

2025年12月

タバリス<sup>®</sup>錠 100 mg、150 mg  
長期使用に関する特定使用成績調査  
中間集計冊子（全体、脾臓摘出症例）

データ収集期間：2023年4月6日 - 2025年4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<sup>®</sup>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、2025年4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、あらかじめご了承いただき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

本資材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 患者背景 .....	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 .....	10
4.2.4 本剤併用による GC の投与状況 .....	10
4.3 有害事象及び副作用の発現状況と転帰 .....	12
4.3.1 有害事象及び副作用の発現状況 .....	12
4.3.2 転帰 .....	12
4.4 重篤な有害事象・副作用発現状況と転帰 .....	13
4.4.1 重篤な有害事象・副作用発現状況 .....	13
4.4.2 転帰 .....	14
4.5 患者背景別副作用発現状況 .....	15
4.6 重要な特定されたリスク .....	17
4.6.1 重度の下痢 .....	17
4.6.2 高血圧 .....	18
4.6.3 肝機能障害 .....	19
4.6.4 好中球減少 .....	20
4.6.5 感染症 .....	21
4.7 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
4.7.1 血栓症関連事象の副作用発現状況 .....	23
4.8 有効性 .....	24
4.8.1 血小板数の推移 .....	24
4.8.2 完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、無効 (NR) の投与時期ごとの症例数 .....	25
5. 脾臓摘出症例 .....	26
5.1 患者背景 .....	26
5.2 副作用発現状況 .....	26
5.3 有効性 .....	26
6. Drug Information .....	28

## 1. 結果の概要

データ収集期間（2023年4月6日～2025年4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489例、調査票B（本剤投与開始7ヵ月から12ヵ月後まで）が70例、調査票C（本剤投与開始13ヵ月から18ヵ月後まで）が17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489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463例を対象に実施した。

本剤の医薬品リスク管理計画書で重要な特定されたリスクに設定されている「重度の下痢」、「高血圧」、「肝機能障害」、「好中球減少」、「感染症」は個別に集計した。

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489例の年齢は $64.2\pm17.4$ 歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、65歳以上の割合は57.1%（279例）であった。性別は、男性42.5%（208例）、女性57.5%（281例）であった。罹病期間は $8.2\pm11.3$ 年であり、罹病期間3年以上の割合は51.7%（253例）であった。本剤投与開始前の血小板数は、 $39,482\pm68,344/\mu\text{L}$ であった（表4.1-1参照）。
- 本剤投与開始前に行ったITP治療は、GCが93.5%（457例）、TPO-RAが89.4%（437例）、リツキシマブが37.6%（184例）であった。脾摘施行症例は15.5%（76例）であった（表4.1-3参照）。
- 血栓塞栓症の既往歴を有する症例は7.0%（34例）であり、血栓塞栓症の素因を有する症例は9.2%（45例）であった（表4.1-5、表4.1-6参照）。
- ITP併用薬の組み合わせは、FOSの単独投与が9.0%（44例）、FOS+GCが13.9%（68例）、FOS+TPO-RAが13.1%（64例）、FOS+GC+TPO-RAが41.3%（202例）であった（表4.1-7参照）。
- 本剤投与開始時にGCを併用していた症例のGCの投与状況は、GCの投与を中止した症例の割合が本剤投与3ヵ月後11.9%、6ヵ月後20.1%、減量した症例の割合が3ヵ月後33.9%、6ヵ月後39.6%、変更なしの症例の割合が3ヵ月後50.5%、6ヵ月後37.9%、增量した症例の割合が3ヵ月後3.7%、6ヵ月後2.4%であった。

### 1.2 安全性

- 安全性解析対象症例489例における有害事象の発現割合は65.0%（318例）、副作用の発現割合は49.5%（242例）であった。最も発現割合が高かった有害事象は、下痢20.7%（101例）であり、次いで、高血圧18.0%（88例）、肝機能異常11.7%（57例）、肝障害6.1%（30例）であった。最も発現割合が高かった副作用は、下痢20.0%（98例）であり、次いで、高血圧15.7%（77例）、肝機能異常9.6%（47例）、肝障害4.9%（24例）であった（表4.3.1-1参照）。いずれも重要な特定されたリスクに該当する事象であった（下痢は非重篤も含む発現割合）。
- 重篤な有害事象の発現割合は21.3%（104例）、重篤な副作用の発現割合は8.6%（42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2.5%（12例）、次いで、好中球数減少1.6%（8例）、敗血症、高血圧及び下痢各1.4%（7例）であった。最も発現割合が高かった重篤な副作用は、下痢1.4%（7例）であり、次いで好中球数減少1.2%（6例）、高血圧

及び肝機能異常各 1.0% (5 例) であった (表 4.4.1-1 参照)。いずれも重要な特定されたリスクに該当する事象であった。

- 副作用の発現件数は 413 件であり、その転帰は、回復 196 件、軽快 143 件、未回復 63 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 4 件、その他 6 件であった (図 4.3.2-1、表 4.3.2-1 参照)。転帰が死亡の副作用は、好中球数減少 2 件、肺炎 1 件、肝機能異常 1 件であった。
- 重要な特定されたリスクの副作用発現割合は、重度の下痢は 1.4%、高血圧は 16.4%、肝機能障害は 16.6%、好中球減少は 5.1%、感染症は 1.6% 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 (表 4.6.1-1、表 4.6.2-1、表 4.6.3-1、表 4.6.4-1、表 4.6.5-1 参照)。
- 安全性解析対象症例 489 例における血栓症関連事象の副作用発現割合は 1.4% (7 例) であった。血栓症の素因のある症例では 4.4% (2/45 例)、素因のない症例では 1.1% (5/444 例) であり、血栓症の既往歴のある症例では 5.9% (2/34 例)、既往のない症例では 1.1% (5/452 例) であった。
- 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

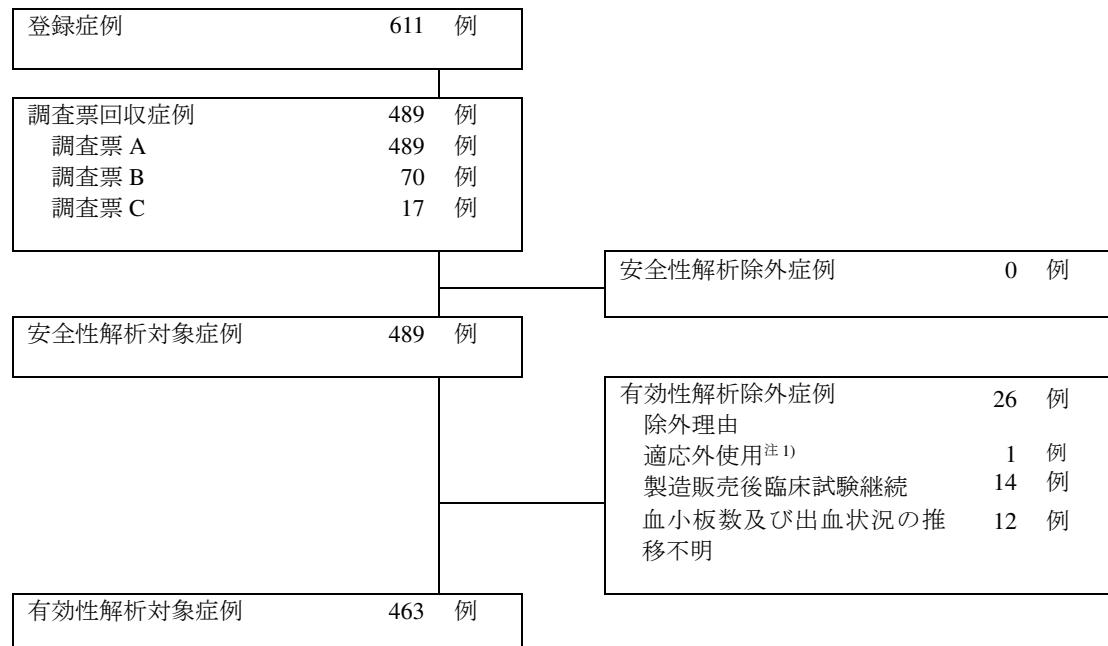
- 血小板数 (中央値) は、本剤投与 4 週後に一旦減少傾向があるものの、継続例では概ね  $5 \times 10^4/\mu\text{L}$  以上で推移した (図 4.8-1 参照)。
- 完全奏功 (CR)、部分奏効 (PR)、無効 (NR) の本剤投与時期ごとの割合は、投与開始 6 カ月後に継続例での CR が 128 例 (53.1%)、CR+PR が 171 例 (71.0%) であった (図 4.8.2-1、表 4.8.2-1 参照)。

## 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"> <li>・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</li> <li>・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</li> <li>・重要な不足情報：該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項	該当なし
調査方法	<p>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。</p>
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	<p>本剤投与開始後 18 カ月間（1.5 年間）。本剤投与中止例については、本剤投与中止 1 カ月後まで</p> <p>調査票 A：本剤投与開始前から 6 カ月後まで</p> <p>調査票 B：本剤投与開始 7 カ月から 12 カ月後まで</p> <p>調査票 C：本剤投与開始 13 カ月から 18 カ月後まで</p>
調査期間登録期間	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> <li>・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</li> </ul>
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
安全性評価項目	<p>副作用発現状況      下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少、感染症の発現状況      安全性に影響を及ぼす要因      臨床検査</p>
有効性評価項目	<p>血小板数      ITP 重症度      有効性に影響を及ぼす要因</p>

### 3. 症例構成

データ収集期間（2023年4月6日～2025年4月16日）中に429施設437診療科と契約締結し、280施設283診療科から611例が登録され、調査票A（本剤投与開始前から6ヵ月後まで）が489例、調査票B（本剤投与開始7ヵ月から12ヵ月後まで）が70例、調査票C（本剤投与開始13ヵ月から18ヵ月後まで）が17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489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463例を対象に実施した。（図3-1参照）



注1) 本剤投与後にITP以外の診断がなされた症例

図 3-1 症例構成（再調査中の症例を含む）

## 4. 全体

### 4.1 患者背景

- 安全性解析対象症例 489 例の年齢は  $64.2 \pm 17.4$  歳（平均値±標準偏差、以下同様）であり、65 歳以上の割合は 57.1%（279 例）であった。性別は、男性 42.5%（208 例）、女性 57.5%（281 例）であった。罹病期間は  $8.2 \pm 11.3$  年であり、罹病期間 3 年以上の割合は 51.7%（253 例）であった。本剤投与開始前の血小板数は、 $39,482 \pm 68,344/\mu\text{L}$  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%（2 例）、セカンドラインが 11.0%（54 例）、サードラインが 30.5%（149 例）、フォースラインが 23.7%（116 例）、フィフスライン以上が 34.4%（168 例）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）有りの症例は 99.8%（488 例）で、その内訳は GC が 93.5%（457 例）、TPO-RA が 89.4%（437 例）、リツキシマブが 37.6%（184 例）であった。脾摘施行症例は 15.5%（76 例）であった（表 4.1-3 参照）。
- 合併症を有する症例は 69.1%（338 例）であり、主な合併症は高血圧が 33.3%（163 例）、糖尿病が 17.6%（86 例）であった（表 4.1-4 参照）。
- 血栓塞栓症の既往歴を有する症例は 7.0%（34 例）であり、血栓塞栓症の素因を有する症例は 9.2%（45 例）であった（表 4.1-5、表 4.1-6 参照）。血栓塞栓症の既往歴及び血栓塞栓症の素因をいずれも有する症例は 8 例であった。
- ITP 併用薬の組み合わせは、FOS の単独投与が 9.0%（44 例）、FOS+GC が 13.9%（68 例）、FOS+TPO-RA が 13.1%（64 例）、FOS+GC+TPO-RA が 41.3%（202 例）であった（表 4.1-7 参照）。

表 4.1-1 患者背景

項目	区分	例数	%
対象症例数		489	100.0
年齢 要約統計量（歳）	平均値±標準偏差	$64.2 \pm 17.4$	—
	中央値	69	—
	Q1/Q3	53/77	—
	最小値/最大値	5/97	—
年齢 1（歳）	<65	210	42.9
	65≤	279	57.1
年齢 2（歳）	<20	9	1.8
	20≤～<30	18	3.7
	30≤～<40	23	4.7
	40≤～<50	49	10.0
	50≤～<60	65	13.3
	60≤～<70	87	17.8
	70≤～<80	148	30.3
	80≤	90	18.4
性別	男	208	42.5
	女	281	57.5
体重 要約統計量（kg）	平均値±標準偏差	$57.98 \pm 14.33$	—
	中央値	56.50	—
	Q1/Q3	49.00/65.00	—
	最小値/最大値	18.00/128.00	—

項目	区分	例数	%
体重 (kg)	<45	64	13.1
	45≤ ~ <55	140	28.6
	55≤ ~ <65	146	29.9
	65≤	119	24.3
	データ無し	20	4.1
ITP 罹病期間 要約統計量 (年)	平均値±標準偏差	8.2±11.3	—
	中央値	4.4	—
	Q1/Q3	1.0/11.6	—
	最小値/最大値	0.0/103.5	—
ITP 罹病期間 (年)	<1	110	22.5
	1≤ ~ <3	77	15.7
	3≤ ~ <5	45	9.2
	5≤ ~ <10	80	16.4
	10≤ ~ <15	52	10.6
	15≤	76	15.5
	不明	49	10.0
ITP 診断時の血小板数 要約統計量 (/μL)	平均値±標準偏差	20,315±22,429	—
	中央値	12,000	—
	Q1/Q3	4,000/30,000	—
	最小値/最大値	0/108,000	—
ITP 診断時の血小板数 (/μL)	<10,000	160	32.7
	10,000≤ ~ <20,000	66	13.5
	20,000≤ ~ <30,000	39	8.0
	30,000≤	90	18.4
	不明	134	27.4
血小板数 (投与開始前) 要約統計量 (/μL)	平均値±標準偏差	39,482±68,344	—
	中央値	17,000	—
	Q1/Q3	7,000/40,000	—
	最小値/最大値	0/637,000	—
血小板数 (/μL) (投与開始前)	<10,000	161	32.9
	10,000≤ ~ <20,000	101	20.7
	20,000≤ ~ <30,000	55	11.2
	30,000≤	164	33.5
	データ無し	8	1.6
出血状況 (投与開始前) ※複数選択可	無症状	246	—
	皮下出血	200	—
	粘膜出血	61	—
	重症出血	11	—
ITP 重症度基準 (投与開始前)	I	49	10.0
	II	91	18.6
	III	107	21.9
	IV	176	36.0
	V	9	1.8
	血小板数 10 万以上	44	9.0
	データ無し	13	2.7

#### 特発性血小板減少性紫斑病重症度基準

臨床症状				
血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	無症状	皮下出血 <sup>*1</sup>	粘膜出血 <sup>*2</sup>	重症出血 <sup>*3</sup>
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 <sup>注1)</sup>	1	2	0.4
	2	54	11.0
	3	149	30.5
	4	116	23.7
	5 以上	168	34.4

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 : TPO 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 前治療薬

項目	区分	例数	%
ITP 前治療 <sup>注1)</sup>	有	488	99.8
	無	1	0.2
グルココルチコイド	有	457	93.5
プレドニゾロン	有	435	89.0
デキサメタゾン	有	52	10.6
その他のグルココルチコイド	有	1	0.2
TPO 受容体作動薬	有	437	89.4
ロミプロスチム	有	133	27.2
エルトロンボパグ	有	382	78.1
その他の TPO 受容体作動薬	有	0	0.0
リツキシマブ	有	184	37.6
その他の前治療薬	有	236	48.3
脾臓摘出術	有	76	15.5
<i>Helicobacter pylori</i> 除菌療法	有	131	26.8

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	有	338	69.1
	無	151	30.9
骨粗鬆症	有	79	16.2
骨折	有	24	4.9
胃腸疾患	有	32	6.5
肝疾患	有	56	11.5
Child-Pugh 分類	グレード A	30	6.1
	グレード B	4	0.8
	グレード C	0	0.0
	不明	22	4.5
腎疾患	有	44	9.0
高血圧	有	163	33.3
感染症	有	15	3.1
糖尿病	有	86	17.6
血液疾患	有	50	10.2
その他	有	187	38.2

表 4.1-5 既往歴

項目	区分	例数	%
既往歴	有	270	55.2
	無	216	44.2
血栓症 <sup>注1)</sup>	有	34	7.0

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1) 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	61	12.5
	陰性 (除菌療法完了を含む)	421	86.1
血栓塞栓症の素因	有	45	9.2
	無	444	90.8
抗リン脂質抗体 (陽性)	有	40	8.2
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	5	1.0

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 <sup>注1)</sup>	有	468	95.7
	無	21	4.3
グルココルチコイド	有	362	74.0
プレドニゾロン	有	353	72.2
デキサメタゾン	有	14	2.9
その他のグルココルチコイド	有	2	0.4
TPO 受容体作動薬	有	358	73.2
ロミプロスチム	有	120	24.5
エルトロンボパグ	有	248	50.7
その他のTPO受容体作動薬	有	0	0.0
リツキシマブ	有	51	10.4
その他のITP治療薬	有	79	16.2
その他の併用薬剤	有	285	58.3
ITP併用薬の組み合わせ <sup>注2)</sup>	FOS 単独	44	9.0
	FOS+GC	68	13.9
	FOS+TPO-RA	64	13.1
	FOS+GC+TPO-RA	202	41.3
	その他	111	22.7

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

- 本剤の投与開始時の 1 日平均投与量は  $199.0 \pm 31.2 \text{ mg}$  (平均値±標準偏差、以下同様)、投与期間中の 1 日平均投与量は  $205.0 \pm 44.0 \text{ mg}$  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	$199.0 \pm 31.2$	—
	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	23	4.7
	100 < ~ ≤150	6	1.2
	150 < ~ ≤200	440	90.0
	200 < ~ ≤300	19	3.9
	300 <	1	0.2
	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	$205.0 \pm 44.0$	—
	中央値	200.0	—
	Q1/Q3	200.0/200.0	—
	最小値/最大値	98.0/400.0	—
1 日平均投与量 (mg) (投与期間中)	≤100	14	2.9
	100 < ~ ≤150	34	7.0
	150 < ~ ≤200	323	66.1
	200 < ~ ≤300	115	23.5
	300 <	2	0.4
	不明	1	0.2

### 4.2.2 本剤の投与期間

- 本剤の投与期間の中央値 (Q1, Q3) は、178.5 日 (56.0, 181.0) 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	$156.8 \pm 121.8$	—
	中央値	178.5	—
	Q1/Q3	56.0/181.0	—
	最小値/最大値	2.0/554.0	—
※休薬期間を除いた本剤の投与期間 投与期間 (日)	<31	68	13.9
	31≤~<91	112	22.9
	91≤~<181	65	13.3
	181≤~<271	176	36.0
	271≤~<361	15	3.1
	361≤~<451	35	7.2
	451≤~<541	2	0.4
	541≤	15	3.1
	不明	1	0.2
※休薬期間を除いた本剤の投与期間 投与期間 (週)	<4	60	12.3
	4≤~<8	64	13.1
	8≤~<12	51	10.4
	12≤~<24	58	11.9
	24≤~<48	196	40.1
	48≤~<72	43	8.8

項目	区分	例数	%
	72≤	16	3.3
	不明	1	0.2

#### 4.2.3 本剤の投与状況

- 本剤の投与状況は、投与継続が 51.7% (253 例)、投与中止が 48.1% (235 例)、不明が 0.2% (1 例) であった。投与中止理由は、効果不十分が 80 例、有害事象発現が 102 例、来院せすが 6 例、その他が 70 例であった（表 4.2.3-1 参照）。

表 4.2.3-1 本剤の投与状況及び中止理由

項目	区分	例数	%
最終投与状況	継続	253	51.7
	中止	235	48.1
	不明	1	0.2
※複数選択可 中止理由	効果不十分	80	—
	有害事象発現	102	—
	来院せず	6	—
	その他	70	—

#### 4.2.4 本剤併用による GC の投与状況

本剤投与開始時に GC を併用していた 341 例の GC の 3 カ月ごとの投与状況（中止、減量、変更なし又は增量）の割合及び GC 投与量の推移を表 4.2.4-1、図 4.2.4-1、表 4.2.4-2 に示す。なお、投与 9 カ月以降は症例数が 50 例以下そのため、投与 6 カ月までの投与状況を示す。

- GC の投与を中止した症例の割合は本剤投与 3 カ月後 11.9%、6 カ月後 20.1%、減量した症例の割合は 3 カ月後 33.9%、6 カ月後 39.6%、変更なしの症例の割合は 3 カ月後 50.5%、6 カ月後 37.9%、増量した症例の割合は 3 カ月後 3.7%、6 カ月後 2.4% であった。なお、本剤投与開始時に GC を併用しておらず、本剤投与開始後に新たに GC を使用した症例が、投与 3 カ月時点 6 例、投与 6 カ月時点で 7 例認められた。また、GC の投与量は経時的に減少した。

表 4.2.4-1 GC の投与状況の割合

時期	症例数	中止		減量		変更なし		増量	
		例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合
本剤投与開始時	341	—	—	—	—	—	—	—	—
投与 3 カ月後	218	26	11.9	74	33.9	110	50.5	8	3.7
投与 6 カ月後	169	34	20.1	67	39.6	64	37.9	4	2.4

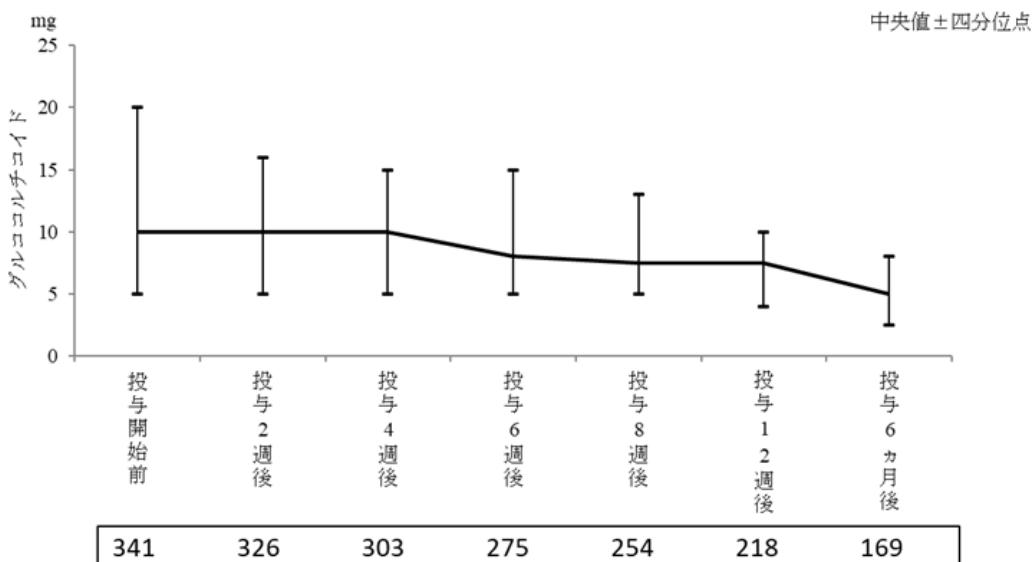


図 4.2.4-1 GC の投与量の推移

表 4.2.4-2 GC の投与量の推移

GC の投与量								
時期	症例数	平均値	標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値
投与開始時	341	17.1	25.8	0.5	5.0	10.0	20.0	257.5
投与 2 週後	326	13.1	12.8	0.0	5.0	10.0	16.0	87.5
投与 4 週後	303	12.8	18.3	0.0	5.0	10.0	15.0	253.0
投与 6 週後	275	12.1	20.0	0.0	5.0	8.0	15.0	285.0
投与 8 週後	254	10.1	10.4	0.0	5.0	7.5	13.0	75.0
投与 12 週後	218	10.7	19.7	0.0	4.0	7.5	10.0	251.0
投与 6 カ月後	169	7.6	10.6	0.0	2.5	5.0	8.0	75.0

## 4.3 有害事象及び副作用の発現状況と転帰

有害事象及び副作用名は「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1)に基づき、器官別大分類（以下、SOC）で分類し、基本語（以下、PT）で記載した。

### 4.3.1 有害事象及び副作用の発現状況

- 安全性解析対象症例 489 例における有害事象の発現割合は 65.0% (318 例)、副作用の発現割合は 49.5% (242 例) であった。
- 最も発現割合が高かった有害事象は、下痢 20.7% (101 例) であり、次いで、高血圧 18.0% (88 例)、肝機能異常 11.7% (57 例)、肝障害 6.1% (30 例) であった。最も発現割合が高かった副作用は、下痢 20.0% (98 例) であり、次いで、高血圧 15.7% (77 例)、肝機能異常 9.6% (47 例)、肝障害 4.9% (24 例) であった。いずれも重要な特定されたリスクに該当する事象であった（下痢は非重篤も含む発現割合）。5 例以上発現した有害事象について、有害事象と副作用を表 4.3.1-1 に示す。すべての有害事象及び副作用の発現割合を別紙 1 に示す。

表 4.3.1-1 有害事象及び副作用の発現割合

	有害事象	副作用
安全性解析対象症例数	489	489
発現症例数	318	242
発現割合	65.0%	49.5%
疾患等の種類	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		
肺炎	16 ( 3.3%)	5 ( 1.0%)
敗血症	7 ( 1.4%)	1 ( 0.2%)
尿路感染	6 ( 1.2%)	—
C O V I D - 1 9	10 ( 2.0%)	1 ( 0.2%)
血液およびリンパ系障害		
貧血	8 ( 1.6%)	4 ( 0.8%)
好中球減少症	6 ( 1.2%)	4 ( 0.8%)
神経系障害		
浮動性めまい	5 ( 1.0%)	4 ( 0.8%)
心臓障害		
心不全	5 ( 1.0%)	2 ( 0.4%)
血管障害		
高血圧	88 (18.0%)	77 (15.7%)
胃腸障害		
下痢	101 (20.7%)	98 (20.0%)
胃腸出血	5 ( 1.0%)	—
肝胆道系障害		
肝機能異常	57 (11.7%)	47 ( 9.6%)
肝障害	30 ( 6.1%)	24 ( 4.9%)
臨床検査		
血中ビリルビン増加	6 ( 1.2%)	6 ( 1.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 ( 1.4%)	5 ( 1.0%)
好中球数減少	24 ( 4.9%)	20 ( 4.1%)
血小板数減少	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)
白血球数減少	9 ( 1.8%)	5 ( 1.0%)
血小板数増加	7 ( 1.4%)	7 ( 1.4%)

### 4.3.2 転帰

- 副作用 413 件の転帰は、回復 196 件、軽快 143 件、未回復 63 件、回復したが後遺症あり 1

件、死亡 4 件、その他 6 件であった（図 4.3.2-1、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。転帰が死亡の副作用は、好中球数減少 2 件、肺炎 1 件、肝機能異常 1 件であった。詳細については別紙 2 に示す。

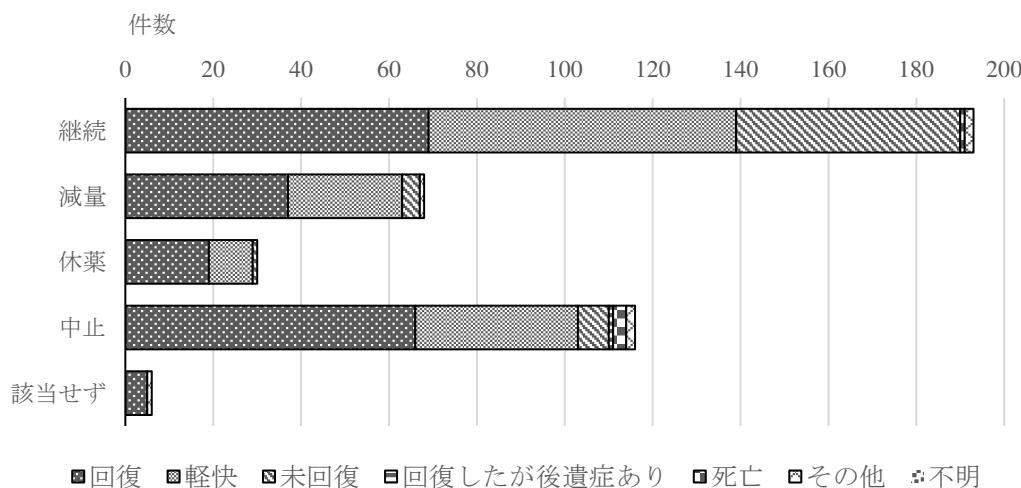


図 4.3.2-1 副作用の転帰と本剤の処置

表 4.3.2-1 副作用の転帰と本剤の処置

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	413	196	47.5	143	34.6	63	15.3	1	0.2	4	1.0	6	1.5	0	0.0
本剤の処置															
継続	193	69	35.8	70	36.3	51	26.4	0	0.0	1	0.5	2	1.0	0	0.0
減量	68	37	54.4	26	38.2	4	5.9	0	0.0	0	0.0	1	1.5	0	0.0
休薬	30	19	63.3	10	33.3	1	3.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	116	66	56.9	37	31.9	7	6.0	1	0.9	3	2.6	2	1.7	0	0.0
該当せず	6	5	83.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	16.7	0	0.0

## 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 489 例における重篤な有害事象の発現割合は 21.3%（104 例）、重篤な副作用の発現割合は 8.6%（42 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 2.5%（12 例）、次いで、好中球数減少 1.6%（8 例）、敗血症、高血圧及び下痢各 1.4%（7 例）であった。最も発現割合が高かった重篤な副作用は、下痢 1.4%（7 例）であり、次いで好中球数減少 1.2%（6 例）、高血圧及び肝機能異常各 1.0%（5 例）であった。いずれも重要な特定されたリスクに該当する事象であった。
- 2 例以上発現した重篤な有害事象について、有害事象と副作用を表 4.4.1-1 に示す。すべての重篤な有害事象及び副作用の発現割合については、別紙 3 に示す。

なお、調査担当医師が ICH E2D ガイドラインに基づき重篤と判断した事象を重篤事象とした。

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	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	489	489
発現症例数	104	42
発現割合	21.3%	8.6%
疾患等の種類	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		
肺炎	12 ( 2.5%)	4 ( 0.8%)
誤嚥性肺炎	3 ( 0.6%)	—
敗血症	7 ( 1.4%)	1 ( 0.2%)
尿路感染	2 ( 0.4%)	—
細菌性肺炎	2 ( 0.4%)	—
結腸膿瘍	2 ( 0.4%)	—
C O V I D - 1 9	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
C O V I D - 1 9 肺炎	3 ( 0.6%)	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）		
急性骨髓性白血病	2 ( 0.4%)	—
骨髓異形成症候群	2 ( 0.4%)	—
血液およびリンパ系障害		
貧血	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
好中球減少症	4 ( 0.8%)	2 ( 0.4%)
神経系障害		
脳出血	2 ( 0.4%)	—
脳梗塞	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
心臓障害		
心不全	4 ( 0.8%)	2 ( 0.4%)
心肺停止	2 ( 0.4%)	—
血管障害		
高血圧	7 ( 1.4%)	5 ( 1.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
肺塞栓症	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
胃腸障害		
下痢	7 ( 1.4%)	7 ( 1.4%)
胃腸出血	5 ( 1.0%)	—
憩室穿孔	2 ( 0.4%)	—
肝胆道系障害		
肝機能異常	5 ( 1.0%)	5 ( 1.0%)
肝障害	3 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
腎および尿路障害		
急性腎障害	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態		
死亡	2 ( 0.4%)	—
臨床検査		
好中球数減少	8 ( 1.6%)	6 ( 1.2%)
血小板数減少	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)

#### 4.4.2 転帰

- 重篤な副作用 54 件の転帰は、回復 22 件、軽快 20 件、未回復 7 件、回復したが後遺症あり 1 件、死亡 4 件であった（図 4.4.2-1、表 4.4.2-1 参照）。

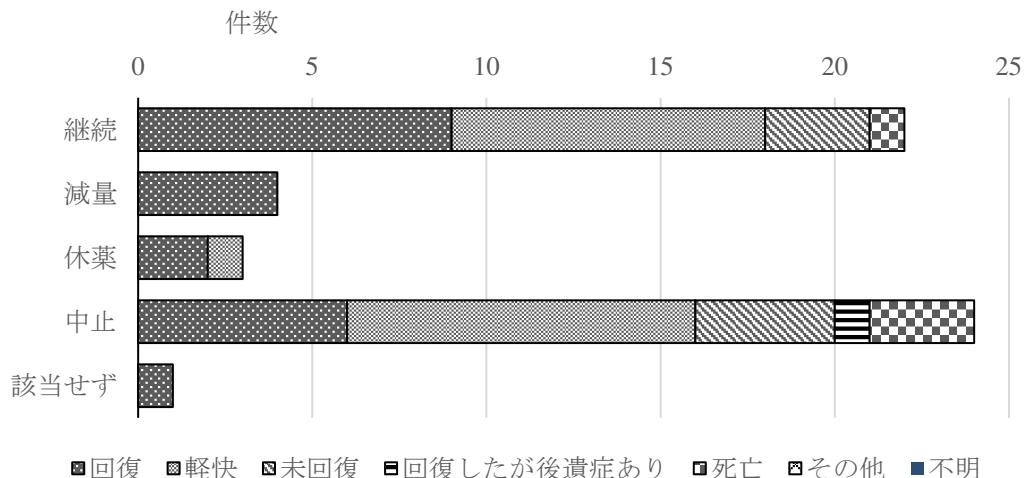


図 4.4.2-1 重篤な副作用の転帰と本剤の処置

表 4.4.2-1 重篤な副作用の転帰と本剤の処置

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが 後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	54	22	40.7	20	37.0	7	13.0	1	1.9	4	7.4	0	0.0	0	0.0
<b>本剤の処置</b>															
継続	22	9	40.9	9	40.9	3	13.6	0	0.0	1	4.5	0	0.0	0	0.0
減量	4	4	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
休薬	3	2	66.7	1	33.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	24	6	25.0	10	41.7	4	16.7	1	4.2	3	12.5	0	0.0	0	0.0
該当せず	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

#### 4.5 患者背景別副作用発現状況

- 副作用発現割合は、性別、血栓塞栓症の素因の有無、血栓症（既往歴）の有無、合併症の有無、体重に有意差が認められ、重篤な副作用発現割合は、年齢、合併症の有無、腎疾患（合併症）の有無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			重篤な副作用		
		例数	%	検定 <sup>注1)</sup>	例数	%	検定 <sup>注1)</sup>
対象症例数	489	242	49.5		42	8.6	
年齢 1（歳）	<65	210	51.4	P= 0.4662 <sup>a)</sup>	11	5.2	P= 0.0227 <sup>a)</sup>
	65≤	279	48.0		31	11.1	
年齢 2（歳）	<20	9	11.1	P= 0.4881 <sup>b)</sup>	0	0.0	P= 0.1413 <sup>b)</sup>
	20≤ ~ <30	18	50.0		1	5.6	
	30≤ ~ <40	23	52.2		1	4.3	
	40≤ ~ <50	49	55.1		6	12.2	
	50≤ ~ <60	65	50.8		1	1.5	
	60≤ ~ <70	87	50.6		5	5.7	
	70≤ ~ <80	148	47.3		16	10.8	
	80≤	90	51.1		12	13.3	
性別	男	208	90	P= 0.0221 <sup>a)</sup>	19	9.1	P= 0.7456 <sup>a)</sup>

区分	対象症例数	副作用			重篤な副作用		
		例数	%	検定 <sup>注1)</sup>	例数	%	検定 <sup>注1)</sup>
	女	281	152	54.1	23	8.2	
ITP 潛病期間 (年)	<1	110	45	40.9 P= 0.1587 <sup>b)</sup>	11	10.0	P= 0.4351 <sup>b)</sup>
	1≤ ~ <3	77	37	48.1	10	13.0	
	3≤ ~ <5	45	25	55.6	5	11.1	
	5≤ ~ <10	80	42	52.5	3	3.8	
	10≤ ~ <15	52	25	48.1	4	7.7	
	15≤	76	46	60.5	6	7.9	
	不明	49	22	44.9	3	6.1	
血栓塞栓症の素因	有	45	32	71.1 P= 0.0027 <sup>a)</sup>	6	13.3	P= 0.2585 <sup>a)</sup>
	無	444	210	47.3	36	8.1	
既往歴 血栓症 <sup>注2)</sup>	有	34	25	73.5 P= 0.0042 <sup>a)</sup>	4	11.8	P= 0.5214 <sup>a)</sup>
	無	452	217	48.0	38	8.4	
合併症	有	338	180	53.3 P= 0.0143 <sup>a)</sup>	36	10.7	P= 0.0141 <sup>a)</sup>
	無	151	62	41.1	6	4.0	
肝疾患	有	56	31	55.4 P= 0.3951 <sup>a)</sup>	5	8.9	P= 0.8047 <sup>a)</sup>
	無	433	211	48.7	37	8.5	
腎疾患	有	44	23	52.3 P= 0.7531 <sup>a)</sup>	11	25.0	P= 0.0004 <sup>a)</sup>
	無	445	219	49.2	31	7.0	
脾臓摘出術	有	76	37	48.7 P= 0.9012 <sup>a)</sup>	4	5.3	P= 0.3720 <sup>a)</sup>
	無	413	205	49.6	38	9.2	
ITP 併用薬の組み合わせ	FOS のみ	44	18	40.9 P= 0.5031 <sup>b)</sup>	4	9.1	P= 0.3805 <sup>b)</sup>
	FOS+GC	68	37	54.4	7	10.3	
	FOS+TPO-RA	64	36	56.3	2	3.1	
	FOS +GC+TPO-RA	202	98	48.5	16	7.9	
	その他	111	53	47.7	13	11.7	
ITP 重症度基準 (投与開始前)	I	49	21	42.9 P= 0.0543 <sup>b)</sup>	4	8.2	P= 0.5016 <sup>b)</sup>
	II	91	53	58.2	6	6.6	
	III	107	60	56.1	9	8.4	
	IV	176	80	45.5	21	11.9	
	V	9	2	22.2	0	0.0	
	血小板数 10 万以上	44	23	52.3	2	4.5	
	データ無し	13	3	23.1	0	0.0	
体重 (kg)	<45	64	32	50.0 P= 0.0016 <sup>b)</sup>	6	9.4	P= 0.9038 <sup>b)</sup>
	45≤ ~ <55	140	88	62.9	14	10.0	
	55≤ ~ <65	146	64	43.8	12	8.2	
	65≤	119	49	41.2	9	7.6	
	データ無し	20	9	45.0	1	5.0	

注 1) 有意水準：両側 5%、「不明」、「データ無し」、「判定不能」は検定の対象から除く

a) Fisher の正確確率検定

b)  $\chi^2$  検定

注 2) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1) 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。

## 4.6 重要な特定されたリスク

医薬品リスク管理計画書で重要な特定されたリスクとして設定した重度の下痢、高血圧、肝機能障害、好中球減少及び感染症の副作用の発現状況を示す。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。

重要な特定されたリスクの定義は表 4.6-1 に示す。

表 4.6-1 重要な特定されたリスクの定義

重要な特定されたリスク	定義
重度の下痢	SMQ「非感染性下痢」の狭域に該当する重篤な事象
高血圧	SMQ「高血圧」の狭域に該当する事象
肝機能障害	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、徵候及び症状」の狭域、SMQ「胆道障害」の狭域のいずれかに該当する事象
好中球減少	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
感染症	プライマリーSOC が「感染症及び寄生虫症」に該当する事象

### 4.6.1 重度の下痢

- 重度の下痢に関連する副作用の発現割合は 1.4% (7 例) であり、いずれも下痢であった（表 4.6.1-1 参照）。転帰別の本剤処置を図 4.6.1-1、表 4.6.1-2 に示す。
- 患者背景別の重度の下痢に関連する副作用の発現割合を別紙 4 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	489
副作用等の発現症例数	7
副作用等の発現割合	1.4%
副作用等の種類	発現症例数（発現割合）
胃腸障害	7 (1.4%)
下痢	7 (1.4%)

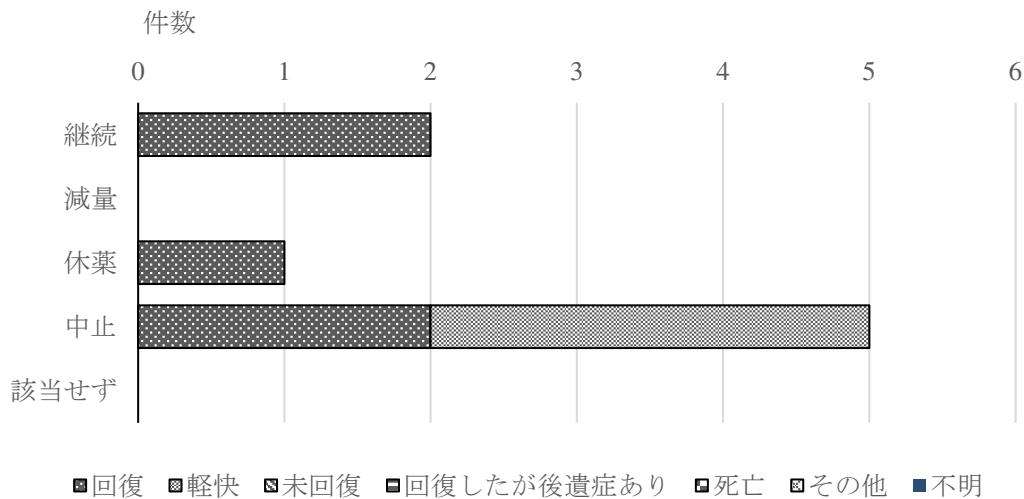


図 4.6.1-1 転帰と本剤の処置（重度の下痢）

表 4.6.1-2 転帰と本剤の処置（重度の下痢）

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	8	5	62.5	3	37.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
<b>本剤の処置</b>															
継続	2	2	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
減量	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
休薬	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	5	2	40.0	3	60.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
該当せず	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

## 4.6.2 高血圧

- 高血圧に関連する副作用の発現割合は 16.4% (80 例) であり、内訳は、高血圧が 15.7% (77 例)、血圧上昇が 0.4% (2 例) 高血圧緊急症が 0.2% (1 例) であった（表 4.6.2-1 参照）。転帰別の本剤処置を図 4.6.2-1、表 4.6.2-2 に示す。
- 患者背景別の高血圧に関連する副作用の発現割合を別紙 4 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		489	
副作用等の発現症例数		80	
副作用等の発現割合		16.4%	
副作用等の種類		発現症例数（発現割合）	
血管障害		78 (16.0%)	
高血圧		77 (15.7%)	
高血圧緊急症		1 (0.2%)	
臨床検査		2 (0.4%)	
血圧上昇		2 (0.4%)	

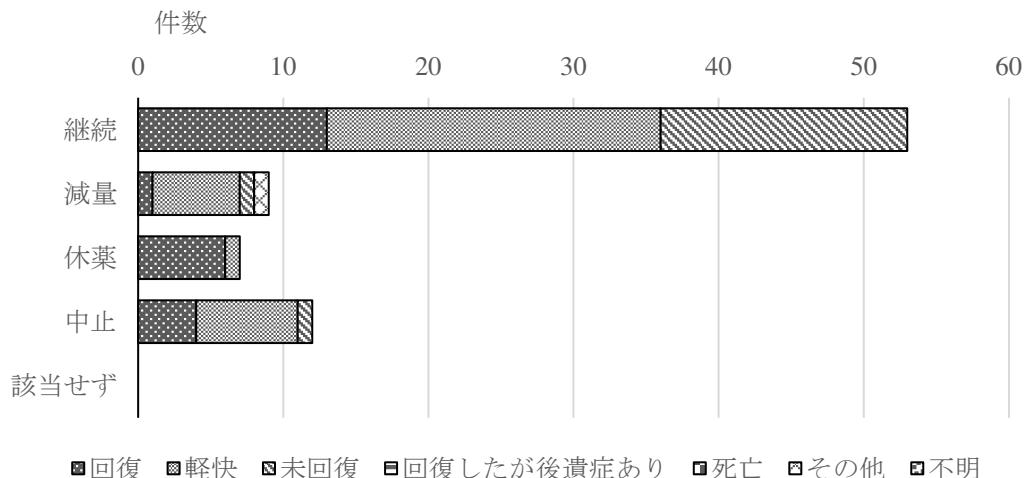


図 4.6.2-1 転帰と本剤の処置（高血圧）

表 4.6.2-2 転帰と本剤の処置（高血圧）

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	81	24	29.6	37	45.7	19	23.5	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0
<b>本剤の処置</b>															
継続	53	13	24.5	23	43.4	17	32.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
減量	9	1	11.1	6	66.7	1	11.1	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0
休薬	7	6	85.7	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	12	4	33.3	7	58.3	1	8.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
該当せず	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

#### 4.6.3 肝機能障害

- 肝機能障害に関連する副作用の発現割合は 16.6% (81 例) であり、内訳は、肝機能異常が 9.6% (47 例)、肝障害が 4.9% (24 例)、血中ビリルビン増加が 1.2% (6 例)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加が 0.6% (3 例)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇が各 0.4% (2 例)、トランスアミナーゼ上昇が 0.2% (1 例) であった (表 4.6.3-1 参照)。転帰別の本剤処置を図 4.6.3-1、表 4.6.3-2 に示す。
- 患者背景別の肝機能障害に関連する副作用の発現割合を別紙 4 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		489	
副作用等の発現症例数		81	
副作用等の発現割合		16.6%	
副作用等の種類		発現症例数（発現割合）	
肝胆道系障害		70 (14.3%)	
肝機能異常		47 (9.6%)	
肝障害		24 (4.9%)	
臨床検査		12 (2.5%)	
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		2 (0.4%)	
血中ビリルビン増加		6 (1.2%)	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加		3 (0.6%)	
トランスアミナーゼ上昇		1 (0.2%)	
肝酵素上昇		2 (0.4%)	

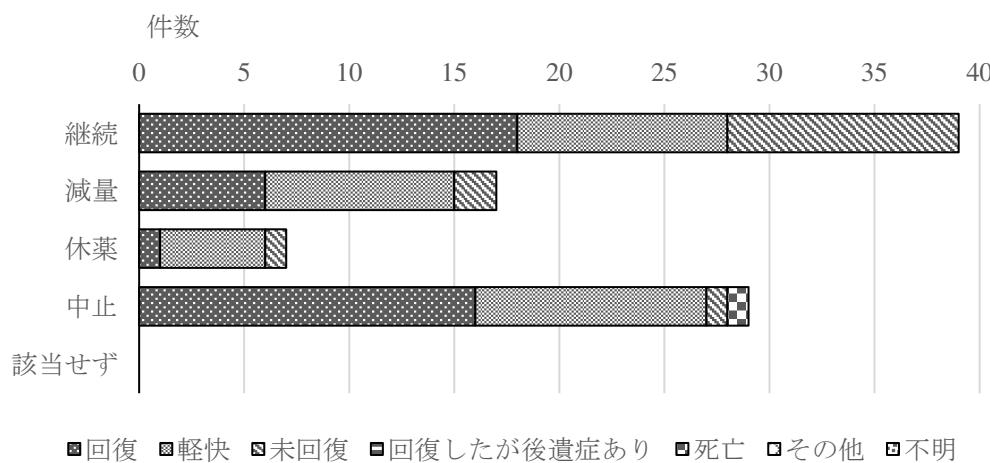


図 4.6.3-1 転帰と本剤の処置（肝機能障害）

表 4.6.3-2 転帰と本剤の処置（肝機能障害）

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	92	41	44.6	35	38.0	15	16.3	0	0.0	1	1.1	0	0.0	0	0.0
本剤の処置															
継続	39	18	46.2	10	25.6	11	28.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
減量	17	6	35.3	9	52.9	2	11.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
休薬	7	1	14.3	5	71.4	1	14.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	29	16	55.2	11	37.9	1	3.4	0	0.0	1	3.4	0	0.0	0	0.0
該当せず	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

#### 4.6.4 好中球減少

- 好中球減少に関連する副作用の発現割合は 5.1% (25 例) であり、内訳は、好中球数減少 4.1% (20 例)、好中球減少症 0.8% (4 例)、発熱性好中球減少症 0.2% (1 例) であった（表 4.6.4-1 参照）。転帰別の本剤処置を図 4.6.4-1、表 4.6.4-2 に示す。
- 患者背景別的好中球減少に関連する副作用の発現割合を別紙 4 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		489	
副作用等の発現症例数		25	
副作用等の発現割合		5.1%	
副作用等の種類		発現症例数（発現割合）	
血液およびリンパ系障害		5 (1.0%)	
発熱性好中球減少症		1 (0.2%)	
好中球減少症		4 (0.8%)	
臨床検査		20 (4.1%)	
好中球数減少		20 (4.1%)	

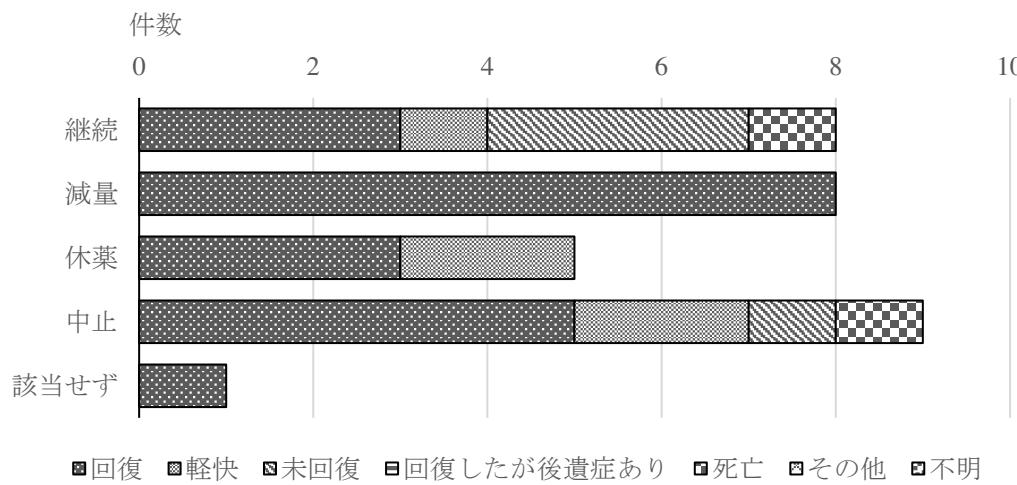


図 4.6.4-1 転帰と本剤の処置（好中球減少）

表 4.6.4-2 転帰と本剤の処置（好中球減少）

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	31	20	64.5	5	16.1	4	12.9	0	0.0	2	6.5	0	0.0	0	0.0
本剤の処置															
継続	8	3	37.5	1	12.5	3	37.5	0	0.0	1	12.5	0	0.0	0	0.0
減量	8	8	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
休薬	5	3	60.0	2	40.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	9	5	55.6	2	22.2	1	11.1	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
該当せず	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

#### 4.6.5 感染症

- 感染症に関連する副作用の発現割合は 1.6% (8 例) であり、内訳は、肺炎 1.0% (5 例)、菌血症、気管支炎、腎孟腎炎、敗血症、サイトメガロウイルス血症、C O V I D – 1 9 が各 0.2% (1 例) であった (表 4.6.5-1 参照)。転帰別の本剤処置を、図 4.6.5-1、表 4.6.5-2 に示す。
- 患者背景別の感染症に関連する副作用の発現割合を別紙 4 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	489
副作用等の発現症例数	8
副作用等の発現割合	1.6%
副作用等の種類	発現症例数（発現割合）
感染症および寄生虫症	8 (1.6%)
菌血症	1 (0.2%)
気管支炎	1 (0.2%)
肺炎	5 (1.0%)
腎盂腎炎	1 (0.2%)
敗血症	1 (0.2%)
サイトメガロウイルス血症	1 (0.2%)
C O V I D - 1 9	1 (0.2%)

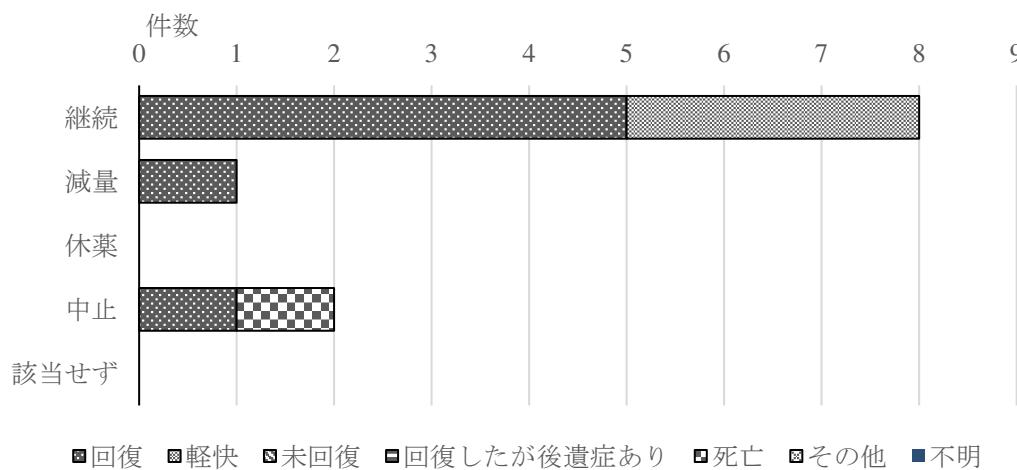


図 4.6.5-1 転帰と本剤の処置（感染症）

表 4.6.5-2 転帰と本剤の処置（感染症）

	件数	回復		軽快		未回復		回復したが後遺症あり		死亡		その他		不明	
		件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%	件数	%
合計	11	7	63.6	3	27.3	0	0.0	0	0.0	1	9.1	0	0.0	0	0.0
本剤の処置															
継続	8	5	62.5	3	37.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
減量	1	1	100.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
休薬	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
中止	2	1	50.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	50.0	0	0.0	0	0.0
該当せず	0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

## 4.7 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、10%以上認められた副作用は無かった。

### 4.7.1 血栓症関連事象の副作用発現状況

血栓症関連事象は、「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1) の SMQ 「塞栓および血栓」の狭域に該当する事象と定義した。

- 安全性解析対象症例 489 例における血栓症関連事象の副作用発現割合は 1.4% (7 例) であった（表 4.7.1-1 参照）。
- 患者背景別の血栓症関連事象の副作用の発現割合を別紙 5 に示す。血栓症関連事象の副作用の発現割合は、血栓症の素因のある症例 4.4% (2/45 例) 及び素因のない症例 1.1% (5/444 例) であり、血栓症の既往歴のある症例 5.9% (2/34 例) 及び既往のない症例 1.1% (5/452 例) であった。
- 血栓症関連事象の副作用を発現した 7 例の患者背景を別紙 6 に示す。

表 4.7.1-1 血栓症関連事象の副作用発現割合

製造販売後調査等の状況	
安全性解析対象症例数	489
副作用等の発現症例数	7
副作用等の発現割合	1.4%
副作用等の種類	発現症例数 (発現割合)
神経系障害	2 (0.4%)
脳梗塞	2 (0.4%)
血管障害	1 (0.2%)
四肢静脈血栓症	1 (0.2%)
深部静脈血栓症	1 (0.2%)
心臓障害	2 (0.4%)
ストレス心筋症	1 (0.2%)
心室血栓症	1 (0.2%)
心筋梗塞	1 (0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.2%)
肺塞栓症	1 (0.2%)

## 4.8 有効性

### 4.8.1 血小板数の推移

- 各評価時点での本剤を投与していた症例の血小板数の推移を示した。本剤投与開始前の血小板数の中央値（Q1, Q3）は、 $1.7 \times 10^4/\mu\text{L}$  ( $0.7 \times 10^4$ ,  $3.9 \times 10^4$ ) で、本剤投与 4 週後に一旦減少傾向があるものの、継続例では概ね  $5 \times 10^4/\mu\text{L}$  以上で推移した（図 4.8-1 参照）。

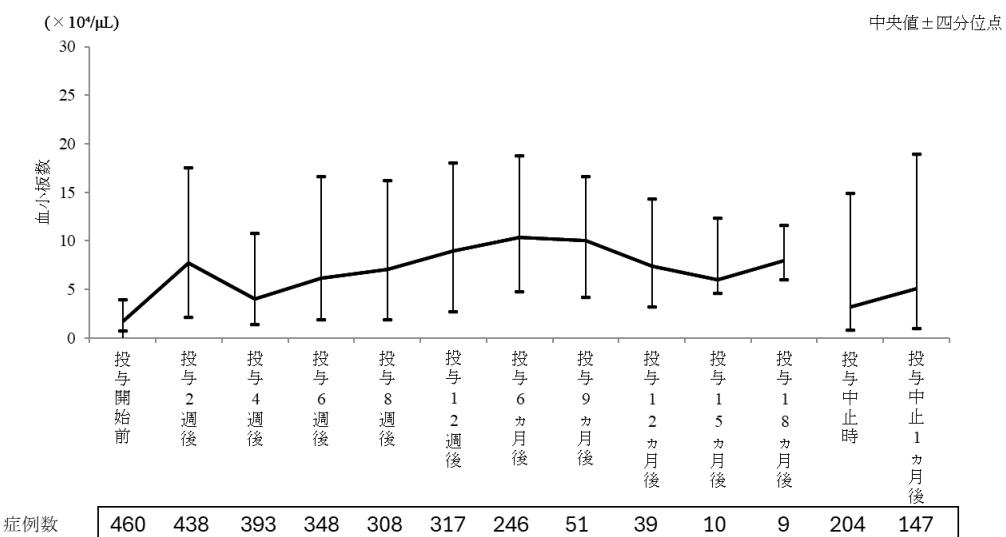


図 4.8-1

血小板数の推移

#### 4.8.2 完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR)、無効 (NR) の投与時期ごとの症例数

- 各評価時点での本剤を投与していた症例の CR、PR、NR の症例数を示した。CR、PR、NR の本剤投与時期ごとの割合は、投与開始 6 カ月後の継続例での CR が 128 例 (53.1%)、CR+PR が 171 例 (71.0%) であった (図 4.8.2-1、表 4.8.2-1 参照)。

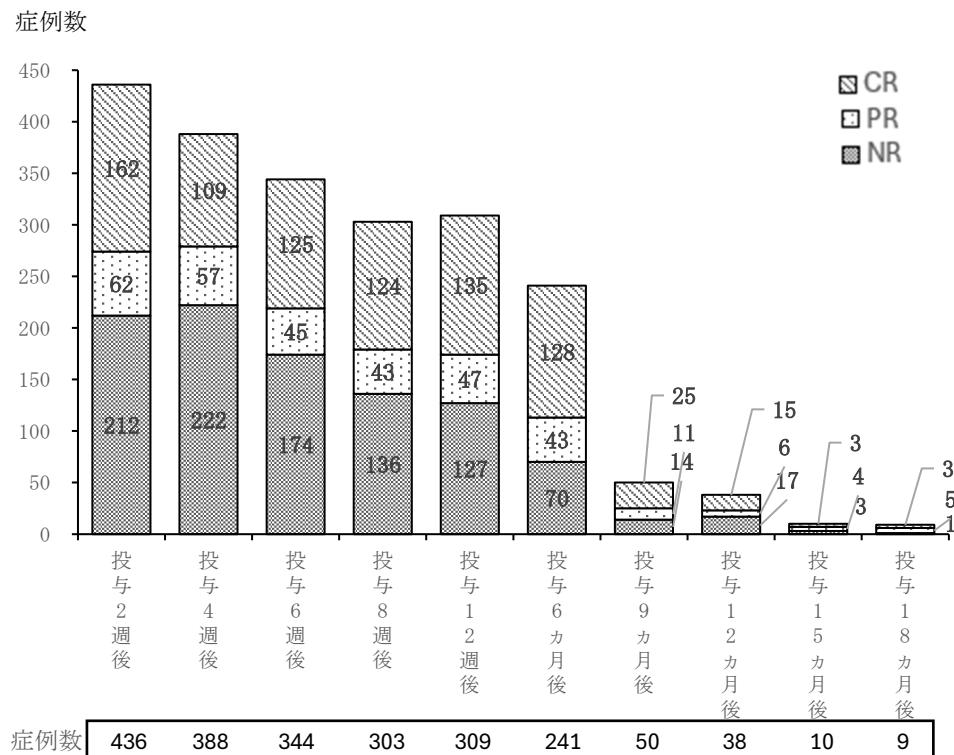


図 4.8.2-1 CR、PR、NR の投与時期ごとの症例数

表 4.8.2-1 CR、PR、NR の投与時期ごとの症例数

時期	合計	CR 注1)		PR 注1)		NR 注1)	
		例数	%	例数	%	例数	%
投与開始時	456	0	0.0	0	0.0	0	0.0
投与 2 週後	436	162	37.2	62	14.2	212	48.6
投与 4 週後	388	109	28.1	57	14.7	222	57.2
投与 6 週後	344	125	36.3	45	13.1	174	50.6
投与 8 週後	303	124	40.9	43	14.2	136	44.9
投与 12 週後	309	135	43.7	47	15.2	127	41.1
投与 6 カ月後	241	128	53.1	43	17.8	70	29.0
投与 9 カ月後	50	25	50.0	11	22.0	14	28.0
投与 12 カ月後	38	15	39.5	6	15.8	17	44.7
投与 15 カ月後	10	3	30.0	4	40.0	3	30.0
投与 18 カ月後	9	3	33.3	5	55.6	1	11.1

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

CR (完全奏効)：血小板数 10 万/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 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/ $\mu$ L 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. 脾臓摘出症例

### 5.1 患者背景

- 脾臓摘出有りの症例では、65歳未満の割合が高く、ITP 罹病期間が長い傾向が認められた。  
その他の項目では、脾臓摘出の有無による大きな差はなかった（表 5.1-1 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	脾臓摘出 有		脾臓摘出 無	
	例数	%	例数	%
対象症例数	76	-	413	-
年齢（歳）	平均値±SD	61.7±15.5	64.6±17.7	
年齢（歳）	<65	41	53.9	169
	65≤	35	46.1	244
性別	男性	29	38.2	179
	女性	47	61.8	234
体重（kg）	平均値±SD	59.50±13.91	57.70±14.41	
ITP 罹病期間（年）	平均値±SD	17.5±12.7	6.9±10.4	
投与開始時の血小板数（/ $\mu$ L）	平均値±SD	44,289±96,082	38,580±61,891	

### 5.2 副作用発現状況

- 脾臓摘出有り例と脾臓摘出無し例の副作用発現割合は、大きな差はなかった（表 5.2-1 参照）。

表 5.2-1 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	76	-	413	-
副作用	37	48.7	205	49.6
重篤な副作用	4	5.3	38	9.2
死亡に至った副作用	1	1.3	3	0.7
中止に至った副作用	12	15.8	78	18.9
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 <sup>注1)</sup>	1	1.3	6	1.5
高血圧 <sup>注2)</sup>	12	15.8	68	16.5
肝機能障害 <sup>注3)</sup>	12	15.8	69	16.7
好中球減少 <sup>注4)</sup>	2	2.6	23	5.6
感染症 <sup>注5)</sup>	0	-	8	1.9

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1) 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 (27.1) 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 (27.1) 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、徵候及び症状」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 (27.1) 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 (27.1) 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。

### 5.3 有効性

- 各評価時点で本剤を投与していた症例の血小板数の推移を示した。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、継続例での血小板数（中央値）は概ね  $5 \times 10^4/\mu\text{L}$  以上で推移した（図 5.3-1、図 5.3-2 参照）。

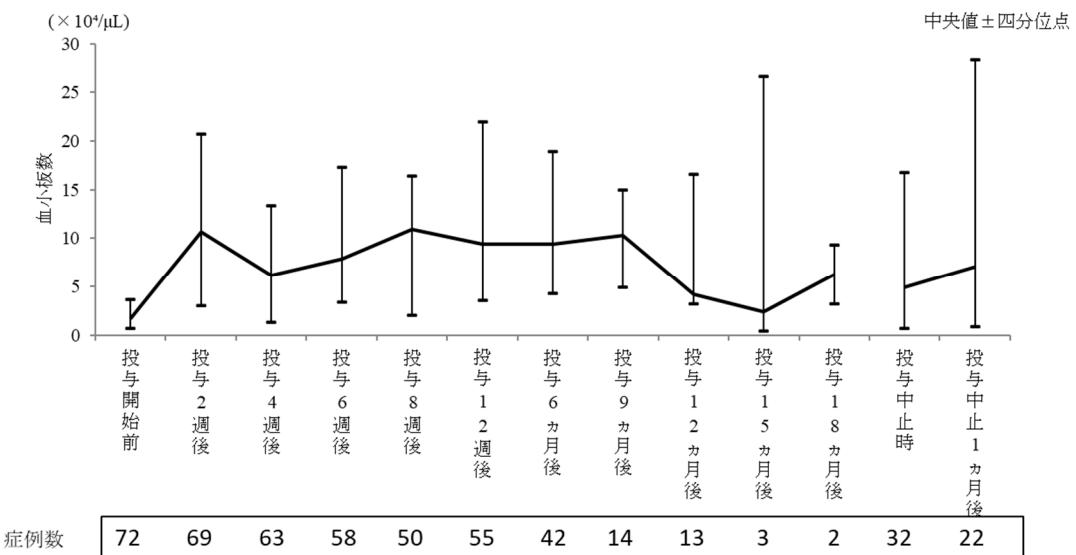


図 5.3-1 血小板数の推移（脾臓摘出有り）

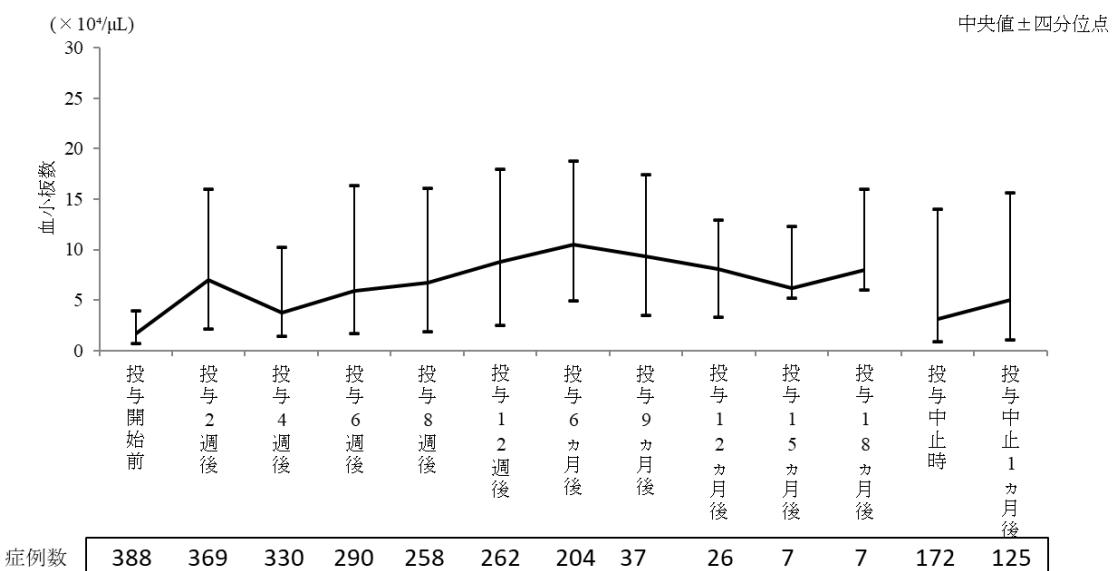


図 5.3-2 血小板数の推移（脾臓摘出無し）

## 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。



(01)14987051357327

## 別紙1 有害事象及び副作用の発現割合

	有害事象	副作用
安全性解析対象症例数	489	489
発現症例数	318	242
発現割合	65.0%	49.5%
疾患等の種類 <sup>注1)</sup>	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	63 (12.9%)	8 (1.6%)
菌血症	1 (0.2%)	1 (0.2%)
気管支炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)
気管支肺アスペルギルス症	1 (0.2%)	—
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 (0.2%)	—
膀胱炎	1 (0.2%)	—
サイトメガロウイルス感染	2 (0.4%)	—
腸球菌性菌血症	1 (0.2%)	—
感染	2 (0.4%)	—
インフルエンザ	1 (0.2%)	—
上咽頭炎	1 (0.2%)	—
口腔カンジダ症	1 (0.2%)	—
骨髓炎	1 (0.2%)	—
腹膜炎	1 (0.2%)	—
咽頭炎	2 (0.4%)	—
肺炎	16 (3.3%)	5 (1.0%)
誤嚥性肺炎	3 (0.6%)	—
腎盂腎炎	2 (0.4%)	1 (0.2%)
敗血症	7 (1.4%)	1 (0.2%)
敗血症性ショック	1 (0.2%)	—
上気道感染	1 (0.2%)	—
尿路感染	6 (1.2%)	—
ウイルス性上気道感染	1 (0.2%)	—
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.2%)	—
ブドウ球菌性菌血症	1 (0.2%)	—
大腸菌性尿路感染	1 (0.2%)	—
頸部膿瘍	1 (0.2%)	—
気腫性膀胱炎	1 (0.2%)	—
コリネバクテリウム性敗血症	1 (0.2%)	—
サイトメガロウイルス血症	2 (0.4%)	1 (0.2%)
アデノウイルス感染	1 (0.2%)	—
細菌感染	1 (0.2%)	—
細菌性肺炎	2 (0.4%)	—
傍脊椎膿瘍	1 (0.2%)	—
中枢神経系真菌感染	1 (0.2%)	—
結腸膿瘍	2 (0.4%)	—
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1 (0.2%)	—
アスペルギルス感染	1 (0.2%)	—
COVID-19	10 (2.0%)	1 (0.2%)
COVID-19肺炎	3 (0.6%)	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）	12 (2.5%)	—
急性骨髓性白血病	2 (0.4%)	—
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	1 (0.2%)	—
膀胱癌	1 (0.2%)	—
結腸癌	1 (0.2%)	—
胃癌	1 (0.2%)	—
肝転移	1 (0.2%)	—
骨髄異形成症候群	2 (0.4%)	—
食道癌	1 (0.2%)	—
小腸癌	1 (0.2%)	—

	有害事象	副作用
肺の悪性新生物	1 ( 0.2%)	—
血液およびリンパ系障害	21 ( 4.3%)	10 ( 2.0%)
貧血	8 ( 1.6%)	4 ( 0.8%)
好酸球増加症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
発熱性好中球減少症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
鉄欠乏性貧血	2 ( 0.4%)	—
好中球減少症	6 ( 1.2%)	4 ( 0.8%)
脾腫	1 ( 0.2%)	—
腹部リンパ節腫脹	1 ( 0.2%)	—
免疫性血小板減少症	2 ( 0.4%)	—
免疫系障害	3 ( 0.6%)	1 ( 0.2%)
低γグロブリン血症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
季節性アレルギー	1 ( 0.2%)	—
血球貪食性リンパ組織球症	1 ( 0.2%)	—
代謝および栄養障害	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)
高カリウム血症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
高ナトリウム血症	1 ( 0.2%)	—
低血糖	2 ( 0.4%)	—
低カリウム血症	2 ( 0.4%)	—
マラスマス	1 ( 0.2%)	—
代謝性アシドーシス	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
栄養障害	1 ( 0.2%)	—
食欲減退	2 ( 0.4%)	—
神経系障害	16 ( 3.3%)	8 ( 1.6%)
意識変容状態	2 ( 0.4%)	—
脳幹出血	1 ( 0.2%)	—
脳出血	2 ( 0.4%)	—
脳梗塞	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
浮動性めまい	5 ( 1.0%)	4 ( 0.8%)
頭痛	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
感覚鈍麻	1 ( 0.2%)	—
片頭痛	1 ( 0.2%)	—
下肢静止不能症候群	1 ( 0.2%)	—
味覚障害	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
心臓障害	10 ( 2.0%)	4 ( 0.8%)
心停止	1 ( 0.2%)	—
心不全	5 ( 1.0%)	2 ( 0.4%)
うつ血性心不全	1 ( 0.2%)	—
心肺停止	2 ( 0.4%)	—
心筋梗塞	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
動悸	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
心室血栓症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
ストレス心筋症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
血管障害	93 (19.0%)	80 (16.4%)
大動脈解離	1 ( 0.2%)	—
紅痛症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
血腫	1 ( 0.2%)	—
高血圧	88 (18.0%)	77 (15.7%)
血栓症	1 ( 0.2%)	—
深部静脈血栓症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
高血圧緊急症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
四肢静脈血栓症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 ( 1.8%)	3 ( 0.6%)
咳嗽	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
呼吸困難	1 ( 0.2%)	—
胸水	1 ( 0.2%)	—
胸膜炎	1 ( 0.2%)	—
気胸	1 ( 0.2%)	—

	有害事象	副作用
肺胞出血	1 ( 0.2%)	—
肺塞栓症	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
口腔咽頭痛	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
胃腸障害	118 (24.1%)	104 (21.3%)
腹部不快感	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
腹痛	3 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
腹水	2 ( 0.4%)	—
便秘	1 ( 0.2%)	—
下痢	101 (20.7%)	98 (20.0%)
嚥下障害	1 ( 0.2%)	—
胃腸出血	5 ( 1.0%)	—
歯肉出血	1 ( 0.2%)	—
口腔内出血	1 ( 0.2%)	—
恶心	4 ( 0.8%)	4 ( 0.8%)
急性膵炎	1 ( 0.2%)	—
嘔吐	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
下部消化管出血	1 ( 0.2%)	—
大腸ポリープ	1 ( 0.2%)	—
憩室穿孔	2 ( 0.4%)	—
軟便	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
肝胆道系障害	88 (18.0%)	70 (14.3%)
肝硬変	1 ( 0.2%)	—
肝機能異常	57 (11.7%)	47 ( 9.6%)
肝障害	30 ( 6.1%)	24 ( 4.9%)
胆管狭窄	1 ( 0.2%)	—
皮膚および皮下組織障害	13 ( 2.7%)	8 ( 1.6%)
皮膚囊腫	1 ( 0.2%)	—
紅斑	3 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
皮下出血	2 ( 0.4%)	—
そう痒症	3 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
発疹	4 ( 0.8%)	4 ( 0.8%)
皮膚びらん	1 ( 0.2%)	—
皮膚剥脱	1 ( 0.2%)	—
尋麻疹	1 ( 0.2%)	—
筋骨格系および結合組織障害	5 ( 1.0%)	3 ( 0.6%)
背部痛	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
筋肉内出血	1 ( 0.2%)	—
筋骨格痛	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
四肢痛	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
腎および尿路障害	6 ( 1.2%)	5 ( 1.0%)
膀胱出血	1 ( 0.2%)	—
腎機能障害	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
慢性腎臓病	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
急性腎障害	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	16 ( 3.3%)	9 ( 1.8%)
胸部不快感	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
死亡	2 ( 0.4%)	—
顔面浮腫	1 ( 0.2%)	—
熱感	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
全身性浮腫	1 ( 0.2%)	—
倦怠感	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
末梢性浮腫	3 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
発熱	4 ( 0.8%)	2 ( 0.4%)
全身健康状態悪化	1 ( 0.2%)	—
粘膜出血	1 ( 0.2%)	—
臨床検査	63 (12.9%)	45 ( 9.2%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.2%)	—
アミラーゼ増加	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)

	有害事象	副作用
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
血中ビリルビン増加	6 ( 1.2%)	6 ( 1.2%)
血中クレアチニン増加	1 ( 0.2%)	—
血中免疫グロブリンG減少	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	7 ( 1.4%)	5 ( 1.0%)
血圧上昇	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
C-反応性蛋白増加	1 ( 0.2%)	—
γ-グルタミルトランスフェラーゼ	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3 ( 0.6%)	3 ( 0.6%)
ヘマトクリット減少	1 ( 0.2%)	—
ヘモグロビン減少	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
リンパ球数減少	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
好中球数減少	24 ( 4.9%)	20 ( 4.1%)
酸素飽和度低下	1 ( 0.2%)	—
血小板数減少	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)
赤血球数減少	1 ( 0.2%)	—
白血球数減少	9 ( 1.8%)	5 ( 1.0%)
白血球数増加	2 ( 0.4%)	—
血小板数増加	7 ( 1.4%)	7 ( 1.4%)
トランスアミナーゼ上昇	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
肝酵素上昇	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
腎機能検査異常	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
アスペルギルス検査陽性	1 ( 0.2%)	—
傷害、中毒および処置合併症	4 ( 0.8%)	—
転倒	1 ( 0.2%)	—
大腿骨頸部骨折	1 ( 0.2%)	—
硬膜下血腫	1 ( 0.2%)	—
創傷出血	1 ( 0.2%)	—

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.1) 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。

## 別紙2 死亡症例一覧

No	年齢性別	本剤投与状況		既往歴・合併症 <sup>注1)</sup>	併用薬				有害事象						
		投与量 (mg/ 日)	投与 期間 (日)		薬剤名 (一般名)	1日投与 量	投与開始 本剤投与開始か らの日数	投与終了 本剤投与開始か らの日数	有害事象 <sup>注1)</sup>	重篤性	因果 関係	本剤処置	本剤投与か ら発現まで の日数	転帰	発現から転 帰までの日 数
1	80歳代 男	200 100 200	1~21 22~41 42~78	(合)慢性腎臓病 (合)糖尿病性腎症 (合)高血圧 (合)糖尿病 (合)急性骨髄性白血病 (既)B型肝炎 (既)胃潰瘍 (既)上室性頻脈	リツキシマブ (遺伝子組換え)	-	本剤投与前から	56	好中球数減少 腸球菌性菌血症 結腸癌 倦怠感 肝機能異常	重篤 重篤 重篤 非重篤 非重篤	有 無 有 有	投与継続 投与継続 - 減量 投与継続	48 70 79 21 63	死亡 死亡 死亡 回復 回復	40 18 9 21 7
2	70歳代 女	200 300	1~28 29~31	(既)知的能力障害 (既)統合失調症 (既)汎血球減少症 (既)ヘリコバクター感染 (既)抗生物質療法	プレドニゾロン プレドニゾロン エルトロンボバグ オラミン 人免疫グロブリン チアブリド塩酸塩	20mg 15mg 50mg 22.5g -	本剤投与前から 26 本剤投与前から 本剤投与前から -	25 継続 継続 2 -	肺炎 腎孟腎炎 発熱性好中球減少症	重篤 重篤 重篤	有 有 有	投与中止 投与継続 投与中止	31 17 30	死亡 回復 未回復	16 14 17
3	60歳代 女	200	1~37	(合)脂肪肉腫 (既)B型肝炎 (既)脾摘	プレドニゾロン	5mg	本剤投与前から	継続	好中球数減少	重篤	有	投与中止	37	死亡	52
4	60歳代 男	200 300	1~11 12~29	(合)ヘリコバクター検査陽性 (既)腎症 (既)ヘリコバクター感染 (既)抗生物質療法	プレドニゾロン エルトロンボバグ オラミン リツキシマブ (遺伝子組換え) 人免疫グロブリン 人免疫グロブリン シクロスボリン ホスカルネットナトリウム水和物 セフェビム塩酸塩水和物 レボフロキサシン水和物 ペントミジンイセチオノ酸塩 酸化マグネシウム メロペネム水和物	70mg 50mg - 20g - 35 350mg - - - - - -	本剤投与前から 本剤投与前から 本剤投与前から 本剤投与前から 本剤投与前から 4 - - - - - -	43 29 21 4 - - - - - - -	肝機能異常 アデノウイルス感染 血球貪食性リンバ組織球症	重篤 重篤 重篤	有 無 無	投与中止 休業 休業	25 35 40	死亡 死亡 死亡	19 9 4

注 1) 「MedDRA/Jversion(27.1)」に基づき、基本語(PT)で記載

### 別紙3 重篤な有害事象及び副作用の発現割合

	重篤な有害事象	重篤な副作用
安全性解析対象症例数	489	489
発現症例数	104	42
発現割合	21.3%	8.6%
疾患等の種類 <sup>注1)</sup>	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	38 ( 7.8%)	6 ( 1.2%)
菌血症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
気管支肺アスペルギルス症	1 ( 0.2%)	—
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	1 ( 0.2%)	—
腸球菌性菌血症	1 ( 0.2%)	—
インフルエンザ	1 ( 0.2%)	—
骨髄炎	1 ( 0.2%)	—
腹膜炎	1 ( 0.2%)	—
肺炎	12 ( 2.5%)	4 ( 0.8%)
誤嚥性肺炎	3 ( 0.6%)	—
腎盂腎炎	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
敗血症	7 ( 1.4%)	1 ( 0.2%)
敗血症性ショック	1 ( 0.2%)	—
尿路感染	2 ( 0.4%)	—
サイトメガロウイルス性腸炎	1 ( 0.2%)	—
ブドウ球菌性菌血症	1 ( 0.2%)	—
大腸菌性尿路感染	1 ( 0.2%)	—
気腫性膀胱炎	1 ( 0.2%)	—
コリネバクテリウム性敗血症	1 ( 0.2%)	—
サイトメガロウイルス血症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
アデノウイルス感染	1 ( 0.2%)	—
細菌感染	1 ( 0.2%)	—
細菌性肺炎	2 ( 0.4%)	—
傍脊椎膿瘍	1 ( 0.2%)	—
中枢神経系真菌感染	1 ( 0.2%)	—
結腸膿瘍	2 ( 0.4%)	—
ニューモシスチス・イロベチャ肺炎	1 ( 0.2%)	—
C O V I D - 1 9	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
C O V I D - 1 9 肺炎	3 ( 0.6%)	—
良性、悪性および詳細不明の新生物（囊胞およびポリープを含む）	12 ( 2.5%)	—
急性骨髓性白血病	2 ( 0.4%)	—
血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫	1 ( 0.2%)	—
膀胱癌	1 ( 0.2%)	—
結腸癌	1 ( 0.2%)	—
胃癌	1 ( 0.2%)	—
肝転移	1 ( 0.2%)	—
骨髄異形成症候群	2 ( 0.4%)	—
食道癌	1 ( 0.2%)	—
小腸癌	1 ( 0.2%)	—
肺の悪性新生物	1 ( 0.2%)	—
血液およびリンパ系障害	7 ( 1.4%)	4 ( 0.8%)
貧血	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
発熱性好中球減少症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
好中球減少症	4 ( 0.8%)	2 ( 0.4%)
免疫系障害	1 ( 0.2%)	—
血球貪食性リンパ組織球症	1 ( 0.2%)	—
代謝および栄養障害	2 ( 0.4%)	—
低血糖	1 ( 0.2%)	—
マラスマス	1 ( 0.2%)	—
神経系障害	5 ( 1.0%)	2 ( 0.4%)
脳幹出血	1 ( 0.2%)	—

	重篤な有害事象	重篤な副作用
脳出血	2 ( 0.4%)	—
脳梗塞	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
心臓障害	8 ( 1.6%)	3 ( 0.6%)
心停止	1 ( 0.2%)	—
心不全	4 ( 0.8%)	2 ( 0.4%)
うつ血性心不全	1 ( 0.2%)	—
心肺停止	2 ( 0.4%)	—
心筋梗塞	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
血管障害	11 ( 2.2%)	7 ( 1.4%)
大動脈解離	1 ( 0.2%)	—
高血圧	7 ( 1.4%)	5 ( 1.0%)
血栓症	1 ( 0.2%)	—
深部静脈血栓症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
高血圧緊急症	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)
胸膜炎	1 ( 0.2%)	—
気胸	1 ( 0.2%)	—
肺胞出血	1 ( 0.2%)	—
肺塞栓症	2 ( 0.4%)	1 ( 0.2%)
胃腸障害	18 ( 3.7%)	7 ( 1.4%)
下痢	7 ( 1.4%)	7 ( 1.4%)
嚥下障害	1 ( 0.2%)	—
胃腸出血	5 ( 1.0%)	—
急性胰炎	1 ( 0.2%)	—
下部消化管出血	1 ( 0.2%)	—
大腸ポリープ	1 ( 0.2%)	—
憩室穿孔	2 ( 0.4%)	—
肝胆道系障害	9 ( 1.8%)	7 ( 1.4%)
肝硬変	1 ( 0.2%)	—
肝機能異常	5 ( 1.0%)	5 ( 1.0%)
肝障害	3 ( 0.6%)	2 ( 0.4%)
皮膚および皮下組織障害	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
発疹	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	1 ( 0.2%)	—
筋肉内出血	1 ( 0.2%)	—
腎および尿路障害	4 ( 0.8%)	3 ( 0.6%)
膀胱出血	1 ( 0.2%)	—
慢性腎臓病	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
急性腎障害	2 ( 0.4%)	2 ( 0.4%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)
死亡	2 ( 0.4%)	—
発熱	1 ( 0.2%)	1 ( 0.2%)
全身健康状態悪化	1 ( 0.2%)	—
粘膜出血	1 ( 0.2%)	—
臨床検査	16 ( 3.3%)	7 ( 1.4%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 ( 0.2%)	—
ヘマトクリット減少	1 ( 0.2%)	—
ヘモグロビン減少	1 ( 0.2%)	—
好中球数減少	8 ( 1.6%)	6 ( 1.2%)
血小板数減少	5 ( 1.0%)	1 ( 0.2%)
赤血球数減少	1 ( 0.2%)	—
白血球数減少	1 ( 0.2%)	—
傷害、中毒および処置合併症	3 ( 0.6%)	—
大腿骨頸部骨折	1 ( 0.2%)	—
硬膜下血腫	1 ( 0.2%)	—
創傷出血	1 ( 0.2%)	—

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」 version (27.1) 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。

別紙4 患者背景別副作用発現割合（RMPの重要な特定されたリスク）

区分	対象症例数	副作用発現 (重度の下痢)		副作用発現 (高血圧)		副作用発現 (肝機能障害)		副作用発現 (好中球減少)		副作用発現 (感染症)		
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
対象症例数	489	7	1.4	80	16.4	81	16.6	25	5.1	8	1.6	
年齢1（歳）	<65	210	1	0.5	33	15.7	46	21.9	12	5.7	1	0.5
	65≤	279	6	2.2	47	16.8	35	12.5	13	4.7	7	2.5
年齢2（歳）	<20	9	0	0.0	0	0.0	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	20≤～<30	18	0	0.0	3	16.7	4	22.2	2	11.1	0	0.0
	30≤～<40	23	0	0.0	1	4.3	6	26.1	1	4.3	0	0.0
	40≤～<50	49	1	2.0	8	16.3	11	22.4	4	8.2	1	2.0
	50≤～<60	65	0	0.0	13	20.0	11	16.9	3	4.6	0	0.0
	60≤～<70	66	0	0.0	11	12.6	20	23.0	4	4.6	0	0.0
	70≤～<80	67	3	2.0	26	17.6	16	10.8	5	3.4	3	2.0
	80≤	68	3	3.3	18	20.0	12	13.3	6	6.7	4	4.4
	性別	男	69	3	1.4	23	11.1	31	14.9	8	3.8	5
ITP 罹病期間（年）	女	70	4	1.4	57	20.3	50	17.8	17	6.0	3	1.1
	<1	71	1	0.9	18	16.4	16	14.5	7	6.4	3	2.7
	1≤～<3	72	1	1.3	8	10.4	17	22.1	4	5.2	3	3.9
	3≤～<5	73	2	4.4	9	20.0	8	17.8	2	4.4	0	0.0
	5≤～<10	74	1	1.3	16	20.0	12	15.0	5	6.3	0	0.0
	10≤～<15	75	1	1.9	8	15.4	3	5.8	1	1.9	0	0.0
	15≤	76	1	1.3	15	19.7	18	23.7	5	6.6	2	2.6
	不明	77	0	0.0	6	12.2	7	14.3	1	2.0	0	0.0
血栓塞栓症の素因	有	78	1	2.2	10	22.2	12	26.7	5	11.1	0	0.0
	無	79	6	1.4	70	15.8	69	15.5	20	4.5	8	1.8
既往歴	有	80	6	2.2	54	20.0	48	17.8	15	5.6	6	2.2
	無	81	1	0.5	26	12.0	33	15.3	10	4.6	2	0.9
血栓症 <sup>注1)</sup>	有	82	0	0.0	7	20.6	8	23.5	2	5.9	0	0.0
	無	83	7	1.5	73	16.2	73	16.2	23	5.1	8	1.8
合併症	有	84	6	1.8	64	18.9	59	17.5	20	5.9	7	2.1
	無	85	1	0.7	16	10.6	22	14.6	5	3.3	1	0.7
肝疾患	有	86	0	0.0	5	8.9	13	23.2	5	8.9	2	3.6
	無	87	7	1.6	75	17.3	68	15.7	20	4.6	6	1.4
腎疾患	有	88	2	4.5	10	22.7	6	13.6	2	4.5	1	2.3
	無	89	5	1.1	70	15.7	75	16.9	23	5.2	7	1.6

区分		対象症例数	副作用発現 (重度の下痢)		副作用発現 (高血圧)		副作用発現 (肝機能障害)		副作用発現 (好中球減少)		副作用発現 (感染症)	
			例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
脾臓摘出術	有	90	1	1.3	12	15.8	12	15.8	2	2.6	0	0.0
	無	91	6	1.5	68	16.5	69	16.7	23	5.6	8	1.9
ITP併用薬の組み合わせ	FOSのみ	92	0	0.0	7	15.9	4	9.1	4	9.1	0	0.0
	FOS+GC	93	1	1.5	13	19.1	13	19.1	8	11.8	1	1.5
	FOS+TPO-RA	94	1	1.6	12	18.8	15	23.4	3	4.7	0	0.0
	FOS+GC+TPO-RA	95	4	2.0	38	18.8	29	14.4	5	2.5	2	1.0
	その他	96	1	0.9	10	9.0	20	18.0	5	4.5	5	4.5
ITP重症度基準（投与開始前）	I	97	1	2.0	7	14.3	6	12.2	2	4.1	0	0.0
	II	98	3	3.3	17	18.7	19	20.9	6	6.6	1	1.1
	III	99	1	0.9	19	17.8	16	15.0	5	4.7	1	0.9
	IV	100	2	1.1	25	14.2	31	17.6	11	6.3	6	3.4
	V	101	0	0.0	1	11.1	1	11.1	0	0.0	0	0.0
	血小板数10万以上	102	0	0.0	10	22.7	8	18.2	1	2.3	0	0.0
	データ無し	103	0	0.0	1	7.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
体重(kg)	<45	104	1	1.6	10	15.6	10	15.6	3	4.7	1	1.6
	45≤～<55	105	3	2.1	32	22.9	26	18.6	14	10.0	4	2.9
	55≤～<65	106	1	0.7	24	16.4	22	15.1	3	2.1	1	0.7
	65≤	107	2	1.7	13	10.9	21	17.6	3	2.5	1	0.8
	データ無し	108	0	0.0	1	5.0	2	10.0	2	10.0	1	5.0

注 1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1) 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。

別紙5 患者背景別副作用発現割合（血栓症）

区分	対象症例数	副作用発現 (血栓症)	
		例数	%
対象症例数	489	7	1.4
年齢1（歳）	<65	210	0.0
	65≤	279	2.5
年齢2（歳）	<20	9	0.0
	20≤～<30	18	0.0
	30≤～<40	23	0.0
	40≤～<50	49	0.0
	50≤～<60	65	0.0
	60≤～<70	87	0.0
	70≤～<80	148	4.1
	80≤	90	1.1
性別	男	208	2.4
	女	281	0.7
ITP 罹病期間（年）	<1	110	2.7
	1≤～<3	77	0.0
	3≤～<5	45	2.2
	5≤～<10	80	0.0
	10≤～<15	52	1.9
	15≤	76	2.6
	不明	49	0.0
血栓塞栓症の素因	有	45	4.4
	無	444	1.1
既往歴	有	270	2.2
	無	216	0.5
血栓症 <sup>注1)</sup>	有	34	5.9
	無	452	1.1
合併症	有	338	1.8
	無	151	0.7
肝疾患	有	56	1.8
	無	433	1.4
腎疾患	有	44	6.8
	無	445	0.9
脾臓摘出術	有	76	0.0
	無	413	1.7
ITP 併用薬の組み合わせ	FOSのみ	44	2.3
	FOS+GC	68	1.5
	FOS+TPO-RA	64	0.0
	FOS+GC+TPO-RA	202	1.0
	その他	111	2.7
ITP 重症度基準（投与開始前）	I	49	0.0
	II	91	1.1
	III	107	1.9
	IV	176	2.3
	V	9	0.0
	血小板数 10万以上	44	0.0
	データ無し	13	0.0
体重（kg）	<45	64	3.1
	45≤～<55	140	1.4
	55≤～<65	146	2.1
	65≤	119	0.0
	データ無し	20	0.0

注1) 「ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J」version (27.1) 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。

別紙6 血栓症関連事象の副作用発現症例の患者背景

年齢 (年代)	性別	血栓症 素因	既往歴・合併症 <sup>注1)</sup>	副作用 <sup>注1)</sup>	ITP 治療薬 (GC、TPO-RA)
70歳代	男	抗リソリン 脂質抗体陽性	(合)高血圧 (既)大腸ポリープ	<u>四肢静脈血栓症<sup>注3)</sup></u> 小腸癌 胃腸出血 ヘモグロビン減少 ヘマトクリット減少 赤血球数減少 血中乳酸脱水素酵素増加 下痢	プレドニゾロン <sup>注4)</sup> ロミプロスチム <sup>注4)</sup>
70歳代	女		(合)高血圧 (既)全身性エリテマトーデス (既)下垂体機能低下症 (既)アスペルギローマ (既)特発性間質性肺炎 (既)脳梗塞 <sup>注2)</sup>	<u>心筋梗塞<sup>注3)</sup></u> 高血圧	
80歳代	男		(合)ヘルコバクター検査陽性 (既)帯状疱疹 (既)周期性好中球減少症 (既)ヘルコバクター感染 (既)抗生物質療法	<u>肺塞栓症<sup>注3)</sup></u> 高血圧 肝障害 好中球数減少 気管支肺アスペルギルス症 クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	プレドニゾロン <sup>注4)</sup> ロミプロスチム <sup>注4)</sup> エルトロンボパグ
70歳代	女		(合)骨粗鬆症 (合)肝機能異常 (合)高血圧 (合)糖尿病 (合)脂質異常症 (既)子宮平滑筋腫 (既)白内障 (既)ヘルコバクター感染 (既)抗生物質療法	<u>ストレス心筋症<sup>注3)</sup></u> <u>心室血栓症<sup>注3)</sup></u> 食欲減退 低血糖 腎機能障害 代謝性アシドーシス 低カリウム血症 肝障害 肺炎 高カリウム血症 心不全 サイトメガロウイルス血症 下痢 栄養障害 皮膚びらん 急性膵炎 高ナトリウム血症 血中免疫グロブリンG減少 血腫 貧血 皮膚剥脱 敗血症	プレドニゾロン <sup>注4)</sup> エルトロンボパグ <sup>注4)</sup>
70歳代	男		(合)慢性腎臓病 (合)高血圧 (合)脂質異常症 (合)前立腺癌 <u>(既)四肢静脈血栓症<sup>注2)</sup></u> (既)ヘルコバクター感染 (既)抗生物質療法	<u>深部静脈血栓症<sup>注3)</sup></u> 尿路感染	プレドニゾロン <sup>注4)</sup>

年齢 (年代)	性別	血栓症 素因	既往歴・合併症 <sup>注1)</sup>	副作用 <sup>注1)</sup>	ITP 治療薬 (GC、TPO-RA)
70 歳代	男	抗 リン 脂 質 抗 体陽性	(合)骨粗鬆症 (合)慢性腎臓病 (合)高血圧 (合)間質性肺疾患 (既)骨粗鬆症 (既)外科手術 (既)心房細動	<b>脳梗塞<sup>注3)</sup></b> 下痢 白血球数減少 サイトメガロウイルス感染 アスペルギルス感染 誤嚥性肺炎 敗血症	プレドニゾロン <sup>注4)</sup> エルトロンボパグ ロミプロスチム <sup>注4)</sup>
70 歳代	男		(合)慢性腎臓病 (合)C O V I D - 1 9 (合)前立腺癌	<b>脳梗塞<sup>注3)</sup></b> 胸膜炎	デキサメタゾン プレドニゾロン <sup>注4)</sup> ロミプロスチム エルトロンボパグ

注 1) 「MedDRA/J」 version (27.1) に基づき、基本語 (以下、PT) で記載

注 2) 血栓症の既往歴

注 3) 血栓症関連事象の副作用

注 4) 血栓症関連事象の副作用発現時に使用していた ITP 治療薬