本剤開始前の血小板数（中央値）は、 $1.6 \pm 4.9 \times 10^4 / \mu\text{L}$ で、本剤投与 4 週後に一旦減少傾向があるものの、概ね $5 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 以上で推移した（図 4.7.1-1 参照）。なお、血小板の推移は、評価時点で本剤を投与していた症例での集計である。各評価時点での症例数はグラフ下に示した。

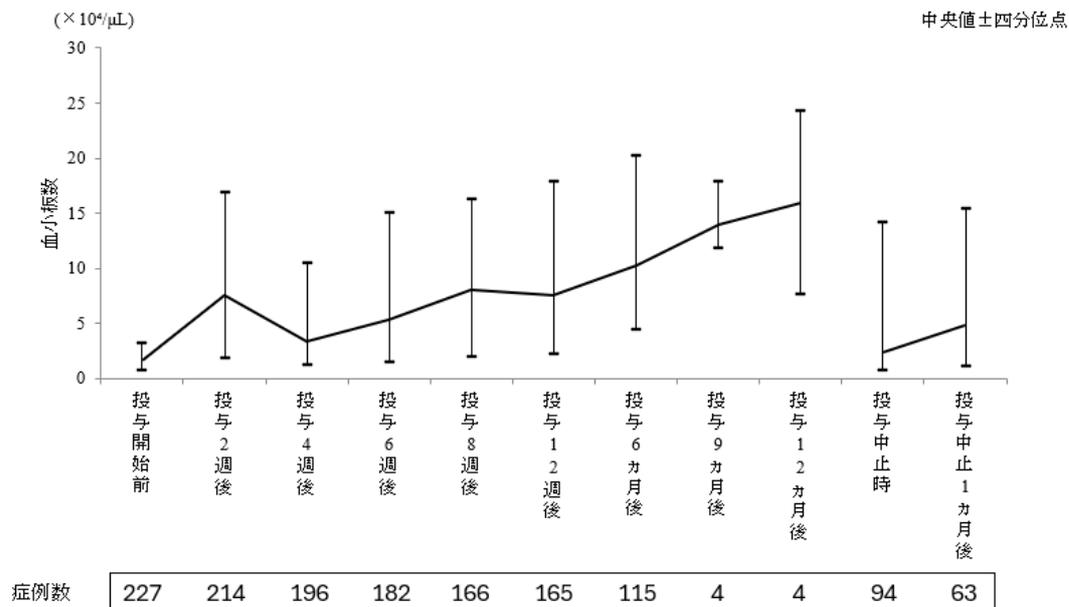


図 4.7.1-1 血小板数の推移

4.7.2 CR、PR、NR の投与時期ごとの割合

- CR、PR、NR^{注1)}の本剤投与時期ごとの割合は、投与開始 6 カ月後では CR が 51.8%、CR+PR が 65.8%であった（表 4.7.2-1 参照）。なお、CR、PR、NR の投与時期ごとの割合は、評価時点で本剤を投与していた症例を母数として集計した。

表 4.7.2-1 CR、PR、NR の投与時期ごとの割合

時期	合計	CR		PR		NR	
		例数	%	例数	%	例数	%
投与開始時	226	-	-	-	-	-	-
投与開始 2 週後	212	77	36.3	28	13.2	107	50.5
投与開始 4 週後	195	56	28.7	26	13.3	113	57.9
投与開始 6 週後	181	59	32.6	27	14.9	95	52.5
投与開始 8 週後	165	70	42.4	22	13.3	73	44.2
投与開始 12 週後	163	67	41.1	25	15.3	71	43.6
投与開始 6 カ月後	114	59	51.8	16	14.0	39	34.2
投与開始 9 カ月後	4	4	100.0	0	0.0	0	0.0
投与開始 12 カ月後	5	3	60.0	0	0.0	2	40.0
投与開始 15 カ月後	1	0	0.0	0	0.0	1	100.0
投与開始 18 カ月後	0	0	-	0	-	0	-

注 1)成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2019 改訂版：臨床血液;60(8),879

CR（完全奏効）：血小板数 10 万/ μL 以上で出血症状を認めない状態

PR（部分奏効）：血小板数 3 万/ μL 以上かつ治療前値の 2 倍以上で出血症状を認めない状態

NR（無効）：血小板数 3 万/ μL 未満、治療前値の 2 倍未満の増加、出血症状の存在、これらの少なくとも一つに該当

5. ITP 治療別

ITP 併用薬の組み合わせの内訳は、タバリス (FOS) 単独投与例 9.1% (22 例)、タバリス + グルココルチコイド (FOS + GC) 17.4% (42 例)、タバリス + TPO 受容体作動薬 (FOS+TPO-RA) 12.0% (29 例)、タバリス + グルココルチコイド + TPO 受容体作動薬 (FOS+GC+TPO-RA) 37.3% (90 例)、その他は 24.1% (58 例) であった。

5.1 患者背景

- 年齢、性別、体重、ITP 罹病期間、投与開始時の血小板数、ITP 前治療について、ITP 併用薬の組み合わせごとに大きな差はなかった (表 5.1-1、表 5.1-2 参照)。

表 5.1-1 年齢、性別、体重、ITP 罹病期間、投与開始時の血小板数

項目	全体		FOS のみ		FOS+GC		FOS + TPO-RA		FOS+GC+ TPO-RA		その他		
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
対象症例数	241	-	22	-	42	-	29	-	90	-	58	-	
年齢 (歳)	平均値 ±SD 63.8±17.2		71.3±14.3		62.3±16.9		62.8±19.3		65.2±15.9		60.5±18.9		
年齢 (歳)	<65	106	44.0	5	22.7	20	47.6	14	48.3	40	44.4	27	46.6
	65≤	135	56.0	17	77.3	22	52.4	15	51.7	50	55.6	31	53.4
性別	男	101	41.9	8	36.4	13	31.0	15	51.7	40	44.4	25	43.1
	女	140	58.1	14	63.6	29	69.0	14	48.3	50	55.6	33	56.9
体重 (kg)	平均値 ±SD 58.23±13.91		58.88±17.51		56.83±12.39		61.05±16.03		56.76±13.19		59.80±13.56		
ITP 罹病期間 (年)	平均値 ±SD 8.6±12.5		7.1±6.5		8.6±10.6		6.3±5.2		10.6±17.2		7.2±9.5		
投与開始時の血小板数 (μL)	平均値 ±SD 32,226 ±49,649		44,400 ±36,677		32,732 ±36,668		23,679 ±35,430		32,522 ±42,638		31,291 ±73,816		

表 5.1-2 ITP 前治療

項目	全体		FOS のみ		FOS+GC		FOS + TPO-RA		FOS+GC+ TPO-RA		その他		
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
対象症例数	241	-	22	-	42	-	29	-	90	-	58	-	
ITP 前治療 ^{注1)}	有	241	100.0	22	100.0	42	100.0	29	100.0	90	100.0	58	100.0
	無	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
グルココルチコイド	有	227	94.2	17	77.3	42	100.0	22	75.9	88	97.8	58	100.0
プレドニゾロン	有	209	86.7	13	59.1	42	100.0	18	62.1	85	94.4	51	87.9
デキサメタゾン	有	13	5.4	2	9.1	0	0.0	1	3.4	4	4.4	6	10.3
その他のグルココルチコイド	有	22	9.1	2	9.1	3	7.1	4	13.8	5	5.6	8	13.8
TPO 受容体作動薬	有	213	88.4	13	59.1	32	76.2	29	100.0	86	95.6	53	91.4
ロミプロスチム	有	68	28.2	3	13.6	6	14.3	12	41.4	31	34.4	16	27.6
エルトロンボパグ	有	178	73.9	12	54.5	29	69.0	23	79.3	70	77.8	44	75.9
その他の TPO 受容体作動薬	有	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
リツキシマブ	有	105	43.6	3	13.6	17	40.5	11	37.9	36	40.0	38	65.5
その他の前治療薬	有	128	53.1	14	63.6	20	47.6	14	48.3	40	44.4	40	69.0
脾臓摘出術	有	41	17.0	1	4.5	4	9.5	1	3.4	19	21.1	16	27.6

注1) タバリス投与開始前に行った ITP 治療 (薬剤、療法)

5.2 本剤の投与状況

- 投与量、投与状況について、ITP 併用薬の組み合わせごとに大きな差はなかった（表 5.2-1、表 5.2-2 参照）。

表 5.2-1 本剤の投与量

項目	全体		FOS のみ		FOS+GC		FOS+TPO-RA		FOS+GC+TPO-RA		その他	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象症例数	241	-	22	-	42	-	29	-	90	-	58	-
1 日平均投与量 (mg)	206.9±41.2		210.0±40.4		205.7±42.9		204.2±45.3		205.4±40.2		210.4±40.7	
本剤投与期間 (日)	126.8±75.7		148.9±75.8		122.6±75.0		112.1±83.4		132.6±78.4		119.5±67.2	

表 5.2-2 本剤の投与状況、中止理由

項目	全体		FOS のみ		FOS+GC		FOS+TPO-RA		FOS+GC+TPO-RA		その他		
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
対象症例数	241	-	22	-	42	-	29	-	90	-	58	-	
投与状況	継続	134	55.6	16	72.7	22	52.4	15	51.7	54	60.0	27	46.6
	中止	106	44.0	6	27.3	20	47.6	14	48.3	36	40.0	30	51.7
	不明	1	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.7
中止理由 ※複数選択可	効果不十分	41	-	3	-	9	-	6	-	9	-	14	-
	有害事象発現	44	-	1	-	9	-	9	-	15	-	10	-
	来院せず	4	-	0	-	0	-	0	-	3	-	1	-
	その他	31	-	2	-	5	-	3	-	12	-	9	-

5.3 併用薬の投与状況

- 本剤投与開始時と最終投与時の投与量ごとの例数（GC 投与量）について、本剤投与後に GC が減量できた症例は 10%程度、中止できた症例は 15~20%程度であった（表 5.3-1 参照）。

表 5.3-1 本剤開始時の GC 投与量別の GC 投与量の比較

項目	全体		FOS+GC		FOS+GC+TPO-RA		その他	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象症例数	241	-	42	-	90	-	58	-
本剤投与開始時 GC 投与有	171	-	38	-	87	-	46	-
本剤投与開始後 GC 投与量増量	7	4.1	2	5.3	1	1.1	4	8.7
本剤投与開始後 GC 投与量変化なし	100	58.5	23	60.5	58	66.7	19	41.3
本剤投与開始後 GC 投与量減量	24	14.0	4	10.5	12	13.8	8	17.4
本剤投与開始後 GC 投与中止	40	23.4	9	23.7	16	18.4	15	32.6

5.4 副作用発現状況

- 副作用の発現割合について、ITP 併用薬の組み合わせごとに大きな差はなかった。(表 5.4-1 参照)。重篤な副作用の転帰について表 5.4-2 に示す。

表 5.4-1 副作用発現割合

項目	全体		FOSのみ		FOS+GC		FOS+TPO-RA		FOS+GC+TPO-RA		その他	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象症例数	241	-	22	-	42	-	29	-	90	-	58	-
副作用	125	51.9	7	31.8	23	54.8	16	55.2	53	58.9	26	44.8
重篤な副作用	33	13.7	3	13.6	6	14.3	2	6.9	16	17.8	6	10.3
死亡に至った副作用	5	2.1	0	0.0	1	2.4	0	0.0	1	1.1	3	5.2
中止に至った副作用	47	19.5	3	13.6	42	19.0	10	34.5	15	16.7	11	19.0

表 5.4-2 重篤な副作用の転帰

	全体	FOSのみ	FOS+GC	FOS+TPO-RA	FOS+GC+TPO-RA	その他
件数	48	5	7	5	18	13
回復	15	1	3	2	6	3
軽快	18	3	1	3	7	4
回復したが後遺症あり	1	0	0	0	1	0
未回復	4	0	2	0	1	1
死亡	6	0	1	0	1	4
不明	4	1	0	0	2	1

5.5 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクの副作用発現状況

- 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクの副作用発現割合について、ITP 併用薬の組み合わせごとに大きな差はなかった (表 5.5-1 参照)。

表 5.5-1 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスクの副作用発現割合

項目	全体		FOSのみ		FOS+GC		FOS+TPO-RA		FOS+GC+TPO-RA		その他	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
対象症例数	241	-	22	-	42	-	29	-	90	-	58	-
下痢 ^{注1)}	3	1.2	0	0.0	0	0.0	1	3.4	2	2.2	0	0.0
高血圧 ^{注2)}	49	20.3	4	18.2	8	19.0	5	17.2	28	31.1	4	6.9
肝機能障害 ^{注3)}	53	22.0	2	9.1	11	26.2	6	20.7	19	21.1	15	25.9
好中球減少 ^{注4)}	18	7.5	1	4.5	8	19.0	3	10.3	2	2.2	4	6.9
感染症 ^{注5)}	9	3.7	0	0.0	2	4.8	0	0.0	3	3.3	4	6.9

「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「非感染性下痢」の狭域に該当する重篤な事象を重度の下痢に関連する事象と定義した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「高血圧」の狭域に該当する事象を高血圧に関連する事象と定義した。

注 3) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」の狭域、SMQ 「胆道系に関連する臨床検査、徴候及び症状」の狭域、SMQ 「胆道障害」の狭域のいずれかに該当する事象を肝機能障害に関連する事象と定義した。

注 4) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「造血障害による白血球減少症」の狭域に該当する事象のうち、PT 英名に「neutro」を含む事象を好中球減少に関連する事象と定義した。

注 5) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) のプライマリーSOC が「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を感染症に関連する事象と定義した。

5.6 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク以外の副作用発現状況

- 医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク以外の副作用で、いずれかの投与群で10%以上認められた副作用は無かった。

5.7 有効性

5.7.1 血小板数の推移

- いずれの ITP 併用薬の組み合わせも、本剤投与 4 週後に一旦減少傾向があるものの、血小板数（中央値）は概ね $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上で推移した（図 5.7.1-1、図 5.7.1-2、図 5.7.1-3、図 5.7.1-4、図 5.7.1-5、図 5.7.1-6 参照）。なお、血小板の推移は、評価時点で本剤を投与していた症例での集計である。各評価時点での症例数はグラフ下に示した。

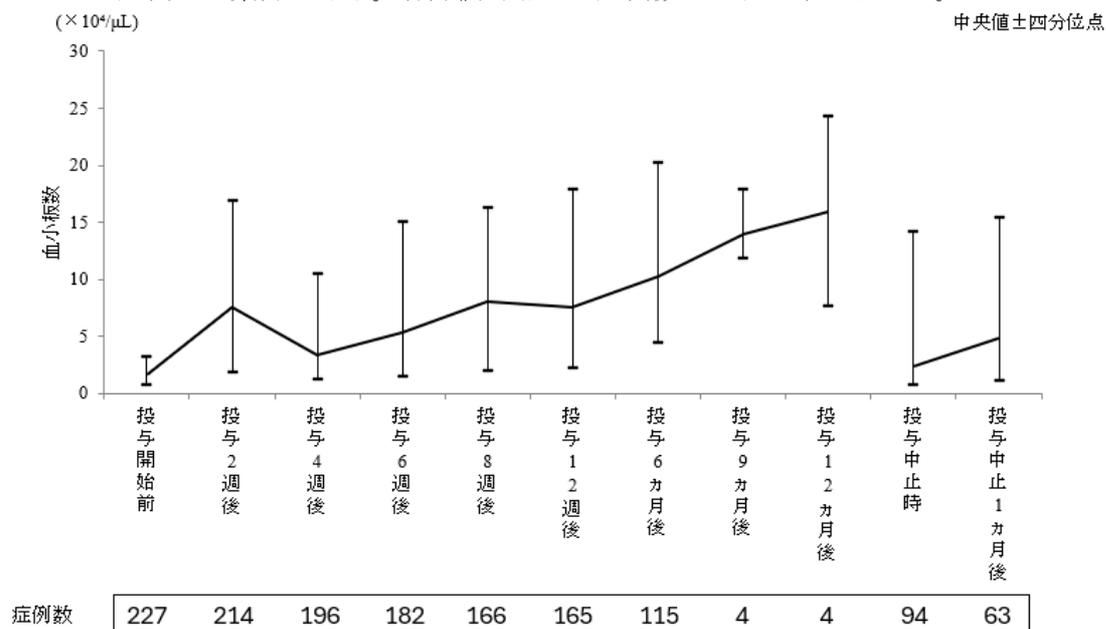


図 5.7.1-1 血小板数の推移（全体）

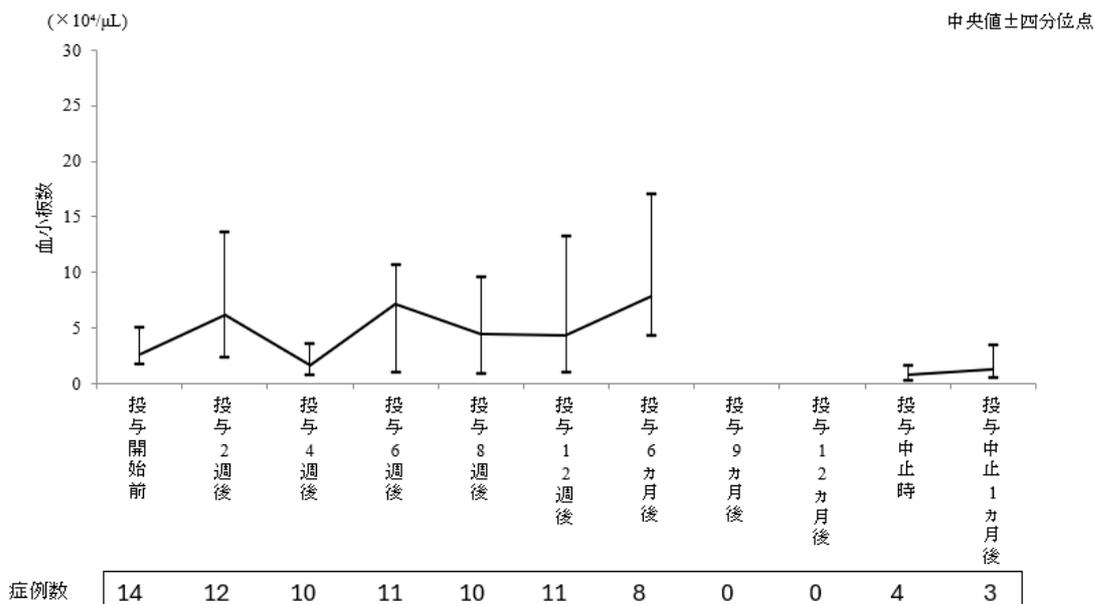


図 5.7.1-2 血小板数の推移（FOS 単独投与例）

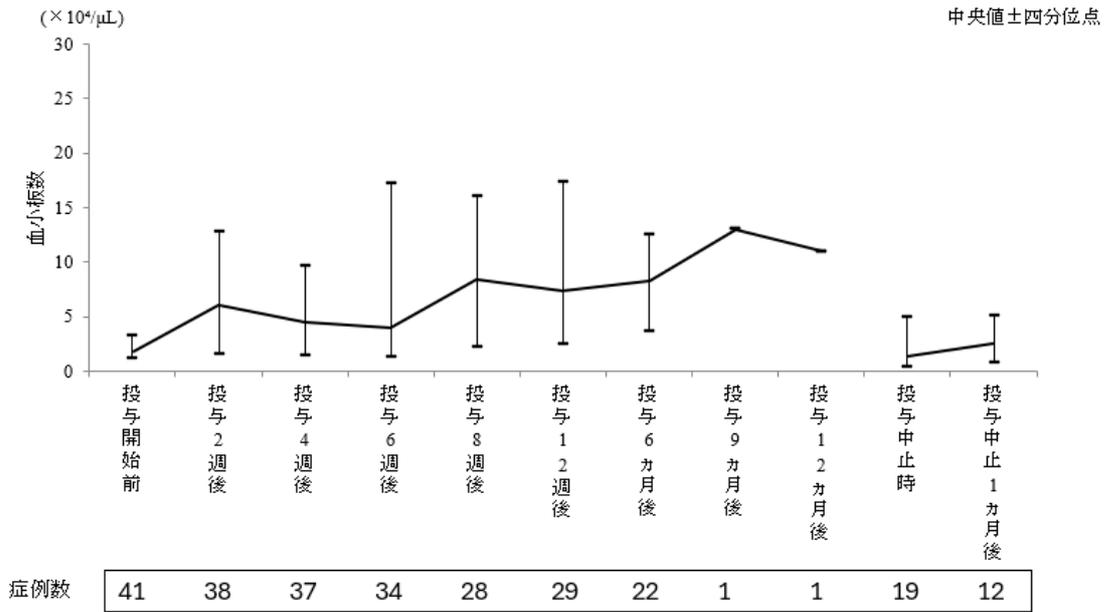


図 5.7.1-3 血小板数の推移 (FOS+GC 投与例)

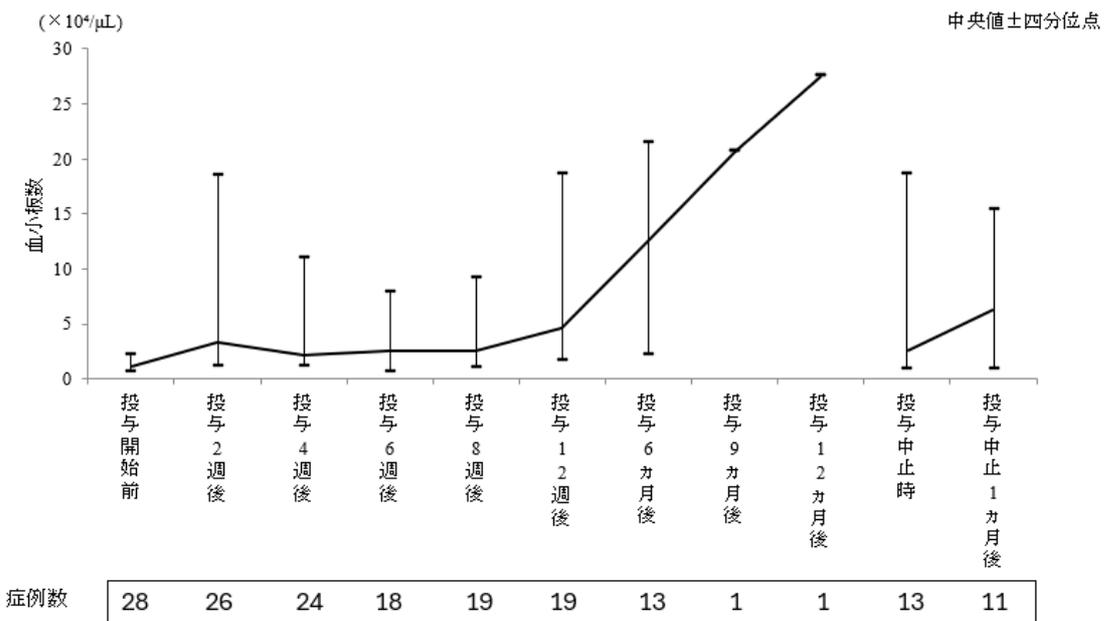


図 5.7.1-4 血小板数の推移 (FOS+TPO-RA 投与例)

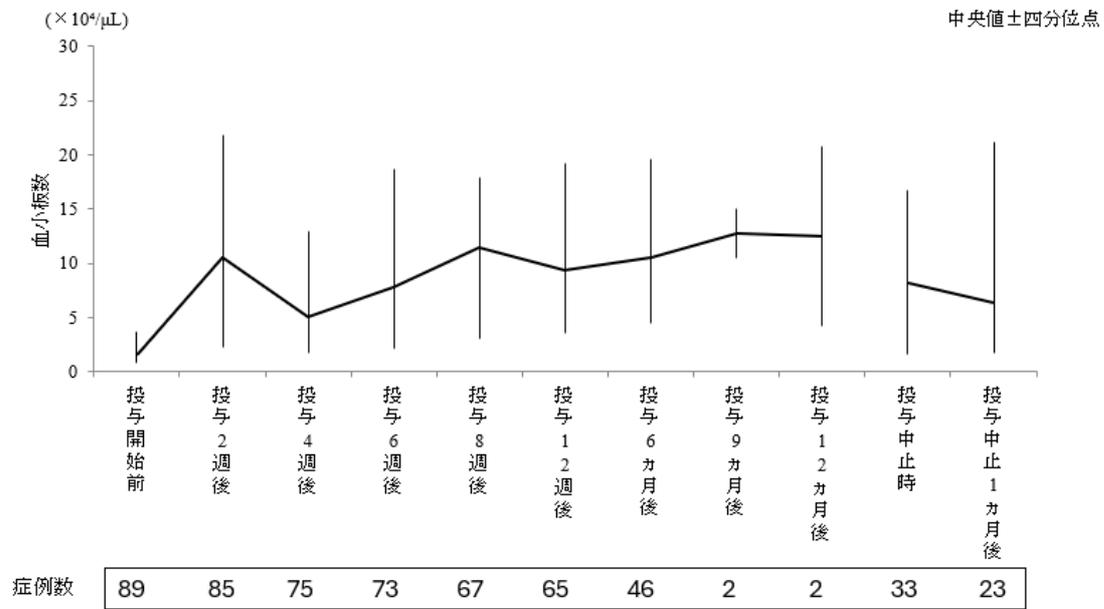


図 5.7.1-5 血小板数の推移 (FOS+GC+TPO-RA 投与例)

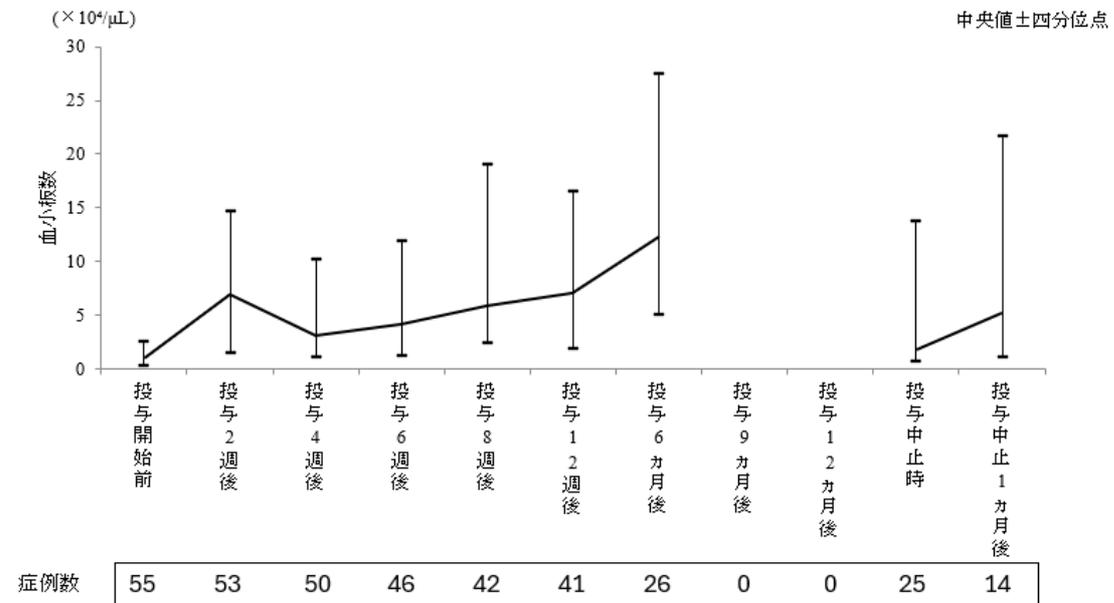


図 5.7.1-6 血小板数の推移 (その他投与例)

5.8 脾臓摘出症例

5.8.1 患者背景

- 脾臓摘出有り例と脾臓摘出無し例の年齢、性別、体重、ITP 罹病期間、投与開始時の血小板数、副作用発現割合は、大きな差はなかった（表 5.8.1-1、表 5.8.1-2 参照）。

表 5.8.1-1 年齢、性別、体重、ITP 罹病期間、投与開始時の血小板数

項目	脾臓摘出 有		脾臓摘出 無	
	例数	%	例数	%
対象症例数	41	-	200	-
年齢（歳）	平均値±SD		64.6±17.7	
年齢（歳）	<65	23	83	41.5
	65≤	18	117	58.5
性別	男性	16	85	42.5
	女性	25	115	57.5
体重（kg）	平均値±SD		57.69±14.25	
ITP 罹病期間（年）	平均値±SD		7.5±12.5	
投与開始時の血小板数（ μL ）	平均値±SD		32,819±45,866	

5.8.2 副作用発現状況

表 5.8.1-2 副作用発現割合

項目	脾臓摘出 有		脾臓摘出 無	
	例数	%	例数	%
対象症例数	41	-	200	-
副作用	21	51.2	104	52.0
重篤な副作用	3	7.3	30	15.0
死亡に至った副作用	1	2.4	4	2.0
中止に至った副作用	6	14.6	41	20.5
医薬品リスク管理計画書の重要な特定されたリスク				
下痢 ^{注1)}	1	2.4	2	1.0
高血圧 ^{注2)}	8	19.5	41	20.5
肝機能障害 ^{注3)}	8	19.5	45	22.5
好中球減少 ^{注4)}	2	4.9	16	8.0
感染症 ^{注5)}	0	0	9	4.5

「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) 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。

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「非感染性下痢」の狭域に該当する重篤な事象を重度の下痢に関連する事象と定義した。

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「高血圧」の狭域に該当する事象を高血圧に関連する事象と定義した。

注 3) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「薬剤に関連する肝障害-包括的検索」の狭域、SMQ 「胆道系に関連する臨床検査、徴候及び症状」の狭域、SMQ 「胆道障害」の狭域のいずれかに該当する事象を肝機能障害に関連する事象と定義した。

注 4) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) の SMQ 「造血障害による白血球減少症」の狭域に該当する事象のうち、PT 英名に「neutro」を含む事象を好中球減少に関連する事象と定義した。

注 5) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.0) のプライマリーSOC が「感染症及び寄生虫症」に該当する事象を感染症に関連する事象と定義した。

5.8.3 有効性

- 脾臓摘出有り例と脾臓摘出無し例のいずれも、本剤投与 4 週後に一旦減少傾向があるものの、血小板数（中央値）は概ね $5 \times 10^4/\mu\text{L}$ 以上で推移した（図 5.8.3-1、図 5.8.3-2 参照）。なお、血小板の推移は、評価時点で本剤を投与していた症例での集計である。各評価時点での症例数はグラフ下に示した。

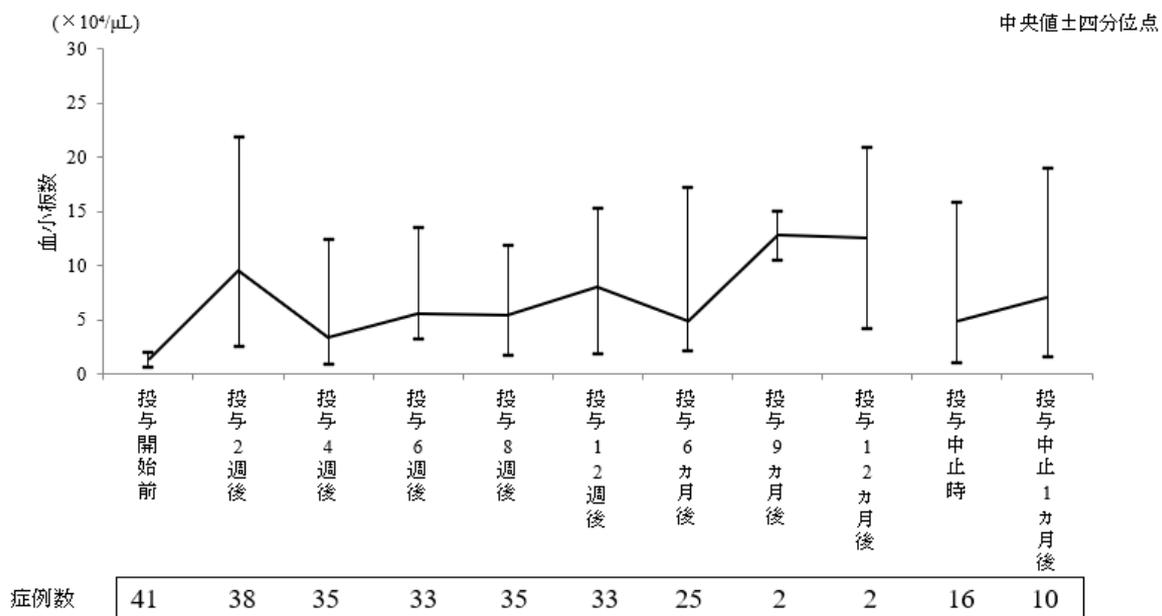


図 5.8.3-1 血小板数の推移（脾臓摘出有り例）

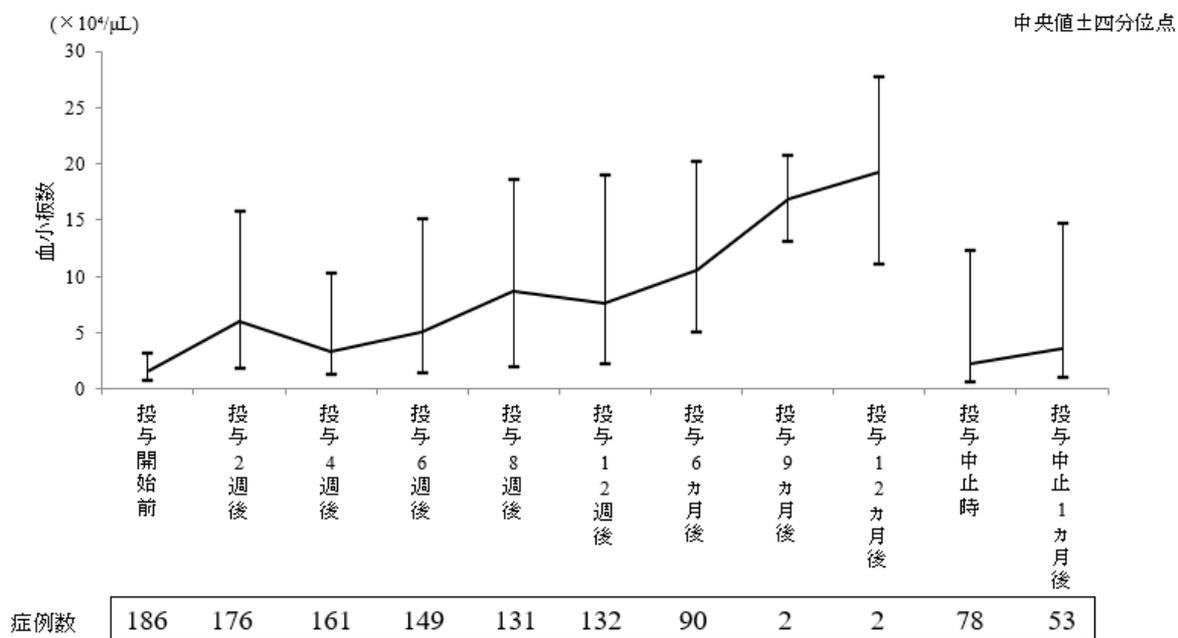


図 5.8.3-2 血小板数の推移（脾臓摘出無し例）

6. 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。

