タバリス錠 100 mg
タバリス錠 150 mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、キッセイ薬品工業株式会社にあります。また、本情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

キッセイ薬品工業株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 2
1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.1.1 R788 の概要 2
1.5.1.2 疾患の概念及び疫学 2
1.5.1.3 既存療法の概要と問題点 3
1.5.1.4 R788 の開発意義 4
1.5.2 開発の経緯 4
1.5.2.1 品質に関する試験 6
1.5.2.2 非臨床試験の概要 6
1.5.2.3 臨床試験 8
1.5.3 本薬の特徴及び有用性 11

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 R788 の概要

R788（ホスタマチニブナトリウム水和物）は、米国 Rigel Pharmaceuticals 社（Rigel 社）が創製した経口投与可能な低分子チロシンキナーゼ阻害剤であり、プロドラッグ製剤である[1)]。R788 は、小腸のアルカリホスファターゼによってリン酸基が切断され、活性本体である R406 に代謝される。

R406 は、脾臓チロシンキナーゼ（Syk）の活性を阻害することで、マクロファージに発現する Fcγ 受容体を介したシグナル伝達を抑制する。この結果、抗血小板自己抗体と結合した血小板のマクロファージによる破壊を抑制する[2)]。また、B 細胞は、活性化することで、高い抗体産生能を有する形質細胞に分化するが、Syk が B 細胞の活性化、増殖及び分化誘導に関連しており[3), 4)]、Syk 阻害により、B 細胞の活性化が低下することが報告されている[5)]。さらに、R406 が B 細胞に発現する B 細胞受容体のシグナル伝達を抑制することが *in vitro* 試験により確認されている[6)]ことからも（2.6.2.2.1.5 及び 2.6.2.2.1.6 参照）、R406 は、B 細胞における抗血小板自己抗体の産生を直接的に抑制する可能性がある。

R788 は特発性血小板減少性紫斑病（ITP）の治療薬として開発され、米国で「既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療」の効能・効果、「100 mg 1 日 2 回（150 mg 1 日 2 回に増量可）」の用法・用量で 2018 年 5 月に販売が開始され、その後欧州を含む各国で販売されている（1.6.1 参照）。なお、現在 Rigel 社は、欧米を中心に自己免疫性溶血性貧血（AIHA）及び COVID-19 等、他の適応症に対する開発を進めている。また、R788 は米国にて 2015 年に ITP、2018 年に AIHA の治療薬として希少疾病用医薬品に指定され、本邦でも 2020 年 2 月に ITP 治療薬として希少疾病用医薬品に指定（指定番号：（R2 薬）第 455 号）されている。

1.5.1.2 疾患の概念及び疫学

ITP は、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、主として脾臓の網内系細胞における血小板の破壊が亢進することにより、血小板減少を来す後天性の自己免疫性疾患である[7)]。臨床症状は紫斑を主体として皮膚や粘膜に種々の出血症状を示す[8)]。血小板数が 10000/μL 未満の患者では重篤な出血症状の出現リスクが増大し[8)]、消化管出血等の高度の粘膜出血や頭蓋内出血は致死的となる場合がある[9)]。

本邦において ITP は「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成 26 年法律第 50 号）に基づき指定難病とされており、2019 年度における、衛生行政報告の特定医療費（指定難病）受給者証保持者数は 16532 人と公表されている[10)]。本邦の年間の新患発生は 10 万人当たり 2.4 人であると報告されている[8)]。

ITP の病因は不明であり、抗体産生機序は明らかにされていない[7)]。ITP 患者は、血小板減少を来すにも関わらず、骨髄における血小板の前駆細胞である巨核球は正常あるいは増加していることが多く[7)]、血漿トロンボポエチン（TPO）濃度に顕著な上昇は認められないこと、また、血小板全体に占める網状血小板（巨核球から新たに産生された幼若血小板）の割合が増加していることから[8)]、ITP は血小板の産生抑制よりも、産生された血小板の破壊の亢進により血小板

減少を来すことが主な病態であると考えられる。主たる血小板破壊機序は、血小板に対する自己抗体を介した免疫反応によるものと考えられる。ITP では網内系マクロファージが抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板を大量に貪食することで、自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激する。マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立し、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されることが、ITP の病態の維持機構であると考えられる[11), 12)]。たとえば、*Helicobacter pylori*（*H. pylori*）感染がマクロファージにおける抑制性 Fcγ 受容体である FcγRIIb サブタイプの発現を抑制することで病的ループを促進すること及び *H. pylori* 除菌が成功した ITP 患者では、血小板数が増加することが報告されている[11), 13)]。また、抗血小板自己抗体は血小板のみならず骨髄巨核球にも結合することから、抗血小板自己抗体が巨核球の成熟障害や細胞傷害を誘発し、血小板産生を抑制することも明らかにされている[14)]。

1.5.1.3 既存療法の概要と問題点

ITP の治療目標は、血小板数を正常に戻すことではなく、重篤な出血を予防しうる血小板数（血小板数 30000/μL 以上、可能なら血小板数 50000/μL 以上）を維持することである[15), 16)]。

本邦の ITP 治療の参照ガイド 2019 改訂版[16)]では、ITP の診断確定後 *H. pylori* 陽性の患者に対してはまず除菌療法を行い、除菌療法による血小板増加効果のない患者及び陰性の患者のうち、出血のリスクの高い患者に薬物治療が施される。First line 治療として副腎皮質ステロイド投与が行われ、治療の効果が不十分又は副作用により治療継続が困難な患者に、Second line 治療として TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用、若しくは脾臓摘出術（脾摘）が施行される。Second line 治療が無効又は合併症などにより施行困難であった難治性 ITP 症例に対しては、Third line 治療として、保険適応外のアザチオプリンなどの免疫抑制剤が使用され、慢性 ITP の経過中に重篤な出血症状が認められた場合は、免疫グロブリン大量療法、血小板輸血又はステロイドパルス療法の緊急治療が行われる[16)]。

First line 治療の副腎皮質ステロイド投与により、約 80%の患者で血小板数が 30000/μL 以上に増加する等、高い有効性が認められる。しかし、高血圧、糖尿病等の合併症コントロールや副作用の発現、血栓症のリスク増加に注意する必要があり、長期使用による免疫機能低下等の副作用も懸念されることから長期使用は制限され、減量を必要とする。減量中に再燃することが多く、副腎皮質ステロイドを中止できる症例は 10%～25%とされ、副腎皮質ステロイド治療が無効又は有害事象等により十分な副腎皮質ステロイド投与を行えない患者に対しては Second line 治療として TPO 受容体作動薬、リツキシマブ又は脾摘での治療が考慮される[16)]。

TPO 受容体作動薬は、巨核球・血小板産生刺激因子である TPO の受容体に結合し、巨核球の成熟を促進することで、血小板産生を亢進する薬剤である。高い血小板増加効果を示すものの、約 3 分の 1 の患者が有害事象により治療中止するという報告や[18)]、奏効した患者のうち、最終的に約 3 割が治療効果を消失するという報告もある[19)]。安全性に関しては、骨髄のレチクリン線維の増加、骨髄線維症の誘発、骨髄異形成症候群における白血病の誘発及び重篤な血栓症の発現などの懸念がある[16), 17), 20)-24)]。TPO 受容体作動薬の投与中止後の血小板数低下や[21), 25), 26)]、一部の患者では、投与中の血小板数の変動が大きく、管理が困難となること[16), 21)]が報告されている他、TPO 受容体作動薬が慢性 ITP 患者における血小板機能の低下に寄与する可能性も示唆されている[27), 28)]。

リツキシマブは、抗 CD20 モノクローナル抗体であり、ITP 適応では、他の既存療法と比較して治療期間が短い（1 週間間隔で 4 回点滴静注）。リツキシマブ治療を受けた成人 ITP 患者のうち 38%が 1 年間以上の有効性を得られるものの、有効性が 2 年間維持される患者は全体の 31%、5 年間維持される患者は全体の 21%であるとの報告もある[29]。安全性面では、リツキシマブの初回投与時に高頻度に Infusion reaction が認められ、アナフィラキシー様症状、肺障害、心障害等の重篤な症状があらわれることや、末梢血リンパ球の減少や、免疫グロブリンの減少に起因した感染症の発現や悪化が認められることが添付文書で注意喚起されている[30]。その他、B 型肝炎ウイルスの再活性化や進行性多巣性白質脳症の発症の報告もあり、安易な使用は推奨されていない[14]。

脾摘は、施行例の 80%に血小板増加反応が認められるが、約 20%で ITP が再発し、永続的な効果を示す患者は約 60%である[16]。また、合併症として、消化管癒着によるイレウス、血栓症、感染症などが報告されており[16]、近年、脾摘施行率は徐々に低下傾向にある[31]。

1.5.1.4 R788 の開発意義

少なくとも 1 つの既存療法で効果不十分の持続性又は慢性 ITP 患者を対象として実施した海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）において、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合（投与開始後 14～24 週の 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50000/μL 以上の患者を responder と定義）は、プラセボ群と比較して R788 群で有意に高く、長期投与においても、データカットオフ時点において、Stable platelet responder では 3 年近くの持続した効果が認められた[32), 33)]。さらに、既存療法による部分集団解析の結果、R788 は脾摘の有無、TPO 受容体作動薬又はリツキシマブの使用の有無に関わらず、プラセボを上回る血小板数増加を示した[32)]。安全性について、有害事象の多くは軽度又は中等度であり、R788 の減量や処置により管理可能であった。また、第 III 相継続投与試験（C788-049）における有害事象の発現状況は C788-047 及び C788-048 試験と類似しており[33)]、継続投与による新たな安全性上の懸念は認められなかった。

以上より、R788 は、TPO 受容体作動薬及びリツキシマブのような既存療法と並び、Second line 治療の選択肢となるポテンシャルを有し、高い有用性が期待されるとともに、既存療法で効果不十分又は忍容性に問題のある慢性 ITP 患者に新たなベネフィットをもたらす治療薬となり得る。また、R788 はすでに米国、欧州を含む各国で販売されている有用性の高い薬剤である。本邦の ITP 患者に早期に新たな治療選択肢を提供できるよう、本邦において、少なくとも 1 つの既存療法で効果不十分又は忍容性に問題のある慢性 ITP 患者を対象とした R788 の開発を推進した。

1.5.2 開発の経緯

R788 の開発の経緯図を図 1.5.2.1-1～図 1.5.2.3-3 に示す。

R788 は、Rigel 社により 20[redacted] 年から海外で臨床試験が開始された。ITP 患者を対象とした第 II 相臨床試験は 2007 年から、第 III 相臨床試験は 2014 年からいずれも海外で実施された。2018 年 10 月にキッセイ薬品工業株式会社が日本、中国、韓国及び台湾における R788 の開発権及び販売権を取得し、慢性 ITP 患者を対象とした国内第 III 相臨床試験（R788-1301）を開始、20[redacted] 年より患者への投与を開始した。

その他、日本人及び白人の健康被験者を対象とした第I相臨床試験、QT/QTc評価試験、食事の影響評価試験、薬物相互作用試験、生物学的同等性試験、腎機能低下者試験及び肝機能低下者試験がいずれも海外で実施された。また、関節リウマチ（RA）患者を対象とする、日本を含むアジア地域での国際共同第II相臨床試験が実施された。

1.5.2.1 品質に関する試験

品質に関する試験の経緯図を図 1.5.2.1-1 に示す。

試験項目 ＼ 年	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	添付資料番号
製剤開発	製剤及び処方 製剤開発の経緯 製造 容器及び施栓系	[redacted]											3.2.P.1 3.2.P.2 3.2.P.3 3.2.P.7
添加剤の管理 製剤の管理													3.2.P.4 3.2.P.5
安定性													3.2.P.8

図 1.5.2.1-1　　開発の経緯図～品質に関する試験

1.5.2.2 非臨床試験の概要

非臨床試験に関する経緯図を図 1.5.2.2-1 に示す。

試験項目 ＼ 年		20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	添付資料番号
薬理	効力を裏付ける試験	[redacted]																						4.2.1.1.1~16
	副次的薬理試験																							4.2.1.2.1~8
	安全性薬理試験																							4.2.1.3.1~13
薬物動態	分析法バリデーション																							4.2.2.1.1~15
	吸収																							4.2.2.2.1~13
	分布																							4.2.2.3.1~4
	代謝																							4.2.2.4.1~15
	排泄																							4.2.2.5.1~4
	薬物相互作用																							4.2.2.6.1~13
毒性	単回投与毒性試験																							4.2.3.1.1
	反復投与毒性試験																							4.2.3.2.1~8
	遺伝毒性/in vitro																							4.2.3.3.1.1~4
	遺伝毒性/in vivo																							4.2.3.3.2.1
	長期がん原性試験																							4.2.3.4.1.1~2
	生殖発生毒性/Fertility[*1]																							4.2.3.5.1.1
	生殖発生毒性/EFD[*2]																							4.2.3.5.2.1~4
	生殖発生毒性/PPND[*3]																							4.2.3.5.3.1
	生殖発生毒性/新生児																							4.2.3.5.4.1~2
	免疫毒性試験																							4.2.3.7.2.1~3
	不純物の毒性試験																							4.2.3.7.6.1~6
	その他の試験																							4.2.3.7.7.1~2

*1：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
*2：胚・胎児発生に関する試験
*3：出生前及び出生後の発生、並びに母体の機能に関する試験

図 1.5.2.2-1　　開発の経緯図～非臨床試験

1.5.2.3 臨床試験

臨床試験に関する経緯図を図 1.5.2.3-1～図 1.5.2.3-3 に示す。

試験項目＼年	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	添付資料番号
日本人及び白人の健康成人を対象とした第I相臨床試験（D4300-007）	[redacted]													5.3.3.3.1
日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験（D4300-032）														5.3.3.3.2
健康男性を対象とした第I相臨床試験（C406-001）														5.3.3.1.1
第I相臨床試験（C788-003）														5.3.3.1.3
バイオアベイラビリティ評価試験（D4300-027）														5.3.1.1.1
QT/QTc 試験（C788-013）														5.3.4.1.1
マスバランス試験（C788-014）														5.3.3.1.4
生物学的同等性試験（C788-054）														5.3.1.2.2
生物学的同等性試験（D4300-020）														5.3.1.2.1
腎機能低下者試験（D4300-009）														5.3.3.3.3
肝機能低下者試験（D4300-010）														5.3.3.3.4

図 1.5.2.3-1　　開発の経緯図～臨床試験（第 I 相臨床試験及び臨床薬理試験）

試験項目＼年	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	添付資料番号
健康男性を対象とした第I相臨床試験及び薬物相互作用試験（C788-001）	[redacted]													5.3.3.1.2
薬物相互作用試験（C788-004）														5.3.3.4.1
薬物相互作用試験（C788-018）														5.3.3.4.2
薬物相互作用試験（D4300-011）														5.3.3.4.3
薬物相互作用試験（D4300-012）														5.3.3.4.4
薬物相互作用試験（D4300-013）														5.3.3.4.5
薬物相互作用試験（D4300-014）														5.3.3.4.6
薬物相互作用試験（D4300-015）														5.3.3.4.7
食事の影響及び薬物相互作用試験（D4300-019）														5.3.1.3.1
薬物相互作用試験（D4300-026）														5.3.3.4.8
薬物相互作用試験（D4300-039）														5.3.3.4.9

図 1.5.2.3-2　　開発の経緯図～臨床試験（臨床薬理試験）

試験項目＼年	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	20[redacted]	添付資料番号
ITP患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（D4300-022）	[redacted]																5.3.5.2.1
RA患者を対象としたアジア第Ⅱ相臨床試験（D4300-008）																	5.3.5.4.1
RA患者を対象としたアジア長期投与試験（D4300-029）																	5.3.5.4.2
ITP患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（C788-047）																	5.3.5.1.2
ITP患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（C788-048）																	5.3.5.1.3
ITP患者を対象とした第Ⅲ相継続投与試験（C788-049）																	5.3.5.2.2
ITP患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（R788-1301）																	5.3.5.1.1

図 1.5.2.3-3　　開発の経緯図～臨床試験（第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験）

1.5.3 本薬の特徴及び有用性

- ITP の病態維持機構である抗血小板自己抗体産生の病的ループを遮断し、自己免疫病態を是正し得る、既存療法とは異なる作用機序を有する薬剤である。
- 既存の ITP 治療薬の臨床試験と比べて難治性の高い ITP 患者が多く含まれる患者集団で実施した本薬の臨床試験において、持続した有効性（Durable response）を評価できる主要評価項目 Stable platelet response にてプラセボと比較して有意に高かった。
- 副次評価項目及び出血症状の評価においても本薬の有効性が示されており、特にレスポンダーでは出血症状の発現頻度及び救済薬の使用頻度の減少が認められている。
- 早い治療ラインで使用することでより高い奏効率を示すが、既存の ITP 治療の有無によらず有効性を示す。
- 本薬は長期間にわたり継続した血小板増加効果を示し、ステロイドを減量又は中止することができる。
- 本薬の長期投与による安全性プロファイルは良好であり、長期投与において感染症のリスクを増大させない。また、TPO 受容体作動薬で認められる過剰な血小板数増加に起因する血栓症のリスク及びリバウンド現象のリスクを軽減できる可能性がある。
- 経口投与であり、食事の影響を受けないため、アドヒアランス向上に寄与する。

参考文献

1) Newland A, Lee EJ, McDonald V, et al. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy.2018:10(1):9-25.

2) Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood.2019:133(19):2027-30.

3) Davidzohn N, Biram A, Liat Stoler-Barak L, et al. Syk degradation restrains plasma cell formation and promotes zonal transitions in germinal centers. J Exp Med. 2020:217(3).

4) Inagaki Y, Hayakawa F, Hirano D, et al. PAX5 tyrosine phosphorylation by SYK co-operatively functions with its serine phosphorylation to cancel the PAX5-dependent repression of BLIMP1: A mechanism for antigen-triggered plasma cell differentiation. Biochem Biophys Res Commun.2016:475(2):176-81.

5) Roders N, Herr F, Ambroise.G, et al. SYK inhibition induces apoptosis in germinal center-like B cells by modulating the antiapoptotic protein myeloid cell leukemia-1, affecting B-cell activation and antibody production. Front Immunol.2018:9:787.

6) Colonna L, Catalano G, Chew C, et al. Therapeutic targeting of Syk in autoimmune diabetes. The Journal of Immunol. 2010:185:1532–43.

7) 難病情報センター．特発性血小板減少性紫斑病 認定基準 概要･診断基準等 [homepage on the Internet]．東京：公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター [cited 2018 年 4 月 19 日]．Available from http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/063-201704-kijyun.pdf

8) 藤村欣吾．特発性血小板減少性紫斑病．日本内科学会雑誌．2009;98(7):1619-26.

9) 桑名正隆．ITP の診断と治療．血栓止血誌．2008;19(2):199-201.

10) 厚生労働省衛生行政報告例（令和元年度末現在）

11) 桑名正隆．免疫性血小板減少症．最新医学．2013;68：1362-70.

12) Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2009 7(2):322-9.

13) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2006 91(10):1436-7.

14) 冨山佳昭．自己免疫性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法．血液内科．2012;65(6):832-7.

15) 冨山佳昭．ITP－最新の話題－．臨床血液．2017;58(5):537-41.

16) 柏木浩和、桑名正隆. 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 2019, 60(8):877-896.

17) Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder?. Am J Hematol.2016;91(1):39-45.

18) Depre F, Aboud N, Ringel F et al. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. Transfus Med Hemother 2016;43:375–9.

19) Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V et al. Response loss and development of neutralizing antibodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: a case series. European Journal of Haematology. 2016;96:101-3.

20) 池田康夫 編．トロンボポエチン受容体作動薬のすべて．東京．先端医学社；2012：62-86.

21) Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2018 104(6):1112-23.

22) Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow

up. Haematologica. 2014; 99(5):937-44.

23) Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. Crit Rev Oncol/Hematol. 2011;77:172-83.

24) レボレード®錠 申請資料概要 （2010 年 10 月 27 日承認）. M2.7.4

25) Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. SeminHematol.2010;47(3):289-98.

26) ロミプレート®皮下注 医薬品リスク管理計画書（2017 年 6 月提出）

27) Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K et al. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti-aIIbb3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists British Journal of Haematology, 2020:189:760–771.

28) 柏木 浩和、西浦 伸子. 慢性 ITP 患者における血小板機能. 血栓止血誌 2020;31(5):498-504.

29) Patel VL, Mahé vas M, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood.2012;119(25):5989-95.

30) リツキサン®注 10 mg mL 添付文書（2017 年 6 月改訂）

31) 厚生労働科学研究費助成金難治性疾患政策研究事業　血液凝固異常症等に関する研究　平成 29 年度　総括分担研究報告書

32) Bussel JB, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30.

33) Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019;94(5):546-53.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における使用状況

R788 は米国で「既存療法により効果不十分な成人慢性免疫性血小板減少症（immune thrombocytopenia：ITP）患者の治療」の効能・効果、「100 mg 1 日 2 回（150 mg 1 日 2 回に増量可）」の用法・用量で 2018 年 5 月に販売が開始された。その後、EU 各国、イギリス及びカナダでも販売された。

表 1.6.1-1　　外国における許可及び使用状況（2022 年 9 月 23 日現在）

国名	販売名	許可年月日	剤型及び含量	効能・効果
アメリカ	TAVALISSE	2018 年 4 月 17 日	錠剤 100 mg 及び 150 mg	既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療
EU	TAVLESSE	2020 年 1 月 9 日	錠剤 100 mg 及び 150 mg	既存療法が無効であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療
イギリス	TAVLESSE	2020 年 1 月 9 日	錠剤 100 mg 及び 150 mg	既存療法が無効であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療
カナダ	TAVALISSE	2020 年 11 月 19 日	錠剤 100 mg 及び 150 mg	既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療
イスラエル	TAVLESSE	2021 年 8 月 4 日*	錠剤 100 mg 及び 150 mg	既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療

*：2022 年 9 月 23 日時点で当局より承認されているものの、販売前の状態。

1.6.2 代表的な添付文書

1.6.2.1 米国の添付文書の概要

表 1.6.2.1-1　　米国の添付文書の概要（有害事象名は MedDRA バージョン 22.0 に従い翻訳）

項目	内容
国名	米国
販売名	TAVALISSE
会社名	Rigel Pharmaceuticals, Inc.
一般的名称	Fostamatinib disodium hexahydrate（ホスタマチニブ二ナトリウム六水和物）
承認年月	2018 年 4 月
剤形・含量	100 mg 錠： ・ オレンジ色、フィルムコート錠、円形、両凸、片面に「100」、反対面に「R」と刻印された錠剤。 ・ 1 錠中にホスタマチニブとして 100 mg 含有する。 （ホスタマチニブ二ナトリウム六水和物 126.2 mg に相当） 150 mg 錠： ・ オレンジ色、フィルムコート錠、楕円形、両凸、片面に「150」、反対面に「R」と刻印された錠剤。 ・ 1 錠中にホスタマチニブとして 150 mg 含有する。 （ホスタマチニブ二ナトリウム六水和物 189.3 mg に相当）
効能・効果	既存療法で効果が不十分であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療
用法・用量	・ 初期投与量として、TAVALISSE 100 mg を 1 日 2 回経口投与する。4 週間後、血小板数が 50×10^9/L 以上に増加していなければ、TAVALISSE の用量を 150 mg 1 日 2 回投与まで増量する。 ・ 出血リスクを低下させるために必要な血小板数を 50×10^9/L 以上とし、維持するこ

項目	内容

とのできる最低用量の TAVALISSE を用いる。
・ TAVALISSE は、食事の有無に関わらず服用できる。TAVALISSE を服用し忘れた場合は、通常の予定時間に次回分を服用するよう患者に指導する。
・ TAVALISSE の減量、休薬、投与中止により副作用を管理する。
・ モニタリング：治療前の状態を評価した後、以下の検査、測定を実施する。
  - 血小板数が安定（少なくとも 50×10^9/L）するまで、血小板数を含む血球算定検査を毎月実施しモニタリングする。その後、定期的に好中球を含む血球算定検査を実施し、継続的にモニタリングする。
  - ALT、AST、総ビリルビンなどの肝機能検査（LFTs）を毎月モニタリングする。
  - 安定用量が設定されるまでは 2 週間ごと、その後は毎月、血圧をモニタリングする。
・ 個々の被験者の安全性及び忍容性に基づいて TAVALISSE の用量調節を行うことが推奨される。一部の副作用を管理するために、休薬、減量又は投与中止が必要となることがある。

減量スケジュール（Source: PRESCRIBING INFORMATION Table 1 Dose Reduction Schedule）

1 日あたりの用量	投与方法	
	AM	PM
300 mg/日	150 mg	150 mg
200 mg/日	100 mg	100 mg
150 mg/日	150 mg[1]	—
100 mg/日 [2]	100 mg[1]	—

1：TAVALISSE を 1 日 1 回、朝に服用する。
2：100 mg/日を下回る減量が必要な場合は、TAVALISSE を投与中止する。

特定の副作用に対して推奨される用量調節及び管理（Source: PRESCRIBING INFORMATION Table 2 Recommended Dose Modifications and Management for Specific Adverse Reactions）

副作用	推奨される措置
高血圧	
ステージ 1：収縮期血圧 130～139 mmHg 又は拡張期血圧 80～89 mmHg	・ 心血管リスクが増加した患者に対しては降圧薬を投与開始又は増量し、血圧が管理できるまで必要に応じて調節する。 ・ 8 週間後に血圧目標が達成されなかった場合、TAVALISSE を 1 段階減量する。
ステージ 2：収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上	・ 降圧薬を投与開始又は増量し、血圧が管理できるまで必要に応じて調節する。 ・ 8 週間を超えて血圧 140/90 mmHg 以上の状態が持続する場合は、TAVALISSE を 1 段階減量する。 ・ 積極的な降圧薬治療にも関わらず 4 週間を超えて血圧 160/100 mmHg 以上の状態が持続する場合は、TAVALISSE を休薬又は投与中止する。
高血圧クリーゼ：収縮期血圧 180 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧 120 mmHg 以上	・ TAVALISSE を休薬又は投与中止する。 ・ 降圧薬を投与開始又は増量し、血圧が管理できるまで、必要に応じて用量調節する。血圧が目標血圧未満になった場合は、中止前と同用量で TAVALISSE を再開する。 ・ 積極的な降圧薬治療にも関わらず 4 週間を超えて血圧 160/100 mmHg 以上の状態が繰り返し認められる場合は、TAVALISSE を投与中止する。
肝毒性	
AST/ALT が ULN の 3 倍以上かつ 5 倍未満	患者に症状（悪心、嘔吐、腹痛など）が認められる場合： ・ TAVALISSE を休薬する。 ・ ALT/AST 値が回復（ULN の 1.5 倍未満）し、かつ総 BL が ULN の 2 倍未満に維持されるまで、72 時間ごとに LFTs の再検査を行う。 ・ 1 段階減量して TAVALISSE を再開する。
	患者に症状が認められない場合： ・ ALT/AST が ULN の 1.5 倍未満となり、かつ総 BL が ULN の 2 倍未満に維持されるまで、72 時間ごとに LFTs の再検査を行う。 ・ 持続的に ALT/AST が ULN の 3～5 倍、総 BL は ULN の 2 倍未満を示す場合は、TAVALISSE を休薬又は減量を検討する。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>
<table>
<tr><td></td><td>・ 休薬した場合、ALT/AST の上昇がなく（ULN の 1.5 倍未満）、総 BL が ULN の 2 倍未満のままであれば、1 段階減量して TAVALISSE を再開する。</td></tr>
<tr><td>AST/ALT が ULN の 5 倍以上、総 BL が ULN の 2 倍未満</td><td>・ TAVALISSE を休薬する。
・ LFTs を 72 時間ごとに再確認する：
－ AST 及び ALT が減少した場合は、ALT 及び AST が上昇しなくなり（ULN の 1.5 倍未満）、総 BL が ULN の 2 倍未満になるまで再確認し、1 段階減量して TAVALISSE を再開する。
－ AST 及び ALT が 2 週間を超えて ULN の 5 倍以上で持続する場合は、TAVALISSE を中止する。</td></tr>
<tr><td>AST/ALT が ULN の 3 倍以上、総 BL が ULN の 2 倍超</td><td>・ TAVALISSE を投与中止する。</td></tr>
<tr><td>他の LFTs には異常が認められない非抱合型（間接）BL 上昇</td><td>・ 非抱合型（間接）BL が単独で増加した場合、UGT1A1 阻害による可能性があるため、頻回にモニタリングしながら TAVALISSE を継続する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">下痢</td></tr>
<tr><td>下痢</td><td>・ 発症早期から症状が消失するまで対症療法（食事の変更、水分補給、止瀉薬など）により下痢を管理する。
・ 症状が重度（グレード 3 以上）となった場合は、TAVALISSE を一時的に休薬する。
・ 下痢が軽度（グレード 1）に改善した場合には、1 段階減量して TAVALISSE を再開する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">好中球減少症</td></tr>
<tr><td>好中球減少症</td><td>・ 好中球数の減少（1.0×10^9/L 未満）が認められ、72 時間後にも低値を示した場合は、回復（1.5×10^9/L 超）するまで TAVALISSE を一時的に休薬する。
・ 1 段階減量して TAVALISSE を再開する。</td></tr>
</table>
ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BL=ビリルビン、ULN=基準値上限、LFT(s)=肝機能検査（AST、ALT、上昇している場合は分画を伴う総 BL、アルカリホスファターゼ）、AST/ALT=AST 又は ALT

・ 強い CYP3A4 阻害薬と併用すると、R406（活性本体）の曝露量が増加する。強い CYP3A4 阻害薬と併用する場合（「薬物相互作用」の項を参照）、TAVALISSE の用量調節が必要となる可能性のある毒性をモニタリングする。
・ 臨床的に重要な出血を避けるのに十分な血小板数まで増加しなければ、12 週間の治療後に TAVALISSE を投与中止する。</td></tr>
<tr><td>禁忌</td><td>（該当なし）</td></tr>
<tr><td>警告及び使用上の注意</td><td>高血圧
・ TAVALISSE 投与により高血圧が起こる可能性がある。TAVALISSE を投与した患者の 1%に高血圧クリーゼが発現した。高血圧を合併している患者は、TAVALISSE 投与による血圧上昇の影響をより受けやすいと考えられる。
・ 血圧が安定するまでは 2 週間ごと、その後は毎月、血圧をモニタリングし、降圧薬治療を調節又は開始して、TAVALISSE による治療期間を通じて確実に血圧管理を継続する。適切な治療を行ったにも関わらず血圧上昇が持続する場合、TAVALISSE の休薬、減量又は投与中止が必要となることがある。

肝毒性
・ TAVALISSE 投与により、肝機能検査値（LFTs：主に ALT 及び AST）の上昇が起こる可能性がある。
・ プラセボ対照試験では、TAVALISSE を投与した患者の 9%で、ALT/AST の最大値が基準値上限（ULN）の 3 倍を超えたが、大半の患者で用量調節後 2～6 週間以内に治療前の検査値にまで回復した。
・ 投与期間中は毎月肝機能検査値をモニタリングし、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて上昇した場合は、TAVALISSE の休薬、減量又は投与中止によって肝毒性を管理すること。

下痢
・ TAVALISSE を投与した患者の 31%に下痢が認められ、1%に重度の下痢が認められた。下痢の発現について患者をモニタリングする。下痢の発症の有無を観察</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>し、発症後早期に対症療法（食事の変更、水分補給、止瀉薬など）を用いて下痢を管理する。下痢が重症化（グレード 3 以上）した場合は、TAVALISSE を休薬、減量又は投与中止する。

好中球減少症
・ TAVALISSE を投与した患者の 6%で好中球減少症が発現し、1%で発熱性好中球減少症が発現した。
・ 投与期間中は毎月の好中球実数（ANC）のモニタリング及び感染の有無の観察を行い、TAVALISSE の休薬、減量又は投与中止によって毒性を管理する。

胚胎児毒性
・ 非臨床試験の結果及び作用機序に基づくと、TAVALISSE を妊婦に投与した場合、胎児に害を及ぼすおそれがある。非臨床生殖発生毒性試験では、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにホスタマチニブを投与することにより、ヒトにおける最大推奨用量（MRHD）でのヒトの曝露量のそれぞれ約 0.3 及び 10 倍に相当する母体曝露量（AUC）において、胚胎児死亡（着床後死亡）、成育の変化（胎児低体重）及び骨格異常（変異及び奇形）を含む発生毒性が認められている。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて説明するべきであり、妊娠可能な女性は、TAVALISSE の投与中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間にわたり効果的な方法で避妊を行うよう指導する。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>・ 重篤となるおそれのある臨床的に重要な副作用（高血圧、肝毒性、下痢、好中球減少症）については、「警告及び使用上の注意」の項を参照。
・ 臨床試験は様々な条件下で実施されるため、臨床試験で観察された副作用発現率は、別の薬剤の臨床試験で観察された発現率と直接比較することは不可能である。また、実際に臨床現場で観察される副作用発現率を反映していない可能性がある。
・ TAVALISSE は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験の同一デザインの 2 試験で検討された。過去に 1 種以上の ITP 治療を受けたことがある慢性 ITP 患者 102 例における TAVALISSE の投与に基づいたデータを以下に示す。脾臓摘出術及び血小板減少症の重症度に関して層別化した。TAVALISSE 群の患者は、100 mg 1 日 2 回経口投与された。血小板数と忍容性に基づき、患者の血小板数が 50×10^9/L 以上に上昇しなかった場合、1 ヵ月後に TAVALISSE の投与量を 150 mg 1 日 2 回に増量することができた。これらのプラセボ対照試験における TAVALISSE の投与期間の中央値は 86 日間（8～183 日間）であった。
・ 慢性 ITP 患者を対象とした二重盲検試験で報告された重篤な副作用は、発熱性好中球減少症、下痢、肺炎及び高血圧クリーゼであり、いずれも、TAVALISSE を投与した患者の 1%に発現した。また、TAVALISSE 投与患者で認められた重度の副作用は、呼吸困難及び高血圧（いずれも 2%）、好中球減少症、関節痛、胸痛、下痢、浮動性めまい、腎結石症、四肢痛、歯痛、失神及び低酸素症（いずれも 1%）であった。
・ これらの試験で多く認められた一般的な副作用を以下に示す。

二重盲検試験で多く認められた副作用（5%以上）の発現率（Source: PRESCRIBING INFORMATION Table 3 Incidence of Common (≥ 5%) Adverse Reactions from Double-Blind Clinical Studies (FIT 1 and FIT 2)）
<table>
<tr><td></td><td colspan="4">TAVALISSE 群（102 例）</td><td colspan="4">プラセボ群（48 例）</td></tr>
<tr><td></td><td>軽度
%</td><td>中等度
%</td><td>重度
%</td><td>合計
%</td><td>軽度
%</td><td>中等度
%</td><td>重度
%</td><td>合計
%</td></tr>
<tr><td>下痢[1]</td><td>21</td><td>10</td><td>1</td><td>31</td><td>13</td><td>2</td><td>0</td><td>15</td></tr>
<tr><td>高血圧[2]</td><td>17</td><td>9</td><td>2</td><td>28</td><td>10</td><td>0</td><td>2</td><td>13</td></tr>
<tr><td>悪心</td><td>16</td><td>3</td><td>0</td><td>19</td><td>8</td><td>0</td><td>0</td><td>8</td></tr>
<tr><td>浮動性めまい</td><td>8</td><td>2</td><td>1</td><td>11</td><td>6</td><td>2</td><td>0</td><td>8</td></tr>
<tr><td>ALT 増加</td><td>5</td><td>6</td><td>0</td><td>11</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>AST 増加</td><td>5</td><td>4</td><td>0</td><td>9</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
<tr><td>気道感染[3]</td><td>7</td><td>4</td><td>0</td><td>11</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td><td>6</td></tr>
<tr><td>発疹[4]</td><td>8</td><td>1</td><td>0</td><td>9</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>腹痛[5]</td><td>5</td><td>1</td><td>0</td><td>6</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>疲労</td><td>4</td><td>2</td><td>0</td><td>6</td><td>0</td><td>2</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>胸痛</td><td>2</td><td>3</td><td>1</td><td>6</td><td>2</td><td>0</td><td>0</td><td>2</td></tr>
<tr><td>好中球減少症[6]</td><td>3</td><td>2</td><td>1</td><td>6</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>ALT =アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST =アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
注：TAVALISSE 群で 5%以上に発現し、プラセボ群での発現率を超えるすべての副作用を多く認められた副作用と定義した。
1 下痢及び排便回数増加を含む。
2 高血圧、血圧上昇、拡張期血圧異常及び拡張期血圧上昇を含む。
3 上気道感染、気道感染、下気道感染及びウイルス性上気道感染を含む。
4 発疹、紅斑性皮疹及び斑状皮疹を含む。
5 腹痛及び上腹部痛を含む。
6 好中球減少症及び好中球数減少を含む。

二重盲検試験における ALT/AST の上昇（Source: PRESCRIBING INFORMATION Table 4 Elevations in Hepatic Transaminases During Placebo-Controlled Clinical Studies ）
<table>
<tr><td rowspan="2">酵素</td><td rowspan="2">上昇後の最大値</td><td colspan="2">患者数（%）</td></tr>
<tr><td>TAVALISSE 群（102 例）</td><td>プラセボ群（48 例）</td></tr>
<tr><td rowspan="3">ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）及び/又は AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）</td><td>ULN の 3 倍超かつ 5 倍以下</td><td>3 (3)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ULN の 5 倍超かつ 10 倍以下</td><td>5 (5)</td><td>0</td></tr>
<tr><td>ULN の 10 倍以上</td><td>1 (1)</td><td>0</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>過量投与</td><td>TAVALISSE の過量投与に対する特異的な解毒剤はなく、透析によって除去される R406（ホスタマチニブの活性本体）の量はごくわずかである。過量投与が認められた場合には、副作用の徴候及び症状を注意深く観察し、対症療法により治療する。</td></tr>
<tr><td>薬物相互作用</td><td>TAVALISSE に対する他剤の影響
・ 強い CYP3A4 阻害薬
強い CYP3A4 阻害薬との併用により、活性本体である R406 の曝露量が増加し、副作用の危険性が増大するおそれがある。強い CYP3A4 阻害薬と同時に投与する場合、TAVALISSE の毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。

・ 強い CYP3A4 誘導薬
強い CYP3A4 誘導薬と併用した場合、R406 の曝露量が減少する。強い CYP3A4 誘導薬と TAVALISSE との併用は推奨されない。

他剤に対する TAVALISSE の影響
・ CYP3A4 基質
TAVALISSE との併用により、一部の CYP3A4 基質の薬物濃度が上昇する可能性がある。TAVALISSE と併用する場合、CYP3A4 基質の毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。

・ BCRP 基質
TAVALISSE との併用により、BCRP 基質（ロスバスタチン等）の薬物濃度が上昇するおそれがある。TAVALISSE と併用する場合、BCRP 基質の毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。

・ P-糖タンパク質（P-gp）基質
TAVALISSE との併用により、P-gp 基質（ジゴキシン等）の薬物濃度が上昇するおそれがある。TAVALISSE と併用する場合、P-gp 基質の毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。</td></tr>
<tr><td>特定の集団における使用</td><td>妊娠
・ 動物実験での所見及び作用機序を踏まえると、TAVALISSE を妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。
・ 妊婦における薬物関連リスク説明するデータはない。
・ 非臨床生殖発生毒性試験では、器官形成期の妊娠ラット及びウサギにホスタマチニブを投与すると、それぞれヒト最大推奨用量（MRHD）投与時の曝露量（AUC）が母動物の曝露量（AUC）の 0.3 倍及び 10 倍と低く、R406（活性本体）の子宮内曝露に直接的に起因すると考えられる有害な生殖発生毒性が引き起こされた。
・ 妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて説明する。</td></tr>
</table>

項目	内容
	・すべての妊婦では、先天異常、妊娠喪失又はその他の有害な転帰に関する潜在的リスクがある。米国の一般的な母集団において、臨床的に確認された妊娠における主要な先天異常及び流産の推定リスクは、それぞれ 2%～4%及び 15%～20%である。慢性 ITP 対象集団における重大な先天異常及び流産の推定背景リスクは、それぞれ 8%及び 4%～11%である。 授乳 ・ホスタマチニブ及び/又はその代謝物の母乳中への移行の有無、並びに乳児又は乳汁産生への影響に関するデータはない。げっ歯類では、母動物の血漿中よりも 5～10 倍高い濃度の R406（活性本体）が母乳中に検出された。乳児にホスタマチニブによる重篤な副作用が起こる可能性があるため、授乳中の女性には、ホスタマチニブの投与中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は授乳を行わないよう指導する。 生殖能力を有する男性及び女性 ・妊娠検査 －動物実験において、妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を与える可能性がある。妊娠可能な女性は、TAVALISSE の投与開始前に妊娠検査をする。 ・避妊（女性） －動物実験において、妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を与えるおそれがある。妊娠可能な女性に対しては、TAVALISSE 投与中及び最終投与後少なくとも 1 ヵ月間は効果的な方法で避妊を行うよう指導すること。 ・不妊 －TAVALISSE がヒトの生殖能に及ぼす影響に関するデータはない。動物実験で妊娠率の低下が認められていることから、TAVALISSE は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。 小児等への投与 ・小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。TAVALISSE は、非臨床試験において活発に成長中の骨に対して有害作用が認められたことから、18 歳未満の患者への使用は推奨されない。TAVALISSE の亜慢性試験、慢性試験及びがん原性試験で、大腿骨頭部の軟骨形成異常がげっ歯類で認められた。幼若ウサギを用いた試験では、大腿骨近位部及び大腿脛骨関節部に成長軟骨板の異形成が認められ、大腿骨及び胸骨では骨髄の細胞質充実性が低下した。 高齢者への投与 ・TAVALISSE を投与された 102 例の ITP 患者のうち、28 例（27%）が 65 歳以上であり、11 例（11%）が 75 歳以上であった。65 歳以上では、6 例（21%）に重篤な有害事象、5 例（18%）に投与中止に至った有害事象が認められたが、65 歳未満では、重篤な有害事象が 7 例（9%）、投与中止に至った有害事象が 5 例（7%）に認められた。65 歳以上の患者では、TAVALISSE を投与した患者 11 例（39%）、プラセボを投与した患者 2 例（18%）に高血圧が発現したのに対し、65 歳未満の患者では、TAVALISSE を投与した患者 17 例（23%）、プラセボを投与した患者 4 例（11%）に高血圧が発現した。高齢患者と若年患者と比較して有効性に全体的な差は観察されなかった。
添付文書の改訂年月	2020 年 11 月

1.6.2.2 EU の添付文書の概要

表 1.6.2.2-1　　EU の添付文書の概要（有害事象名は MedDRA バージョン 22.0 に従い翻訳）

項目	内容
国名	EU
販売名	TAVLESSE
会社名	Instituto Grifols, S.A.
一般的名称	Fostamatinib（ホスタマチニブ）
承認年月	2020 年 1 月

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td>剤形・含量</td><td>TAVLESSE 100 mg フィルムコート錠：
・ 1 錠中にホスタマチニブ二ナトリウム六水和物 126.2 mg（ホスタマチニブ 100 mg に相当）を含有するフィルムコート錠。
・ 1 錠 100 mg 中、ナトリウム（賦形剤及びホスタマチニブ二ナトリウム六水和物由来）23 mg を含有する。
・ 約 9.0 mm の円形、両凸形、片面に「100」、もう一方の面に「R」を刻印した、濃いオレンジ色のフィルムコーティング錠。

TAVLESSE 150 mg フィルムコート錠：
・ 1 錠中にホスタマチニブ二ナトリウム六水和物 189.3 mg（ホスタマチニブ 150 mg に相当）を含有するフィルムコート錠。
・ 1 錠 150 mg 中、ナトリウム（賦形剤及びホスタマチニブ二ナトリウム六水和物由来）34 mg を含有する。
・ 約 7.25 mm×14.5 mm の楕円形、両凸形、片面に「150」、もう一方の面に「R」を刻印した、薄いオレンジ色のフィルムコーティング錠。</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>既存療法が無効であった慢性 ITP の成人患者における血小板減少症の治療</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>・ ホスタマチニブの投与量は、患者の血小板数に基づいて個別に決定する。50000/μL 以上の血小板数に達し、維持することのできる最低用量のホスタマチニブを投与する。血小板数の増減及び忍容性に基づいて用量調節する。
・ ホスタマチニブの推奨開始用量は 100 mg 1 日 2 回である。
・ ホスタマチニブ投与開始後は、血小板数及び忍容性に基づき、4 週間後に 150 mg 1 日 2 回に増量することができる。なお、1 日 300 mg を超えないこと。
・ ホスタマチニブを服用し忘れた場合には、予定通りに次回分を服用する。
・ 臨床的に重要な出血を避けるのに十分なレベルまで血小板数が上昇しない場合は、ホスタマチニブ治療開始 12 週間後に投与中止する。
・ 忍容性及び血小板数に基づいて、ホスタマチニブの用量調節することを推奨する。一部の副作用発現時には、休薬、減量又は投与中止が必要となる場合がある。
・ ホスタマチニブによる治療期間中、血液学的検査、血圧及び肝機能検査を定期的にモニタリングし、投与量を以下の表に従って調節する。たとえば、副作用発現時に最大用量で投与されていた患者の場合、最初は、300 mg/日から 200 mg/日へ減量する。

減量スケジュール（Source: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Table 1: Dose reduction schedule）
<table>
<tr><td rowspan="2">1 日あたりの用量</td><td colspan="2">投与方法</td></tr>
<tr><td>AM</td><td>PM</td></tr>
<tr><td>300 mg/日</td><td>150 mg</td><td>150 mg</td></tr>
<tr><td>200 mg/日</td><td>100 mg</td><td>100 mg</td></tr>
<tr><td>150 mg/日</td><td>150 mg[1]</td><td>—</td></tr>
<tr><td>100 mg/日 [2]</td><td>100 mg[1]</td><td>—</td></tr>
</table>
1：ホスタマチニブを 1 日 1 回、午前に服用する。
2：100 mg/日を下回る減量が必要な場合は、ホスタマチニブを投与中止する。

・ 副作用発現時に推奨される用量調節を以下に示す。

特定の副作用に対して推奨される用量調節及び管理（Source: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Table 2: Recommended dose modifications for adverse reactions）
<table>
<tr><td>副作用</td><td>推奨される措置</td></tr>
<tr><td colspan="2">高血圧</td></tr>
<tr><td>ステージ 1：収縮期血圧 130～139 mmHg 又は拡張期血圧 80～89 mmHg</td><td>・ 心血管リスクが増加した患者に対しては降圧薬を投与開始又は増量し、血圧が管理できるまで必要に応じて調節する。
・ 8 週間後に血圧目標が達成されなかった場合、ホスタマチニブを 1 段階減量する。</td></tr>
<tr><td>ステージ 2：収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上</td><td>・ 降圧薬を投与開始又は増量し、血圧が管理できるまで必要に応じて調節する。
・ 8 週間を超えて血圧 140/90 mmHg 以上の状態が持続する場合は、ホスタマチニブを 1 段階減量する。
・ 積極的な降圧薬治療にも関わらず 4 週間を超えて血圧 160/100 mmHg 以上の状態が持続する場合は、ホスタマチニブを休薬又は投与中止する。</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

項目	内容	
	高血圧クリーゼ：収縮期血圧 180 mmHg 以上及び/又は拡張期血圧 120 mmHg 以上	・ ホスタマチニブを休薬又は投与中止する。 ・ 降圧薬を投与開始又は増量し、血圧が管理できるまで、必要に応じて調節する。血圧が目標血圧未満になった場合は、中止前と同用量でホスタマチニブを投与再開する。 ・ 積極的な降圧薬治療にも関わらず 4 週間を超えて血圧 160/100 mmHg 以上の状態が繰り返し認められる場合は、ホスタマチニブを投与中止する。
	肝毒性	
	AST/ALT が ULN の 3 倍以上かつ 5 倍未満	患者に症状（悪心、嘔吐、腹痛など）が認められる場合： ・ ホスタマチニブを休薬する。 ・ ALT/AST 値が回復（ULN の 1.5 倍未満）し、かつ総 BL が ULN の 2 倍未満に維持されるまで、72 時間ごとに LFTs の再検査を行う。 ・ 1 段階減量し、ホスタマチニブを再開する。
		患者に症状が認められない場合: ・ ALT/AST が ULN の 1.5 倍未満となり、かつ総 BL が ULN の 2 倍未満に維持されるまで、72 時間ごとに LFTs の再検査を行う。 ・ 持続的に ALT/AST が ULN の 3～5 倍、総 BL は ULN の 2 倍未満を示す場合は、ホスタマチニブの休薬又は減量を検討する。 ・ 休薬した場合、ALT/AST の上昇がなく（ULN の 1.5 倍未満）、総 BL が ULN の 2 倍未満のままであれば、1 段階減量してホスタマチニブを再開する。
	AST/ALT が ULN の 5 倍以上、総 BL が ULN の 2 倍未満	・ ホスタマチニブを休薬する。 ・ LFTs を 72 時間ごとに再確認する： – AST 及び ALT が減少した場合は、ALT 及び AST が上昇しなくなり（ULN の 1.5 倍未満）、総 BL が ULN の 2 倍未満になるまで再確認し、1 段階減量してホスタマチニブを再開する。 ・ AST/ALT が ULN の 5 倍以上で 2 週間以上持続する場合は、ホスタマチニブを投与中止する。 ・ AST 及び ALT が 2 週間を超えて ULN の 5 倍以上で持続する場合は、TAVALISSE を中止する。
	AST/ALT が ULN の 3 倍以上、総 BL が ULN の 2 倍超	・ ホスタマチニブを投与中止する。
	他の LFTs には異常が認められない非抱合型（間接）BL 上昇	・ 非抱合型（間接）BL が単独で増加した場合、UGT1A1 阻害による可能性があるため、頻回にモニタリングしながらホスタマチニブを継続する。
	下痢	
	下痢	・ 発症早期から症状が消失するまで対症療法（食事の変更、水分補給、止瀉薬など）により下痢を管理する。 ・ 症状が重度（グレード 3 以上）になった場合は、一時的にホスタマチニブを休薬する。 ・ 下痢が軽度（グレード 1）に改善した場合には、1 段階減量してホスタマチニブを再開する。
	好中球減少症	
	好中球減少症	・ 好中球数の減少（1.0×10^9/L 未満）が認められ、72 時間後にも低値を示した場合は、回復（1.5×10^9/L 超）するまでホスタマチニブを一時的に休薬する。 ・ 1 段階減量してホスタマチニブを再開する。
	ALT=アラニンアミノトランスフェラーゼ、AST=アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、BL=ビリルビン、ULN=基準値上限、LFT(s)=肝機能検査	
	・ 腎機能障害のある患者に対して用量調節は不要である。 ・ 重度の肝機能障害のある患者にはホスタマチニブを使用しないこと。軽度又は中等度の肝機能障害のある患者では、治療期間を通じて肝機能のモニタリングを行う。血小板数及び忍容性に応じた用法・用量の調節が必要となる場合もある。 ・ 高齢患者における用量調節は不要である。	

項目	内容
	・ ホスタマチニブは、非臨床試験において活発に成長している骨格に関する副作用が認められていることから、18 歳未満の小児及び青少年には使用すべきではない。 ・ ホスタマチニブは経口投与剤である。 ・ 錠剤は 1 日 2 回、食事の有無に関わらず、錠剤のまま服用する。胃の不調がある場合は、錠剤を食事と一緒に服用することも可能である。
禁忌	・ 活性本体又は添加剤に対する過敏症 ・ 妊娠
警告及び使用上の注意	特に記載がない限り、以下の情報は、ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験の結果に基づく。 添加剤 ・ TAVLESSE 100 mg フィルムコート錠 1 錠中にナトリウム 23 mg を含有し、成人の WHO 推奨最大 1 日摂取量であるナトリウム 2 g の 1.2%に相当する。 ・ TAVLESSE 150 mg フィルムコート錠は 1 錠中にナトリウム 34 mg を含有し、成人の WHO 推奨最大 1 日摂取量であるナトリウム 2 g の 1.7%に相当する。 高血圧 ・ 健康被験者を対象に検討した用量範囲において、R406（ホスタマチニブの活性本体）の血圧に対する影響は用量依存性であると考えられ、被験者によって異なっていた。ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験の対象集団において、ホスタマチニブ投与患者で血圧上昇（高血圧の発現を含む）が発現した。高血圧クリーゼは 1 例（1%）で発現した。高血圧を合併している患者は、ホスタマチニブ投与によりの血圧上昇の影響をより受けやすい可能性がある。臨床試験において、血圧への影響は投与中止後 1 週間以内に消失した。 ・ 血圧が安定するまでは 2 週間ごと、その後は毎月血圧をモニタリングし、降圧薬治療を調節又は開始して、ホスタマチニブによる治療期間を通じて確実に血圧管理を継続する。適切な治療を行ったにも関わらず血圧上昇が持続する場合、ホスタマチニブの休薬、減量又は投与中止が必要となることがある。 肝機能検査異常と肝毒性の危険性 ・ プラセボ対照試験では、臨床検査において、ホスタマチニブを投与した患者の 9%で ALT/AST の最大値が基準値上限（ULN）の 3 倍を超えた一方、プラセボを投与した患者で同様の値を示した患者はいなかった。 ・ データは限られるが、UGT1A1 の遺伝的多型（Gilbert 症候群等）を有する患者では高ビリルビン血症のリスクが増加することが示唆されており、頻回なモニタリングが必要である。 ・ トランスアミナーゼは、全患者で用量調節後 2～6 週間以内におおむね治療前の検査値にまで回復した。投与期間中は毎月肝機能検査値をモニタリングし、ALT 又は AST が ULN の 3 倍を超えて上昇した場合は休薬、減量又は投与中止によって肝毒性を管理すること。総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えて増加した場合は、治療を中止すること。 全血球数 ・ 血小板数が安定（50000/μL 以上）するまで、血小板数を含む血球算定検査を毎月実施し、モニタリングする。その後、定期的に好中球を含む血球算定検査を実施し、継続的にモニタリングする。 下痢 ・ 下痢はホスタマチニブ投与時に最も多く発現する副作用であり、重度の下痢が 1%に発現した。下痢の発現の有無を観察し、発現後早期に対症療法（食事の変更、水分補給及び/又は止瀉薬等）を用いて下痢を管理する。下痢が重症化（グレード 3 以上）した場合は、ホスタマチニブを休薬、減量又は投与中止する。 好中球減少症 ・ ホスタマチニブを投与した患者の 7%で好中球減少症が発現し、1%で発熱性好中球減少症が発現した。好中球減少症が発現した患者は、感染を起こしやすい可能性がある。 ・ 好中球実数を毎月モニタリングする。ホスタマチニブの休薬、減量又は投与中止によって毒性を管理する。

<table>
<tr><td>項目</td><td>内容</td></tr>
<tr><td></td><td>感染症
・ 臨床試験において、肺炎及び気道感染を含む感染の発現が報告されている。
・ ホスタマチニブ投与中は感染の有無をモニタリングする。感染が発現した場合、ホスタマチニブ投与を継続する場合のベネフィットリスクを評価する。

骨リモデリング
・ ホスタマチニブは、in vitro においてSYKだけでなく、骨代謝に関与する他のチロシンキナーゼ（VEGFR、RET等）も標的とすることが示された。特に骨粗鬆症の患者、骨折している患者又は骨端癒合が生じていない若年成人の患者における骨リモデリング又は骨形成に対する非標的の潜在的な影響は、不明である。したがって、これらの患者では注意深いモニタリングが推奨される。骨折治癒中にホスタマチニブ投与を継続する場合、ベネフィットリスクを十分に評価する。</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td><u>安全性プロファイルの要約</u>
・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験では、重篤な副作用として発熱性好中球減少症、下痢、肺炎及び高血圧クリーゼがホスタマチニブ投与群でそれぞれ 1%発現した。さらに、ホスタマチニブ投与群で認められた重度の副作用は、呼吸困難及び高血圧（いずれも 2%）、並びに好中球減少症、関節痛、胸痛、下痢、浮動性めまい、腎結石症、四肢痛、歯痛、失神及び低酸素症（いずれも 1%）であった。

<u>副作用一覧表</u>
・ プラセボ対照試験で発現した副作用をMedDRAの基本語（PT）ごとに器官別大分類（SOC）に従って一覧化した。副作用をSOC内で頻度順に並べ、重症度の高い順に示した。頻度は非常に多い（1/10 以上）、多い（1/100 以上かつ 1/10 未満）、普通（1/1000以上かつ1/100未満）、まれ（1/10000以上かつ1/1000未満）、非常にまれ（1/10000未満）及び不明（入手可能なデータから推定不能）と定義した。

副作用一覧表（Source: SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Table 3: Tabulated list of the adverse reactions）
<table>
<tr><td>MedDRA SOC</td><td>頻度</td><td>副作用</td></tr>
<tr><td>感染症および寄生虫症</td><td>まれ</td><td>肺炎</td></tr>
<tr><td></td><td>多い</td><td>上気道感染、気道感染、気管支炎、下気道感染、ウイルス性上気道感染</td></tr>
<tr><td>血液およびリンパ系障害</td><td>多い</td><td>好中球減少症、発熱性好中球減少症</td></tr>
<tr><td>神経系障害</td><td>非常に多い</td><td>浮動性めまい</td></tr>
<tr><td></td><td>多い</td><td>味覚不全、頭痛</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>非常に多い</td><td>高血圧</td></tr>
<tr><td></td><td>まれ</td><td>高血圧クリーゼ</td></tr>
<tr><td>胃腸障害</td><td>非常に多い</td><td>下痢、悪心、排便回数増加</td></tr>
<tr><td></td><td>多い</td><td>上腹部痛、腹痛</td></tr>
<tr><td>皮膚および皮下組織障害</td><td>多い</td><td>発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹</td></tr>
<tr><td>一般・全身障害および投与部位の状態</td><td>多い</td><td>胸痛、疲労、インフルエンザ様疾患</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td>非常に多い</td><td>アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧上昇、拡張期血圧異常、拡張期血圧上昇、収縮期血圧上昇、肝酵素上昇、肝機能検査異常</td></tr>
<tr><td></td><td>多い</td><td>好中球数減少</td></tr>
</table>
<u>副作用の概要</u>
・ ホスタマチニブ投与に関連して高頻度に発現した副作用は、高血圧、肝機能検査異常、下痢、好中球減少症及び感染であった。

高血圧
・ 健康被験者を対象にホスタマチニブを投与した初期の試験では、投与量に依存して血圧上昇が認められた。これらの被験者では、投与中止後数日間で高血圧は回復した。
・ ITP患者を対象としたプラセボ対照試験では、ホスタマチニブ投与群の27.5%、プラセボ投与群の 12.5%で高血圧関連の副作用が報告された。高血圧関連の副作用は、ほとんどが軽度又は中等度であり、重度の高血圧はホスタマチニブ投与群 2</td></tr>
</table>

項目	内容
	例、プラセボ投与群 1 例のみで発現した。高血圧クリーゼはホスタマチニブ投与群の 1 例（1%）に発現し、重篤な副作用として報告された。ホスタマチニブ投与群の 4 例で用量調節（減量又は休薬）が必要であり、プラセボ投与群では用量調節が必要となった被験者はいなかった。プラセボ投与群の 1 例で高血圧関連の副作用により投与中止したが、ホスタマチニブ投与群では投与中止に至った被験者はいなかった。 ・ ホスタマチニブ投与患者の約 20%は、高血圧関連の事象により、降圧薬の増量及び/又は降圧薬の新たな投与開始を必要とした。 肝機能検査異常及び肝毒性のリスク ・ 健康被験者を対象とした第 I 相臨床試験では、ホスタマチニブ投与群で軽度から中等度の肝酵素（ALT 及び AST）の増加が認められ、高用量（250 mg を 1 日 2 回経口投与）投与群においてより高頻度に認められた。いずれも軽度の増加であり、可逆的であった。 ・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験において、トランスアミナーゼ上昇（ALT 増加及び AST 増加）の副作用がホスタマチニブ投与群の 11%及び 9%でそれぞれ発現した。トランスアミナーゼ上昇はいずれも軽度又は中等度であり、8 例で用量調節（減量又は休薬）が必要であった。1 例がトランスアミナーゼ上昇（ALT 増加）によりホスタマチニブを投与中止したが、投与中止後に事象は消失した。 ・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験において、臨床検査について、ホスタマチニブ投与群の 9%で ALT/AST の最大値が基準値上限（ULN）の 3 倍を超えたが、プラセボ投与群では示さなかった。ホスタマチニブ投与群の 1 例において、最大 ALT 及び/又は AST 値は ULN の 10 倍を超えた。トランスアミナーゼ上昇は、用量調節後 2～4 週間で投与前値まで回復した。トランスアミナーゼ上昇が発現するまでの期間の中央値（範囲）は 58 日（43～127 日）であり、持続期間の中央値（範囲）は 14.5 日（6～28 日）であった。 下痢 ・ 消化器系障害、特に非感染性の下痢は、臨床試験においてホスタマチニブ投与群で最も多く発現した副作用のひとつであった。非感染性の下痢は、ホスタマチニブ投与と明らかに関連すると考えられる。 ・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験において、非感染性の下痢が最も多く報告された消化器系障害であり、ホスタマチニブ投与群の 31%に発現した。非感染性の下痢の重症度は、軽度から中等度が最も多かった。中等度の下痢が発現した被験者の大半は、症状を緩和するために止瀉薬（ロペラミド）を投与した。プラセボ対照試験中にホスタマチニブ投与群の 1%で重度の下痢が発現した。ホスタマチニブ投与群の約 5%で用量調節（休薬又は減量）をしたが、プラセボ対照試験中に下痢の有害事象により治験薬を投与中止したのは、ホスタマチニブ投与群の 1 例のみであった。 ・ ホスタマチニブ投与群の約 25%でプラセボ対照試験中の投与開始後 12 週間に非感染性の下痢が発現した。ホスタマチニブ投与群で中等度又は重度の下痢が認められた被験者において、中等度又は重度の下痢が最初に発現するまでの期間の中央値は 57 日、持続期間の中央値は約 15 日間であった。 好中球減少症 ・ 初期の第I相臨床試験では、より高用量のホスタマチニブ（最大 300 mg 1 日 2 回）を投与した被験者でホスタマチニブの活性本体が好中球を有意に減少させたが、ホスタマチニブの投与中止により速やかに回復した。速やかに回復したことにより、前駆細胞よりもコンパートメント効果の方が大きいことを示唆した。好中球に対するこの影響は、臨床試験を通して観察された。 ・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験において、ホスタマチニブ投与群の 7%で好中球減少症が発現したが、プラセボ投与群では発現しなかった。ほとんどの好中球減少症は感染との関連は認められず、軽度又は中等度であった。重度の好中球減少症が 2 例で報告され、うち 1 例は不明な感染症に起因する重篤な発熱性好中球減少症であった。3 例が治験実施計画書に従って好中球減少症のために用量調節を必要とし、1 例が好中球減少症のため治験薬を投与中止した。1 例を除き好中球減少症はいずれも臨床試験終了時までに消失した。 ・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験において、ホスタマチニブ投与群の 2 例で好中球数が 0.5×10^9/L 以上かつ 1.0×10^9/L 未満まで減少したが、プラセボ投与群

項目	内容
	では同様の減少は発現しなかった。ホスタマチニブ投与群 7 例及びプラセボ投与群の 1 例で好中球数が 1.0×10^9/L 以上かつ 1.5×10^9/L 未満に減少した。好中球が 0.5×10^9/L 未満に減少した被験者はなかった。 感染 ・ ITP 患者を対象としたプラセボ対照試験において、ホスタマチニブ投与群の 30%、プラセボ投与群の 20%で感染の副作用が発現した。有害事象のうち、ホスタマチニブ投与群の 60%、プラセボ投与群の 40%が気道を含む感染であった。ホスタマチニブの臨床試験では全身日和見感染は発現しなかった。重篤な副作用となった感染はまれであった。重度の感染として、肺炎及びインフルエンザ様疾患（ホスタマチニブ投与群各 1 例）、敗血症（プラセボ投与群 1 例）が認められた。ホスタマチニブ投与群の 1 例が感染（肺炎）のため治験薬を投与中止した。好中球減少症と感染が関連することはまれであった。 <u>高齢者</u> ・ ホスタマチニブを投与された患者のうち、16.4%が 65 歳以上、2.4%が 75 歳以上であった。概して、副作用の発現率は高齢の患者で高かった。 ・ 65 歳以上では、6 例（21%）に重篤な有害事象、5 例（18%）に投与中止に至った有害事象が発現したが、65 歳未満では、7 例（9%）に重篤な有害事象、5 例（7%）に投与中止に至った有害事象が発現した。65 歳以上の患者では、ホスタマチニブ投与群の 11 例（39%）、プラセボ投与群の 2 例（18%）で高血圧が発現したのに対し、65 歳未満の患者ではホスタマチニブ投与群の 17 例（23%）、プラセボ投与群の 4 例（11%）で高血圧が発現した。 <u>疑わしい副作用の報告</u> ・ 医薬品の承認後に疑わしい副作用を報告することは重要である。医薬品のベネフィットリスクバランスを継続的にモニタリングすることが可能である。疑わしい副作用が発現した場合、医療従事者は、国の報告制度を介して、報告する。
過量投与	ホスタマチニブの過量投与に対する特異的な解毒剤はなく、透析によって除去される R406 の量はごくわずかである。臨床試験を通し、過量投与が認められた事例はない。過量投与が認められた場合には、副作用の徴候及び症状を注意深く観察し、対症療法により治療する。
薬物相互作用	<u>他剤がホスタマチニブに及ぼす影響</u> ・ 強い CYP3A4 誘導薬であるリファンピシン（600 mg を 1 日 1 回 8 日間）とホスタマチニブ 150 mg を単回併用したとき、R406 の AUC が 75%、C_{max} が 59%低下した。 ・ 強い CYP3A4 誘導薬とホスタマチニブを併用した場合、R406 の曝露量が減少する。強い CYP3A4 誘導薬とホスタマチニブとの併用は推奨されない。 ・ 強い CYP3A4 阻害剤とホスタマチニブの併用により、R406 の曝露量が増加し、副作用の危険性が増大するおそれがある。強い CYP3A4 阻害剤と同時に投与する場合、ホスタマチニブの毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。たとえば抗真菌薬や抗菌薬治療など、強い CYP3A4 阻害剤による短期間の治療では、最初から投与量の減量が認められる可能性がある。強い CYP3A4 阻害剤と併用する場合、ホスタマチニブの投与頻度を二分の一（150 mg1 日 2 回から 1 日 1 回又は 100 mg1 日 2 回から 1 日 1 回）に減らす必要がある。強い CYP3A4 阻害剤の中止 2～3 日後に、強い CYP3A4 阻害剤との併用前に使用していた投与量でホスタマチニブの投与再開を考慮する。 ・ 強い CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール（200 mg 1 日 2 回を 3.5 日間）とホスタマチニブ 80 mg（150 mg の 0.53 倍）の単回投与との併用により、R406 の AUC が 102%、C_{max} が 37%増加した。 ・ ホスタマチニブと併用した場合に強い CYP3A4 阻害作用を示す可能性がある医薬品を以下に示す： ボセプレビル、コビシスタット、コニバプタン、ダノプレビル及びリトナビル、エルビテグラビル及びリトナビル、グレープフルーツジュース、インジナビル及びリトナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ロピナビル及びリトナビル、パリタプレビル及びリトナビル及び（オムビタスビル及び/又はダサブビル）、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル及びリトナビル、テラプレビル、チプラナビル及びリトナビル、トロレンドマイシン、ボリコナゾール、クラリスロマイシン、ジルチアゼム、イデラリシブ、ネファゾドン、ネルフィナビル ・ 中等度の CYP3A4 阻害剤であるベラパミル（1 回 80 mg、1 日 3 回を 4 日間）とホ

項目	内容
	スタマチニブ 150 mg 単回投与の併用により、R406（活性本体）の AUC が 39%、C_{max} が 6%増加した。 胃内 pH の上昇の R406 の曝露量への影響 ・ 胃内 pH を増加させる H_2受容体拮抗薬であるラニチジン 150 mg をホスタマチニブと併用した場合、R406 の曝露量に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。 他剤に対するホスタマチニブの影響 CYP3A4 基質 ・ ホスタマチニブとの併用により、一部の CYP3A4 基質の薬物濃度が上昇する可能性がある。ホスタマチニブと併用する場合、CYP3A4 基質の毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。 ・ ホスタマチニブ 100 mg（1 日 2 回反復投与）とシンバスタチン 40 mg（単回投与）の併用により、シンバスタチンの AUC が 64%、C_{max} が 113%、シンバスタチン酸の AUC が 66%、C_{max} が 83%、それぞれ増加した。 ・ ホスタマチニブ 100 mg（1 日 2 回反復投与）とミダゾラム 7.5 mg（単回投与）の併用により、ミダゾラムの AUC が 23%、C_{max} は 9%、それぞれ増加した。 ・ ホスタマチニブ 100 mg（1 日 2 回反復投与）とエチニルエストラジオール 0.03 mg を含むホルモン避妊薬の併用により、ホルモン避妊薬の AUC が 28%、C_{max} が 34%、それぞれ増加した。 BCRP 及び P-gp 基質 ・ ホスタマチニブとの併用により、P-gp 基質（ジゴキシン等）及び BCRP 基質（ロスバスタチン等）の濃度が上昇するおそれがある。ホスタマチニブと併用する場合、これらの薬剤の毒性をモニタリングし、減量の必要性を検討する。ロバスタチンについては、別の薬剤による治療を考慮し、ジゴキシンについては、治療についてさらにモニタリングする。 ・ ホスタマチニブ 100 mg（1 日 2 回反復投与）とロスバスタチン 20 mg（単回投与）の併用により、ロスバスタチンの AUC は 95%、C_{max} は 88%それぞれ増加した。 ・ ホスタマチニブ 100 mg（1 日 2 回反復投与）とジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回反復投与）の併用により、ジゴキシンの AUC は 37%、C_{max} は 70%それぞれ増加した。 CYP2C8 基質 ・ ホスタマチニブの併用は CYP2C8 基質の薬剤の曝露量に影響を及ぼさない。CYP2C8 基質の用量調節は不要である。 ・ ホスタマチニブ 100 mg（1 日 2 回反復投与）とピオグリタゾン 30 mg（単回投与）の併用により、ピオグリタゾンの AUC は 18%増加し、C_{max} が 17%減少した。ヒドロキシル-ピオグリタゾンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 10%及び 9%減少した。 ワルファリンに対する影響 ・ SYK を阻害することにより血小板凝集に影響を及ぼす可能性があるため、ワルファリン等の治療指数が狭い抗凝固薬をホスタマチニブと併用する場合には、関連する抗凝固活性（INR 等）をモニタリングする。 ・ JAK 阻害剤、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ及び他の免疫調節剤との併用については検討されていない。 *In vitro* 試験 ・ ホスタマチニブは、*in vitro* で排出トランスポーターであるヒト P-gp の阻害剤である。 ・ R406 の代謝には CYP3A4 及び UGT1A9 が関与する。R406 は P-gp の基質であるが、他の主要なトランスポーター（OAT1/3、OCT2、OATP1B1/3、MRP2 及び BCRP）の基質ではない。R406 は CYP3A4 及び BCRP を阻害し、CYP2C8 の活性を誘導する可能性がある。R406 は CYP2C8 及び UGT2B7 の阻害剤ではない。 ・ R406 は UGT1A1 の阻害剤である。UGT1A1 を阻害すると、他の LFT に異常がなくても非抱合型ビリルビンが増加する可能性がある。広く UGT1A1 により代謝される薬剤を投与する場合、毒性をモニタリングする。 ・ R406 は、*in vitro* では UGT2B7 に対して阻害活性を示さず、生体内では弱い UGT1A1 阻害剤となると考えられるが、他の UGT に対する影響は明らかにされていない。したがって、アセトアミノフェンとの併用時の薬物動態学的薬物相互作用の可能性は不明である。

項目	内容
特定の集団における使用	妊娠の可能性のある女性/避妊 ・ 妊娠する可能性のある女性は、ホスタマチニブ投与中及び最終治療後少なくとも1ヵ月間は効果的な避妊を行わなければならない。 妊娠 ・ 動物実験での所見及び作用機序を踏まえると、ホスタマチニブを妊婦に投与した場合、胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。妊婦には、胎児に対する潜在的リスクについて説明する。 ・ 臨床試験中の妊娠により、健康な新生児の誕生以外に、死産/自然流産及び流産が認められた。 ・ ホスタマチニブ投与中に妊娠した場合は、ホスタマチニブを投与中止する。妊娠中のホスタマチニブ投与は禁忌である。 授乳 ・ ホスタマチニブ及び/又はその代謝物が乳汁中に移行するかは不明である。 ・ 動物における薬力学的/毒性試験のデータから、ホスタマチニブ代謝物が乳汁中に移行することが示された。新生児/幼児への危険性を否定することはできない。ホスタマチニブ投与中及び最終投与後少なくとも1ヵ月間は授乳を中止すること。 妊孕性 ・ ホスタマチニブがヒトの妊孕性に及ぼす影響に関するデータはない。動物実験で妊娠率の低下が認められたことから、ホスタマチニブは女性の妊孕性に影響を及ぼす可能性がある。 ・ 動物実験では、男性の生殖能に対する有害な影響は示されていない。変異原性又は染色体異常誘発性を示すデータがないことより、男性を介した胎児の先天異常の心配はない。 腎機能障害 ・ 腎機能障害のある患者に対して用量調節は不要である。 肝機能障害 ・ 重度の肝機能障害のある患者にはホスタマチニブを使用しないこと。軽度又は中等度の肝機能障害のある患者では、治療期間を通じて肝機能のモニタリングを行う。血小板数及び忍容性に応じた用法・用量の調節が必要となる場合もある。 高齢者 ・ 高齢患者における用量調節は不要である。 小児 ・ ホスタマチニブは、非臨床試験において活発に成長している骨に対する有害作用が認められていることから、18歳未満の小児及び青少年には使用しない。
添付文書の改訂年月	2022年9月

1.6.2.3 外国の添付文書及び企業中核データシート

米国及びEUの添付文書を以下に示した。なお、企業中核データシートは作成していない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use TAVALISSE® safely and effectively. See full prescribing information for TAVALISSE.

TAVALISSE® (fostamatinib disodium hexahydrate) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval: 2018

----------INDICATIONS AND USAGE----------
TAVALISSE is a kinase inhibitor indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------
- Initiate TAVALISSE at 100 mg orally twice daily with or without food. After 4 weeks, increase to 150 mg twice daily, if needed, to achieve platelet counts of at least 50 x 10^9/L as necessary to reduce the risk of bleeding. (2.1)
- Manage adverse reactions using dose reduction, interruption of treatment, or discontinuation. (2.3)
- Discontinue TAVALISSE after 12 weeks of treatment if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding. (2.5)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 100 mg, 150 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------
- Hypertension: Monitor blood pressure every 2 weeks until stable, then monthly. Manage hypertension using standard antihypertensive treatment and, if needed, interrupt, reduce or discontinue TAVALISSE. (5.1)
- Hepatotoxicity: Monitor LFTs monthly. If LFT levels are elevated, interrupt, reduce or discontinue TAVALISSE. (5.2)
- Diarrhea: Manage diarrhea with supportive measures. If diarrhea becomes severe, interrupt, reduce or discontinue TAVALISSE. (5.3)
- Neutropenia: Monitor ANC monthly, and for infection. If neutrophil count decreases below 1.0 x 10^9/L, interrupt, reduce or discontinue TAVALISSE. (5.4)
- Embryo-Fetal Toxicity: TAVALISSE can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective contraception. (5.5)

----------ADVERSE REACTIONS----------
The most common adverse reactions (≥5% and more than placebo) are diarrhea, hypertension, nausea, respiratory infection, dizziness, ALT/AST increased, rash, abdominal pain, fatigue, chest pain and neutropenia. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Rigel Pharmaceuticals, Inc. at 1-800-983-1329 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------DRUG INTERACTIONS----------
- Strong CYP3A4 Inhibitors: Concomitant use with a strong CYP3A4 inhibitor increases exposure to R406 (the major active metabolite). (7)
- Strong CYP3A4 Inducers: Concomitant use is not recommended. (7)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------
- Pregnancy: Advise women of the risk to a fetus. (8.1)
- Lactation: Advise women not to breastfeed. (8.2)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 11/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Recommended Dosage
2.2 Monitoring
2.3 Dose Modification for Adverse Reactions
2.4 Dose Modification for Drug Interactions
2.5 Discontinuation
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Hypertension
5.2 Hepatotoxicity
5.3 Diarrhea
5.4 Neutropenia
5.5 Embryo-Fetal Toxicity
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Effect of Other Drugs on TAVALISSE
7.2 Effect of TAVALISSE on Other Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.3 Females and Males of Reproductive Potential
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TAVALISSE is indicated for the treatment of thrombocytopenia in adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) who have had an insufficient response to a previous treatment.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

Initiate TAVALISSE at a dose of 100 mg taken orally twice daily. After a month, if platelet count has not increased to at least 50 x 10^9/L, increase TAVALISSE dose to 150 mg twice daily.

Use the lowest dose of TAVALISSE to achieve and maintain a platelet count at least 50 x 10^9/L as necessary to reduce the risk of bleeding.

TAVALISSE may be taken with or without food. In the case of a missed dose of TAVALISSE, instruct patients to take their next dose at its regularly scheduled time.

2.2 Monitoring

After obtaining baseline assessments:

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

2.3 Dose Modification for Adverse Reactions

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

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

Table 1: Dose Reduction Schedule

Daily Dose	Administered as:	
	AM	PM
300 mg/day	150 mg	150 mg
200 mg/day	100 mg	100 mg
150 mg/day	150 mg[1]	---
100 mg/day[2]	100 mg[1]	---

[1] Once daily TAVALISSE should be taken in the morning.
[2] If further dose reduction below 100 mg/day is required, discontinue TAVALISSE.

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

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

Adverse Reaction	Recommended Action
Hypertension	
Stage 1: systolic between 130-139 or diastolic between 80-89 mmHg	• Initiate or increase dosage of antihypertensive medication for patients with increased cardiovascular risk, and adjust as needed until BP is controlled. • If the BP target is not met after 8 weeks, reduce TAVALISSE to next lower daily dose (refer to Table 1).
Stage 2: systolic at least 140 or diastolic at least 90 mmHg	• Initiate or increase dosage of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. • If BP remains 140/90 mmHg or higher for more than 8 weeks, reduce TAVALISSE to next lower daily dose (refer to Table 1). • If BP remains 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive therapy, interrupt or discontinue TAVALISSE.
Hypertensive crisis: systolic over 180 and/or diastolic over 120 mmHg	• Interrupt or discontinue TAVALISSE. • Initiate or increase dosage of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. If BP returns to less than the target BP, resume TAVALISSE at same daily dose. • If repeat BP is 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive treatment, discontinue TAVALISSE.
Hepatotoxicity	
AST/ALT is 3 x ULN or higher and less than 5 x ULN	If patient is symptomatic (e.g., nausea, vomiting, abdominal pain): • Interrupt TAVALISSE. • Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST values are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN. • Resume TAVALISSE at next lower daily dose (refer to Table 1).
	If patient is asymptomatic: • Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST are below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN. • Consider interruption or dose reduction of TAVALISSE if ALT/ AST and TBL remain in this category (AST/ALT is 3 to 5 x ULN; and total BL remains less than 2 x ULN). • If interrupted, resume TAVALISSE at next lower daily dose (refer to Table 1) when ALT/AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN.
AST/ALT is 5 x ULN or higher and total BL is less than 2 x ULN	• Interrupt TAVALISSE. • Recheck LFTs every 72 hours: • If AST and ALT decrease, recheck until ALT and AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN; resume TAVALISSE at next lower daily dose (refer to Table 1).

	• If AST/ALT persist at 5 x ULN or higher for 2 weeks or more, discontinue TAVALISSE.
AST/ALT is 3 x ULN or higher and total BL is greater than 2 x ULN	• Discontinue TAVALISSE.
Elevated unconjugated (indirect) BL in absence of other LFT abnormalities	• Continue TAVALISSE with frequent monitoring since isolated increase in unconjugated (indirect) BL may be due to UGT1A1 inhibition.
Diarrhea	
Diarrhea	• Manage diarrhea using supportive measures (e.g., dietary changes, hydration and/or antidiarrheal medication) early after the onset until symptom(s) have resolved. • If symptom(s) become severe (Grade 3 or above), temporarily interrupt TAVALISSE. • If diarrhea improves to mild (Grade 1), resume TAVALISSE at the next lower daily dose (refer to Table 1).
Neutropenia	
Neutropenia	• If absolute neutrophil count decreases (ANC less than 1.0 x 10^9/L) and remains low after 72 hours, temporarily interrupt TAVALISSE until resolved (ANC greater than 1.5 x 10^9/L). • Resume TAVALISSE at the next lower daily dose (refer to Table 1).

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; BL = bilirubin; ULN = upper limit of normal; LFT = liver function tests (AST, ALT, total BL with fractionation if elevated, alkaline phosphatase); AST/ALT = AST or ALT

2.4 Dose Modification for Drug Interactions

Concomitant use with a strong CYP3A4 inhibitor increases exposure to R406 (the major active metabolite). Monitor for toxicities of TAVALISSE that may require TAVALISSE dose modifications (see Table 1) when given concurrently with a strong CYP3A4 inhibitor *[see Drug Interactions (7.1)]*.

2.5 Discontinuation

Discontinue TAVALISSE after 12 weeks of treatment if the platelet count does not increase to a level sufficient to avoid clinically important bleeding *[see Clinical Studies (14)]*.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

TAVALISSE is available as:

- 100 mg tablet: orange, film-coated, round, biconvex tablets debossed with "100" on one side and "R" on the reverse side.
- 150 mg tablet: orange, film-coated, oval, biconvex tablets debossed with "150" on one side and "R" on the reverse side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypertension

Hypertension can occur with TAVALISSE treatment; hypertensive crisis occurred in 1% of patients. Patients with pre-existing hypertension may be more susceptible to the hypertensive effects of TAVALISSE.

Monitor blood pressure every 2 weeks until stable, then monthly and adjust or initiate antihypertensive therapy to ensure maintenance of blood pressure control during TAVALISSE therapy. If increased blood pressure persists despite appropriate therapy, TAVALISSE interruption, reduction or discontinuation may be necessary *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.2 Hepatotoxicity

Elevated liver function tests (LFTs), mainly ALT and AST, can occur with TAVALISSE.

In the placebo-controlled studies, laboratory testing showed maximum ALT/AST levels more than 3 x the upper limit of normal (ULN) in 9% of patients receiving TAVALISSE *[see Adverse Reactions (6.1)]*. For most patients, transaminases recovered to baseline levels within 2 to 6 weeks of dose-modification.

Monitor liver function tests monthly during treatment. If ALT or AST increase more than 3 x ULN, manage hepatotoxicity using TAVALISSE interruption, reduction, or discontinuation *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.3 Diarrhea

Diarrhea occurred in 31% of patients treated with TAVALISSE. Severe diarrhea occurred in 1% of patients treated with TAVALISSE. Monitor patients for the development of diarrhea. Manage diarrhea using supportive care measures, including dietary changes, hydration and/or antidiarrheal medication, early after the onset of symptoms. Interrupt, dose reduce, or discontinue TAVALISSE if diarrhea becomes severe (Grade 3 or above) *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.4 Neutropenia

Neutropenia occurred in 6% of patients treated with TAVALISSE; febrile neutropenia occurred in 1% of patients.

Monitor the ANC monthly, and for infection during treatment. Manage toxicity with TAVALISSE interruption, reduction or discontinuation *[see Dosage and Administration (2.3)]*.

5.5 Embryo-Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, TAVALISSE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of fostamatinib to pregnant rats and rabbits during organogenesis caused adverse developmental outcomes including embryo-fetal mortality (post-implantation loss), alterations to growth (lower fetal weights), and structural abnormalities (variations and malformations) at maternal exposures (AUCs) approximately 0.3 and 10 times the human exposure at the maximum recommended human dose (MRHD), respectively. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 1 month after the last dose. *[see Use in Specific Populations (8.1) and Clinical Pharmacology (12.1)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

The following clinically important adverse reactions, that can become serious are described elsewhere in the labeling:

- Hypertension [*see Warnings and Precautions* (*5.1*)]
- Hepatotoxicity [*see Warnings and Precautions* (*5.2*)]
- Diarrhea [*see Warnings and Precautions (5.3)*]
- Neutropenia [*see Warnings and Precautions* (*5.4*)]

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

TAVALISSE was studied in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials that were identical in design. The data described below reflect exposure to TAVALISSE in 102 patients with chronic ITP who had received one or more prior ITP treatment(s). Groups were stratified with respect to splenectomy and severity of thrombocytopenia. Patients randomized to the TAVALISSE arm received 100 mg orally twice daily. Based upon platelet count and tolerability, if a patient's platelet count did not increase to at least 50 x 10^9/L, the TAVALISSE dose could be increased to 150 mg twice daily after one month. In the placebo controlled studies, the median duration of TAVALISSE exposure in these studies was 86 days (range 8 to 183) *[see Clinical Studies (14)* for additional details for patients on TAVALISSE*]*.

In the ITP double-blind studies, serious adverse drug reactions were febrile neutropenia, diarrhea, pneumonia, and hypertensive crisis, which each occurred in 1% of patients receiving TAVALISSE. In addition, severe adverse reactions observed in patients receiving TAVALISSE included dyspnea and hypertension (both 2%); and neutropenia, arthralgia, chest pain, diarrhea, dizziness, nephrolithiasis, pain in extremity, toothache, syncope and hypoxia (all 1%) *[see Warnings and Precautions (5.1)]*. Table 3 presents the common adverse reactions from these studies.

Table 3: Incidence of Common (≥ 5%) Adverse Reactions from Double-Blind Clinical Studies (FIT 1 and FIT 2)

	TAVALISSE (N=102)				Placebo (N=48)			
Adverse Reaction	**Mild %**	**Moderate %**	**Severe %**	**TOTAL %**	**Mild %**	**Moderate %**	**Severe %**	**TOTAL %**
Diarrhea[1]	21	10	1	31	13	2	0	15
Hypertension[2]	17	9	2	28	10	0	2	13
Nausea	16	3	0	19	8	0	0	8
Dizziness	8	2	1	11	6	2	0	8
ALT increased	5	6	0	11	0	0	0	0
AST increased	5	4	0	9	0	0	0	0
Respiratory infection[3]	7	4	0	11	6	0	0	6
Rash[4]	8	1	0	9	2	0	0	2
Abdominal pain[5]	5	1	0	6	2	0	0	2
Fatigue	4	2	0	6	0	2	0	2
Chest pain	2	3	1	6	2	0	0	2
Neutropenia[6]	3	2	1	6	0	0	0	0

ALT = Alanine aminotransferase AST = Aspartate aminotransferase
Note: Common adverse reactions defined as all adverse reactions occurring at a rate of ≥ 5% of patients in the TAVALISSE group and greater than placebo rate.

1 Includes diarrhea and frequent bowel movement.
2 Includes hypertension, blood pressure (BP) increased, BP diastolic abnormal, and BP diastolic increased.
3 Includes upper respiratory tract infection, respiratory tract infection, lower respiratory tract infection, and viral upper respiratory tract infection.
4 Includes rash, rash erythematous and rash macular.
5 Includes abdominal pain, and abdominal pain upper.
6 Includes neutropenia and neutrophil count decreased.

Table 4: Elevations in Hepatic Transaminases During Placebo-Controlled Clinical Studies

Enzyme	Maximum Level of Elevation	Number of Patients (%)	
		TAVALISSE (N=102)	Placebo (N=48)
Alanine aminotransferase (ALT) and/or Aspartate aminotransferase (AST)	>3 and ≤5 x ULN	3 (3)	0
	>5 and ≤10 x ULN	5 (5)	0
	≥10 x ULN	1 (1)	0

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Effect of Other Drugs on TAVALISSE

Strong CYP3A4 Inhibitors
Concomitant use with strong CYP3A4 inhibitors increases exposure to R406 (the major active metabolite), which may increase the risk of adverse reactions. Monitor for toxicities of TAVALISSE that may require dose reduction (see Table 1) when given concurrently with a strong CYP3A4 inhibitor *[see Dosage and Administration (2.4) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Strong CYP3A4 Inducers

Concomitant use with a strong CYP3A4 inducer reduces exposure to R406. Concomitant use of TAVALISSE with strong CYP3A4 inducers is not recommended *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Effect of TAVALISSE on Other Drugs

CYP3A4 Substrates
Concomitant use of TAVALISSE may increase concentrations of some CYP3A4 substrate drugs. Monitor for toxicities of CYP3A4 substrate drug that may require dosage reduction when given concurrently with TAVALISSE *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

BCRP Substrates
Concomitant use of TAVALISSE may increase concentrations of BCRP substrate drugs (e.g., rosuvastatin). Monitor for toxicities of BCRP substrate drug that may require dosage reduction when given concurrently with TAVALISSE *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

P-Glycoprotein (P-gp) Substrates
Concomitant use of TAVALISSE may increase concentrations of P-gp substrates (e.g., digoxin). Monitor for toxicities of the P-gp substrate drug that may require dosage reduction when given concurrently with TAVALISSE *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

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

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

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

Data

Animal Data

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

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

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

8.3 Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

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

Contraception

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

Infertility

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

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

8.5 Geriatric Use

Of the 102 patients with ITP who received TAVALISSE, 28 (27%) were 65 years of age and older, while 11 (11%) were 75 years of age and older. In patients 65 years of age and older, 6 (21%) patients experienced serious adverse events and 5 (18%) experienced adverse events leading to treatment withdrawal while in patients under 65 years of age, 7 (9%) and 5 (7%) experienced serious adverse events and adverse events leading to treatment withdrawal, respectively. In patients 65 years of age and older who received TAVALISSE, 11 (39%) patients experienced hypertension versus 2 (18%) placebo compared to 17 (23%) in patients under 65 of age versus 4 (11%) placebo. No overall differences in effectiveness were observed in these patients compared to younger patients.

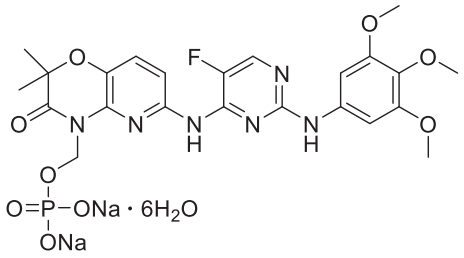
10 OVERDOSAGE

There is no specific antidote for overdose with TAVALISSE, and the amount of R406 (the pharmacologically active metabolite of fostamatinib) cleared by dialysis is negligible. In the event of an overdose, monitor patient closely for signs and symptoms of adverse reactions, and treat the reactions with supportive care *[see Warnings and Precautions (5)]*.

11 DESCRIPTION

Fostamatinib is a tyrosine kinase inhibitor. TAVALISSE is formulated with the disodium hexahydrate salt of fostamatinib, a phosphate prodrug that converts to its pharmacologically active metabolite, R406, *in vivo*.

The chemical name for fostamatinib disodium hexahydrate is disodium (6-[[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino) pyrimidin-4-yl]amino]-2,2-dimethyl-3-oxo-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate. The molecular formula is $C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$, and the molecular weight is 732.52. The structural formula is:



Fostamatinib disodium is a white to off-white powder that is practically insoluble in pH 1.2 aqueous buffer, slightly soluble in water, and soluble in methanol.

Each TAVALISSE oral tablet contains 100 mg or 150 mg fostamatinib, equivalent to 126.2 mg or 189.3 mg fostamatinib disodium hexahydrate, respectively.

The inactive ingredients in the tablet core are mannitol, sodium bicarbonate, sodium starch glycolate, povidone, and magnesium stearate. The inactive ingredients in the film coating are polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol 3350, talc, iron oxide yellow, and iron oxide red.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Fostamatinib is a tyrosine kinase inhibitor with demonstrated activity against spleen tyrosine kinase (SYK). The major metabolite of fostamatinib, R406, inhibits signal transduction of Fc-activating receptors and B-cell receptor. The fostamatinib metabolite R406 reduces antibody-mediated destruction of platelets.

12.2 Pharmacodynamics

Mean treatment-related increases of 2.93 mmHg in systolic blood pressure and 3.53 mmHg in diastolic blood pressure over placebo were observed following TAVALISSE doses of 100 mg twice daily for 28 days. About 31% of patients in the TAVALISSE group experienced blood pressures ≥140/90 mmHg compared to 15% of patients in the placebo group. Blood pressure returned to baseline within 1 week following TAVALISSE discontinuation in 58% (11 of 19) of patients in the TAVALISSE group who had blood pressures ≥140/90 mmHg.

Cardiac Electrophysiology
At 2 times the maximum recommended dose, TAVALISSE did not prolong the QT interval to a clinically relevant extent.

12.3 Pharmacokinetics

TAVALISSE is a prodrug that is converted in the gut to the major active metabolite, R406. Mean (± standard deviation [SD]) exposure estimates of R406 are 550 (± 270) ng/mL for C_{max} and 7080 (± 2670) ng•h/mL for AUC. R406 exposure is approximately dose proportional up to 200 mg twice daily (1.3 times the 150 mg dosage). R406 accumulates approximately 2- to 3-fold upon twice daily dosing at 100–160 mg (0.67 to 1.06 times the 150 mg dosage).

Absorption
After oral administration of TAVALISSE, the absolute bioavailability of R406 was 55%. The median t_{max} of R406 is approximately 1.5 hours (range: 1 to 4 hours). Negligible levels of fostamatinib were found in plasma.

Effect of Food
Administration of TAVALISSE with a high-calorie, high-fat meal (deriving approximately 150, 250, and 500–600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively) increased R406 AUC by 23% and C_{max} by 15% *[see Dosage and Administration (2.1)]*.

Distribution
In *in vitro* studies, the R406 is 98.3% protein bound in human plasma. The red blood cell to plasma concentration ratio is approximately 2.6. The mean (± SD) volume of distribution at steady-state of R406 is 256 (± 92) L.

Elimination

The mean (± SD) terminal half-life of R406 is approximately 15 (± 4.3) hours.

Metabolism
TAVALISSE is metabolized in the gut by alkaline phosphatase to the major active metabolite, R406. R406 is extensively metabolized, primarily through pathways of CYP450-mediated oxidation (by CYP3A4) and glucuronidation (by UDP glucuronosyltransferase [UGT]1A9). R406 is the predominant moiety in the systemic circulation, and there was minimal exposure to any R406 metabolites.

Excretion
Following an oral dose of TAVALISSE, approximately 80% of the R406 metabolite is excreted in feces with approximately 20% excreted in the urine. The major component excreted in urine was R406 N-glucuronide. The major components excreted in feces were R406, *O*-desmethyl R406 and a metabolite produced by gut bacteria from the *O*-desmethyl metabolite of R406.

Specific Populations
Population pharmacokinetics analyses indicate TAVALISSE is not altered based on age, sex, race/ethnicity. In addition, the pharmacokinetics of TAVALISSE is not altered in patients with renal impairment (creatinine clearance [CLcr] ≥ 30 to < 50 mL/min, estimated by Cockcroft Gault equation and end stage renal disease requiring dialysis), or hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B and C).

Drug Interaction Studies

Clinical Pharmacology Studies

No significant interactions were seen with concomitant use of TAVALISSE with the following drugs: methotrexate (OAT1/3 transporters), midazolam (CYP3A4 substrate), microgynon (ethinyl estradiol and levonorgestrel), warfarin, pioglitazone (CYP2C8 substrate) and ranitidine (H2-antagonist that increases gastric pH).

Effect of Other Drugs on TAVALISSE

Strong CYP3A4 inhibitor: Concomitant use of ketoconazole (200 mg twice daily for 3.5 days) with a single dose of 80 mg TAVALISSE (0.53 times the 150 mg dosage) increased R406 AUC by 102% and C_{max} by 37%.

Moderate CYP3A4 Inhibitor: Concomitant use of verapamil (80 mg three times daily for 4 days) with a single dose of 150 mg TAVALISSE increased R406 AUC by 39% and C_{max} by 6%.

CYP3A4 inducer: Concomitant use of rifampicin (600 mg once daily for 8 days) with a single dose of 150 mg TAVALISSE decreased R406 AUC by 75% and C_{max} by 59%.

Effect of TAVALISSE on Other Drugs

CYP3A4 substrate: Concomitant use of simvastatin (single dose 40 mg) with 100 mg twice daily TAVALISSE increased simvastatin AUC by 64% and C_{max} by 113% and simvastatin acid AUC by 64% and C_{max} by 83%.

BCRP substrate: Concomitant use of rosuvastatin (single dose 20 mg) with 100 mg twice daily TAVALISSE increased rosuvastatin AUC by 95% and C_{max} by 88%.

P-gp substrate: Concomitant use of digoxin (0.25 mg once daily) with 100 mg twice daily TAVALISSE increased digoxin AUC by 37% and C_{max} by 70%.

In Vitro Studies

TAVALISSE is an inhibitor of the human P-gp efflux transporter in vitro.

CYP3A4 and UGT1A9 are involved in the metabolism of R406. R406 is a substrate of P-gp but not of other major transporters (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2, and BCRP). R406 can inhibit CYP3A4 and BCRP, and can induce CYP2C8 activity.

R406 is an inhibitor of UGT1A1. Inhibition of UGT1A1 may result in increased unconjugated bilirubin in the absence of other LFT abnormalities.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Fostamatinib was not carcinogenic in a 2-year study in mice when administered daily by oral gavage at doses up to 500/250 mg/kg/day, and was not carcinogenic in rats when administered by oral gavage at 45 mg/kg/day.

Fostamatinib and its major active metabolite (R406) were not mutagenic in an in vitro bacterial reverse mutation (Ames) assay or clastogenic in an in vitro human lymphocyte chromosomal aberration assay or an in vivo mouse bone marrow micronucleus assay.

In a fertility study with oral fostamatinib, all mating (e.g., time to mating, breeding proficiency), sperm assessments (e.g., number and motility), and organ weight (e.g., paired testis weight) parameters in male rats were unaffected by dosages as high as 40 mg/kg/day, which is 6.7 times the MRHD. All mating and fertility parameters in female rats were unaffected by dosages as high as 11 mg/kg/day (which is 1.8 times the MRHD), but a slight decrease in pregnancy rates and an increase in post-implantation loss were seen at 25 mg/kg/day, which is 4.2 times the MRHD.

14 CLINICAL STUDIES

TAVALISSE was studied in two placebo-controlled efficacy and safety studies (referred to as FIT-1 [NCT02076399] and FIT-2 [NCT02076412]), and in an open-label extension study referred to as FIT-3 (NCT 02077192).

Randomized, Placebo-Controlled Studies

A total of 150 patients with persistent or chronic ITP, who had an insufficient response to previous treatment (which included corticosteroids, immunoglobulins, splenectomy, and/or a thrombopoietin receptor agonists) were enrolled in two identical, double-blind, placebo-controlled studies that were conducted in different countries. For each study, patients were randomized 2:1 to TAVALISSE or placebo for 24 weeks; randomization was stratified with respect to prior splenectomy and severity of thrombocytopenia. Stable concurrent ITP therapy (glucocorticoids [< 20 mg prednisone equivalent per day], azathioprine, or danazol) was allowed, and rescue therapy was permitted, if needed. All patients initially received study drug at 100 mg twice daily (or matching placebo). Based on platelet count and tolerability, dose escalation to 150 mg twice daily (or matching placebo) was undertaken in 88% of patients at Week 4 or later. Patients who did not respond to treatment after 12 weeks, as well as patients who completed the 24-week double blind study, were eligible to enroll in open-label extension study (FIT-3).

Patients enrolled in the placebo-controlled studies had a median age of 54 years (range: 20 to 88), and the majority were female (61%) and were White (93%). Prior ITP treatments were varied, with the most common including corticosteroids (94%), immunoglobulins (53%), and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) (48%). Most patients had chronic ITP (93%), with a median time since ITP diagnosis of 8.45 years, and 35% had undergone splenectomy. At baseline, the median platelet count was 16 x 10^9/L (with almost half [45]%) less than 15 x 10^9/L) and 47% were on stable ITP therapy.

In Study FIT-1, 76 patients were randomized; 51 to the TAVALISSE group and 25 to the placebo group. In Study FIT-2, 74 patients were randomized; 50 to the TAVALISSE group and 24 to the placebo group. The efficacy of TAVALISSE was based on stable platelet response (at least 50 x10^9/L on at least 4 of the 6 visits between Weeks 14 to 24). Study outcomes for FIT-1 and FIT-2 are shown in Table 5.

Table 5: Study Outcomes from Placebo-Controlled Clinical Studies

	Study FIT-1		**Study FIT-2**	
	TAVALISSE (N=51)	**Placebo (N=25)**	**TAVALISSE (N=50)**	**Placebo (N=24)**
Study Outcomes	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
Stable platelet response[1,2]	9 (18)	0 (0)	8 (16)	1 (4)
	p[3] = 0.03		NS	
Rolled-over into FIT-3 at Week 12[4]	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)
Completed study (Week 24)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)

[1] Includes all patients with platelet counts and excludes patients whose platelet counts were measured following rescue therapy after Week 10

[2] Stable platelet response was prospectively defined as a platelet count of at least 50 x 10^9/L on at least 4 of the 6 visits between Weeks 14 and 24

[3] p-value from Fisher Exact test

[4] Patients who did not respond to treatment after 12 weeks were eligible to enroll in open-label extension study.

NS = Did not demonstrate a stastistically significant difference between treatment arms

In the FIT-1 and FIT-2 studies a total of 47 patients in the TAVALISSE arm had received a prior TPO-RA treatment; among these patients, 8 patients (17%) achieved a stable response to TAVALISSE. All 8 patients had previously discontinued TPO-RA due to loss of effect. Rescue medication was required by 30% and 45% of patients receiving TAVALISSE or placebo, respectively.

During the placebo-controlled studies, the incidence of bleeding occurred in 29% and 37% of patients in the TAVALISSE and placebo arms, respectively. Moderate, severe and serious bleeding events are described in Table 6. All severe events led to hospitalizations.

Table 6: Incidence of Moderate, Severe and Serious Bleeding-Related Events (Placebo-Controlled Efficacy Population)

Parameter	TAVALISSE Total N=101 n (%)	Placebo Total N=49 n (%)
Incidence of moderate bleeding-related adverse events	9 (9)	5 (10)
Incidence of severe bleeding-related adverse events	1 (1)	3 (6)
Incidence of serious bleeding-related adverse events	4 (4)	5 (10)

Extension Study

The FIT-3 trial is an open label extension study. Patients from FIT-1 and FIT-2 who completed 24 weeks of treatment, or who did not respond to treatment any time after 12 weeks, were eligible to enroll in this study. Patients remained blinded to their treatment assignment from the previous study (TAVALISSE or placebo), so their starting dose in this study was based on their final platelet count. Patients designated as responders (defined as achievement of platelet count of at least 50 x 10^9/L) at the time of roll over continued in the extension study at their current trial dose and regimen. Patients who entered the extension study as non-responders (defined as platelet count less than 50 x 10^9/L) received TAVALISSE 100 mg twice daily regardless of their dose and regimen in the prior study.

For the FIT-3 trial, 123 patients were enrolled, 44 patients previously randomized to placebo and 79 patients previously randomized to TAVALISSE. Stable response in this study was prospectively defined as no 2 visits, at least 4 weeks apart, with a platelet count less than 50 x 10^9/L, without an intervening visit with a platelet count of at least 50 x 10^9/L (unrelated to rescue therapy), within a period of 12 weeks following initial achievement of the target platelet count. Sixty-one of the 123 subjects (50%) have discontinued from the study early.

In a prospectively defined analysis, the 44 subjects treated with placebo in the prior study were evaluated for stable response for TAVALISSE. Ten of these subjects (23%) (including a single subject who was classified as a placebo responder in the prior study) met the criteria for stable response.

Among the subjects who achieved stable response in FIT-1, FIT-2 and FIT-3 trials, 18 subjects maintained the platelet count of at least 50 x 10^9/L for 12 months or longer.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

TAVALISSE 100 mg tablets are round, biconvex, orange, film-coated tablets debossed with “100” on one side and “R” on the reverse side.

TAVALISSE 150 mg tablets are oval, biconvex, orange, film-coated tablets debossed with "150" on one side and "R" on the reverse side.

100 mg tablets: Available in bottle of 60 with 2 desiccant canisters	NDC 71332-001-01
150 mg tablets: Available in bottle of 60 with 2 desiccant canisters	NDC 71332-002-01

Store at room temperature, 20°C to 25°C (68°F to 77°F); excursions permitted between 15°C to 30°C (59°F to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature]. Do not remove desiccants.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

- Hypertension:
  Inform patients that periodic monitoring of their blood pressure is required, as high blood pressure has occurred in patients taking TAVALISSE. Inform patients of the signs and symptoms of hypertension. Advise patients to undergo routine blood pressure monitoring and to contact their healthcare provider if blood pressure is elevated or if they experience signs or symptoms of hypertension *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.
- Hepatotoxicity:
  Inform patients that periodic monitoring of their liver enzymes is required, and any elevations (which may indicate liver injury) will be managed appropriately, including interruption, reduction, or discontinuation of TAVALISSE *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.
- Diarrhea:
  Advise patients to use supportive care measures, and if diarrhea becomes severe, it may necessitate interruption, reduction, or discontinuation of TAVALISSE *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.
- Neutropenia:
  Inform patients that monitoring of their complete blood counts is required, and a decrease in neutrophils may necessitate interruption, reduction, or discontinuation of TAVALISSE *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.
- Advise patients to inform their healthcare providers of all their medications, including prescription medicines, over-the-counter drugs, vitamins, and herbal products *[see Drug Interactions (7)]*.
- Embryo-Fetal Toxicity
  Advise females to inform their healthcare provider if they are pregnant or become pregnant. Inform female patients of the potential risk to a fetus *[see Use in Specific Populations (8.1)]*.

  Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment and for at least 1 month after receiving the last dose of TAVALISSE *[see Warnings and Precautions (5.5) and Use in Specific Populations (8.1, 8.3)]*.
- Lactation

  Advise lactating women not to breastfeed during treatment with TAVALISSE and for at least 1 month after the last dose *[see Use in Specific Populations (8.2)]*.
- Inform patients that TAVALISSE may be taken with or without food. In the case of a missed dose of TAVALISSE, instruct patients to take their next dose at its regularly scheduled time.

PATIENT INFORMATION

TAVALISSE® (TAV-a-leese)
(fostamatinib disodium hexahydrate)
tablets

What is the most important information I should know about TAVALISSE?

TAVALISSE can cause serious side effects, including:

- **High blood pressure (hypertension).** New or worsening high blood pressure is common in people treated with TAVALISSE and can be severe. Your healthcare provider will check your blood pressure regularly during treatment with TAVALISSE. If needed, your healthcare provider may start you on blood pressure medicine or change your current medicine to treat your blood pressure. Tell your healthcare provider if you get headaches, confusion, dizziness, chest pain or shortness of breath.
- **Liver problems.** Changes in liver function blood tests are common with TAVALISSE. Liver problems may occur and can be severe. Your healthcare provider will regularly do blood tests to check how well your liver is working during treatment with TAVALISSE.
- **Diarrhea.** Diarrhea is common in people treated with TAVALISSE and can be severe. Tell your healthcare provider if you get diarrhea during treatment with TAVALISSE. Your healthcare provider may recommend changes in your diet, drinking more water, or medicine to limit these symptoms.
- **Decrease in white blood cell counts (neutropenia).** Decreases in your white blood cell count are common with TAVALISSE and can be severe. This may increase your risk for infection, including serious infections. Your healthcare provider will regularly do blood tests to check your white blood cell counts.

Your healthcare provider may change your dose, temporarily stop, or permanently stop treatment with TAVALISSE if you have side effects.

See "What are the possible side effects of TAVALISSE?" for more information about side effects.

What is TAVALISSE?

TAVALISSE is a prescription medicine that is used to treat adults with low platelet counts due to chronic immune thrombocytopenia (ITP) when a prior treatment for ITP has not worked well enough.

It is not known if TAVALISSE is safe and effective in children.

Before you take TAVALISSE, tell your healthcare provider about all of your medical conditions, including if you:

- have high blood pressure
- have liver problems
- are pregnant or plan to become pregnant. TAVALISSE can harm your unborn baby.
    - Your healthcare provider will check if you are pregnant before starting treatment with TAVALISSE.
    - Females who can become pregnant should use effective birth control during treatment with TAVALISSE and for at least 1 month after the last dose.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. You should not breastfeed during treatment with TAVALISSE and for at least 1 month after the last dose.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Taking TAVALISSE with certain other medicines may affect how the other medicines work and other medicines may affect how TAVALISSE works.

Know the medicines you take. Keep a list of them and show it to your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I take TAVALISSE?

- Take TAVALISSE exactly as your healthcare provider tells you to take it.
- Take TAVALISSE with or without food.
- If you miss a dose of TAVALISSE, take your next dose at its regularly scheduled time.
- If you take too much TAVALISSE, call your healthcare provider right away or go to the nearest hospital emergency room right away.
- Your healthcare provider will check your platelet count during your treatment with TAVALISSE and may change your dose of TAVALISSE as needed.

What are the possible side effects of TAVALISSE?

See "What is the most important information I should know about TAVALISSE?"

The most common side effects of TAVALISSE include:

- nausea
- dizziness
- respiratory infection
- rash
- tiredness
- chest pain
- stomach (abdomen) pain

These are not all the side effects of TAVALISSE. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store TAVALISSE?

- Store TAVALISSE at room temperature between 68°F and 77°F (20°C to 25°C).
- The bottle of TAVALISSE contains 2 desiccant canisters that help keep your medicine dry. Do not remove the desiccant canisters from the bottle.

Keep TAVALISSE and all medicines out of the reach of children.

General information about the safe and effective use of TAVALISSE

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in the Patient Information. Do not use TAVALISSE for a condition for which it was not prescribed. Do not give TAVALISSE to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your healthcare provider or pharmacist for information about TAVALISSE that is written for health professionals.

What are the ingredients in TAVALISSE?

Active ingredient: fostamatinib disodium hexahydrate

Inactive ingredients: The tablet core contains mannitol, sodium bicarbonate, sodium starch glycolate, povidone, and magnesium stearate. The film coating contains polyvinyl alcohol, titanium dioxide, polyethylene glycol 3350, talc, iron oxide yellow, and iron oxide red.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration. Issued: November 2020

Manufactured for:
Rigel Pharmaceuticals, Inc.
1180 Veterans Blvd.
South San Francisco, CA 94080 USA

Manufactured by:
Patheon, Inc.
111 Consumers Drive
Whitby, Ontario L1N 5Z5 Canada

© Rigel Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved. TAVALISSE is a registered trademark of Rigel Pharmaceuticals, Inc. Patent rights associated with the product are listed at http://patents.rigel.com.

For more information go to TAVALISSE.com or call 1-800-983-1329.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
TAVLESSE 150 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 126.2 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 100 mg fostamatinib

Excipient(s) with known effect
Each 100 mg tablet contains 23 mg sodium (from excipients and fostamatinib disodium hexahydrate).

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
Each film-coated tablet contains 189.3 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 150 mg fostamatinib.

Excipient(s) with known effect
Each 150 mg tablet contains 34 mg sodium (from excipients and fostamatinib disodium hexahydrate).
For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film-coated tablet.

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
Approximately 9.0 mm round, biconvex, dark orange film-coated tablet debossed “100” on one side and “R” on the other side.

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
Approximately 7.25 mm x 14.5 mm oval, biconvex, light orange film-coated tablet debossed “150” on one side and “R” on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1. Therapeutic indications

TAVLESSE is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (see section 5.1).

4.2. Posology and method of administration

Fostamatinib treatment should be initiated and remain under the supervision of a physician who is experienced in the treatment of haematological diseases.

Posology

Fostamatinib dosing requirements must be individualised based on the patient's platelet counts. The lowest dose of fostamatinib to achieve and maintain a platelet count of at least 50,000/µL should be used. Dose adjustments are based upon the platelet count response and tolerability (see table 2).

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

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

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

Discontinuation

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

Monitoring and dose modifications

Fostamatinib dose modification is recommended based on tolerability and platelet counts. Management of some adverse reactions may require dose interruption, reduction, or discontinuation (see table 1 and table 2).

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

Table 1: Dose reduction schedule

	Administered as:	
Daily Dose	**AM**	**PM**
300 mg/day	150 mg	150 mg
200 mg/day	100 mg	100 mg
150 mg/day	150 mg[1]	---
100 mg/day[2]	100 mg[1]	---

[1] Once daily fostamatinib should be taken in the morning.
[2] If further dose reduction below 100 mg/day is required, discontinue fostamatinib.

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

Table 2: Recommended dose modifications for adverse reactions

Adverse reaction	Recommended action
Hypertension	
Stage 1: systolic between 130-139 or diastolic between 80-89 mmHg	Initiate or increase dose of antihypertensive medication for patients with increased cardiovascular risk, and adjust as needed until blood pressure (BP) is controlled. If the BP target is not met after 8 weeks, reduce fostamatinib to next lower daily dose (refer to table 1).
Stage 2: systolic at least 140 or diastolic at least 90 mmHg	Initiate or increase dose of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. If BP remains 140/90 mmHg or higher for more than 8 weeks, reduce fostamatinib to next lower daily dose (refer to table 1). If BP remains 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive therapy, interrupt or discontinue fostamatinib.
Hypertensive crisis: systolic over 180 and/or diastolic over 120 mmHg	Interrupt or discontinue fostamatinib. Initiate or increase dose of antihypertensive medication, and adjust as needed until BP is controlled. If BP returns to less than the target BP, resume fostamatinib at same daily dose. If repeat BP is 160/100 mmHg or higher for more than 4 weeks despite aggressive antihypertensive treatment, discontinue fostamatinib.
Hepatotoxicity	
AST/ALT is 3 x ULN or higher and less than 5 x ULN	If patient is symptomatic (e.g., nausea, vomiting, abdominal pain): Interrupt fostamatinib. Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST values are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN. Resume fostamatinib at next lower daily dose (refer to table 1).
	If patient is asymptomatic: Recheck LFTs every 72 hours until ALT/AST are below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN. Consider interruption or dose reduction of fostamatinib if ALT/AST and TBL remain in this category (AST/ALT is 3 to 5 x ULN; and total BL remains less than 2 x ULN). If interrupted, resume fostamatinib at next lower daily dose (refer to table 1) when ALT/AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN.
AST/ALT is 5 x ULN or higher and total BL is less than 2 x ULN	Interrupt fostamatinib. Recheck LFTs every 72 hours: If AST and ALT decrease, recheck until ALT and AST are no longer elevated (below 1.5 x ULN) and total BL remains less than 2 x ULN; resume fostamatinib at next lower daily dose (refer to table 1). If AST/ALT persist at 5 x ULN or higher for 2 weeks or more, discontinue fostamatinib.
AST/ALT is 3 x ULN or higher and total BL is greater than 2 x ULN	Discontinue fostamatinib.
Elevated unconjugated (indirect) BL in absence of other LFT abnormalities	Continue fostamatinib with frequent monitoring since isolated increase in unconjugated (indirect) BL may be due to UGT1A1 inhibition.
Diarrhoea	
Diarrhoea	Manage diarrhoea using supportive measures (e.g., dietary changes, hydration and/or antidiarrhoeal medication) early after the onset until symptom(s) have resolved.

Adverse reaction	Recommended action
	If symptom(s) become severe (Grade 3 or above), temporarily interrupt fostamatinib. If diarrhoea improves to mild (Grade 1), resume fostamatinib at the next lower daily dose (refer to table 1).
Neutropenia	
Neutropenia	If absolute neutrophil count decreases (ANC less than 1.0×10^9/L) and remains low after 72 hours, temporarily interrupt fostamatinib until resolved (ANC greater than 1.5×10^9/L). Resume fostamatinib at the next lower daily dose (refer to table 1).

ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BP = blood pressure; BL = bilirubin; ULN = upper limit of normal; ANC = absolute neutrophil count

Special populations

Renal impairment
No dose adjustment is necessary in patients with renal impairment.

Hepatic impairment
Fostamatinib should not be used in patients with severe hepatic impairment. In patients with mild or moderate hepatic impairment, monitoring of liver function throughout therapy with fostamatinib should be done. Dose regimen adjustment according to platelet counts and tolerability may be required (see table 1 and table 2, and section 4.4).

Elderly
No dose adjustment is necessary in elderly patients.

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

Method of administration

Fostamatinib is for oral use.

The tablets should be taken twice daily, whole with or without food (see section 5.2). In the event of gastric upset, tablets may be taken with food.

4.3. Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.
Pregnancy (see section 4.6).

4.4. Special warnings and precautions for use

Information is based on ITP placebo-controlled population unless specified.

Excipients:

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets contains 23 mg sodium per tablet, equivalent to 1.2% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets contains 34 mg sodium per tablet, equivalent to 1.7% of the WHO recommended maximum daily intake of 2 g sodium for an adult.

Hypertension

Over the range of doses studied in healthy volunteers, the effect of R406 (the major active metabolite of fostamatinib) on BP appears to be dose-dependent and varies among subjects. In the ITP placebo-controlled population, increased blood pressure, including the development of hypertension, was reported in patients treated with fostamatinib. Hypertensive crisis occurred in 1 (1%) patient. Patients with pre-existing hypertension may be more susceptible to the hypertensive effects of fostamatinib. In clinical studies, the blood pressure effects resolved within a week of discontinuing treatment.

The patient's blood pressure should be monitored every two weeks until stable, then monthly, and adjust or initiate antihypertensive therapy to ensure maintenance of blood pressure control during fostamatinib therapy. If increased blood pressure persists despite appropriate therapy, the physician should consider fostamatinib dose interruption, reduction or discontinuation (see section 4.2).

Liver function test abnormalities and risk of hepatotoxicity

In the placebo-controlled studies, laboratory testing showed maximum ALT/AST levels more than 3 x the upper limit of normal (ULN) in 9% of patients receiving fostamatinib and no patients receiving placebo.

Sparse data suggest an increase risk of hyperbilirubinemia in patients with genetic polymorphisms of UGT1A1, e.g. Gilbert, the physician should monitor these patients frequently (see section 4.2).

For all patients, transaminases recovered generally to baseline levels within 2 to 6 weeks of dose-modification. The physician should monitor liver function tests monthly during treatment. If ALT or AST increase more than 3 x ULN, the physician should manage hepatotoxicity by treatment interruption, reduction or discontinuation. Concomitant total bilirubin increases greater than 2 X ULN should lead to treatment discontinuation (see section 4.2).

Complete blood counts (CBCs)

The physician should monitor CBCs, including platelet counts, monthly until a stable platelet count (of at least 50,000/μL) is achieved. Thereafter, the physician should continue to monitor CBCs, including neutrophils, regularly.

Diarrhoea

Diarrhoea is the most common adverse reaction with fostamatinib treatment, but severe diarrhoea occurred in 1% of patients. Patients should be monitored for the development of diarrhoea and managed by using supportive care measures (e.g., dietary changes, hydration and/or antidiarrhoeal medication) early after the onset of symptoms. If diarrhoea becomes severe (Grade 3 or above), administration of fostamatinib should be interrupted, reduced, or discontinued (see section 4.2).

Neutropenia

Neutropenia occurred in 7% of patients treated with fostamatinib; febrile neutropenia occurred in 1% of patients. Patients with neutropenia may be more susceptible to infections.

The physician should monitor the absolute neutrophil count monthly. The physician should manage toxicity with fostamatinib interruption, reduction or discontinuation (see section 4.2).

Infections

Infections, including pneumonia and respiratory tract infections, have been reported during clinical trials (see section 4.8).

The patient should be monitored for infection during treatment. The benefit risk of continuing therapy during an infection should be evaluated by the physician.

Bone remodeling

Since fostamatinib was shown *in vitro* to not only target SYK but also other tyrosine kinases that are involved in the bone metabolism (e.g., VEGFR, RET), any potential untargeted effects on bone remodelling or formation remain undetermined, especially in patients with osteoporosis, patients with fractures or young adults where epiphyseal fusion has not yet occurred. Closer monitoring in these patients is therefore recommended. The benefit risk of continuing therapy during the healing of a bone fracture should be thoroughly evaluated by the physician.

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Effects of other medicinal products on fostamatinib

Concomitant use of rifampicin, a strong CYP3A4 inducer (600 mg once daily for 8 days) with a single dose of 150 mg fostamatinib decreased R406 AUC by 75% and C_{max} by 59%.

Concomitant use of fostamatinib with strong CYP3A4 inducers decreases exposure to R406, which may result in reduced efficacy. Therefore, concomitant use of fostamatinib with strong CYP3A4 inducers is not recommended.

Concomitant use of fostamatinib with strong CYP3A4 inhibitors increases exposure to R406 (the major active metabolite), which may increase the risk of adverse reactions. The patient should be monitored for toxicities of fostamatinib that may require dose reduction (see table 2) when given concurrently with strong CYP3A4 inhibitors. For treatment with strong CYP3A4 inhibitor of shorter periods, e.g. antifungals or antibacterial treatment, dose reductions could be warranted from the beginning of the additional treatment. A two-fold reduction in dose frequency (i.e. from 150 mg twice daily to 150 mg once daily or 100 mg twice daily to 100 mg once daily) of fostamatinib in the presence of a strong CYP3A4 inhibitor is warranted. The physician should consider resuming the fostamatinib dose that was used prior to concomitant use of a strong CYP3A4 inhibitor 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor.

Concomitant use of ketoconazole, a strong CYP3A4 inhibitor (200 mg twice daily for 3.5 days) with a single dose of 80 mg fostamatinib (0.53 times the 150 mg dose) increased R406 AUC by 102% and C_{max} by 37%.

Other medicinal products with strong CYP3A4 inhibition potential when coadministered with fostamatinib are:

boceprevir, cobicistat, conivaptan, danoprevir and ritonavir, elvitegravir and ritonavir, grapefruit juice, indinavir and ritonavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir and ritonavir, paritaprevir and ritonavir and (ombitasvir and/or dasabuvir), posaconazole, ritonavir, saquinavir and ritonavir, telaprevir, tipranavir and ritonavir, troleandomycin, voriconazole, clarithromycin, diltiazem, idelalisib, nefazodone, nelfinavir

Concomitant use of verapamil, a moderate CYP3A4 inhibitor (80 mg three times daily for 4 days) with a single dose of 150 mg fostamatinib increased R406 (the major active metabolite) AUC by 39% and C_{max} by 6%.

Increase in gastric pH does not affect exposure of R406

Coadministration of fostamatinib with 150 mg ranitidine, an H2-blocker that increases gastric pH did not have clinically relevant impact on R406 exposure.

Effects of fostamatinib on other medicinal products

CYP3A4 substrate
Concomitant use of fostamatinib may increase systemic exposure of some CYP3A4 substrate medicinal products. Patients should be monitored for toxicities of CYP3A4 substrate medicinal products, that may require dose reduction when given concurrently with fostamatinib.

Concomitant use of simvastatin (single dose 40 mg) with fostamatinib 100 mg administered twice daily increased simvastatin AUC by 64% and C_{max} by 113% and simvastatin acid AUC by 66% and C_{max} by 83%.

Concomitant use of midazolam (single dose 7.5 mg) with fostamatinib 100 mg administered twice daily increased midazolam AUC by 23% and C_{max} by 9%.

Concomitant use of a combined hormonal contraceptive containing 0.03 mg ethinylestradiol with fostamatinib 100 mg administered twice daily increased AUC by 28% and C_{max} by 34%.

BCRP and P-gp substrate
Concomitant use of fostamatinib may increase concentrations of P-gp substrates (e.g. digoxin) and BCRP substrates (e.g. rosuvastatin). The toxicities of these drugs should be monitored as a dose reduction may be required when given concurrently with fostamatinib. For rosuvastatin, shift to another treatment should be considered and for digoxin, additional therapeutic drug monitoring could be necessary.

Concomitant use of rosuvastatin (single dose 20 mg) with fostamatinib 100 mg administered twice daily increased rosuvastatin AUC by 95% and C_{max} by 88%.

Concomitant use of digoxin (0.25 mg once daily) fostamatinib 100 mg administered twice daily increased digoxin AUC by 37% and C_{max} by 70%.

CYP2C8 substrate
Concomitant use of fostamatinib does not affect the exposure of CYP2C8 substrate drugs. No dose adjustment of CYP2C8 substrate drug is necessary.

Concomitant use of pioglitazone (single dose 30 mg) with fostamatinib 100 mg administered twice daily increased pioglitazone AUC by 18% and decreased C_{max} by 17%. Hydroxyl-pioglitazone AUC and C_{max} decreased by 10% and by 9%, respectively.

Effect on warfarin
Since SYK-inhibition may have potential effects on platelet aggregation, anticoagulant activity (e.g. INR) where relevant should be monitored when anticoagulants with narrow therapeutic index such as warfarin, are co-administered with fostamatinib.

Co-administration with JAK-inhibitor, TPO-RAs, rituximab and other immune-modulating agents has not been investigated.

In vitro studies

Fostamatinib is an inhibitor of the human P-gp efflux transporter *in vitro*.

CYP3A4 and UGT1A9 are involved in the metabolism of R406. R406 is a substrate of P-gp but not of other major transporters (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2, and BCRP). R406 can inhibit CYP3A4 and BCRP, and can induce CYP2C8 activity. R406 is not an inhibitor of CYP2C8 and UGT2B7.

R406 is an inhibitor of UGT1A1. Inhibition of UGT1A1 may result in increased unconjugated bilirubin in the absence of other LFT abnormalities. Patients should be monitored for toxicity for drugs that are metabolised extensively by UGT1A1.

Although R406 shows no inhibitory activity against UGT2B7 *in vitro* and is considered as a weak UGT1A1 inhibitor *in vivo*, the effect on other UGTs has not been determined. The potential of PK DDI for co-administration with acetaminophen therefore remains undetermined.

4.6. Fertility, pregnancy and lactation

Women of childbearing potential/contraception

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

Pregnancy

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

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

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

Breast-feeding

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

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

Fertility

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

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

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Fostamatinib is not expected to influence the ability to drive or to use machines. The patient should avoid driving cars or using machines if feeling dizzy.

4.8. Undesirable effects

Summary of the safety profile

In the ITP placebo-controlled studies, serious adverse drug reactions were febrile neutropenia, diarrhoea, pneumonia, and hypertensive crisis, which each occurred in 1% of patients receiving fostamatinib. In addition, severe adverse reactions observed in patients receiving fostamatinib

included dyspnea and hypertension (both 2%); and neutropenia, arthralgia, chest pain, diarrhoea, dizziness, nephrolithiasis, pain in extremity, toothache, syncope and hypoxia (all 1%).

Tabulated list of adverse reactions

The adverse reactions are presented from the placebo-controlled clinical trials and organised according to primary system organ class (SOC) for each preferred term in MedDRA. The adverse reactions are ranked by frequency within each SOC, and presented in order of decreasing seriousness. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data).

Table 3: Tabulated list of the adverse reactions

MedDRA SOC	Frequency	Adverse reactions
Infections and infestations	Uncommon	Pneumonia
	Common	Upper respiratory tract infection, respiratory tract infection, bronchitis, lower respiratory tract infection, viral upper respiratory tract infection
Blood and lymphatic disorders	Common	Neutropenia, febrile neutropenia
Nervous system disorders	Very common	Dizziness
	Common	Dysgeusia, headache
Vascular disorders	Very Common	Hypertension
	Uncommon	Hypertensive crisis
Gastrointestinal disorders	Very common	Diarrhoea, nausea, frequent bowel movement
	Common	Abdominal pain upper, abdominal pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Rash, rash erythematous, rash macular
General disorders and administration site conditions	Common	Chest pain, fatigue, influenza like illness
Investigations	Very common	Alanine aminotransferase increased, aspartate aminotransferase increased, blood pressure (BP) increased, BP diastolic abnormal, BP diastolic increased, BP systolic increased, hepatic enzyme increased, liver function test abnormal
	Common	Neutrophil count decreased

Description of selected adverse reactions

The most commonly reported adverse reactions associated with fostamatinib were hypertension, liver function test abnormaltities, diarrhoea, neutropenia and infections.

Hypertension

Increases in blood pressure were dose dependent in early studies with fostamatinib in healthy subjects (see section 4.4). Hypertension events were reversible within days after dose discontinuation in these subjects.

In the ITP placebo-controlled population, hypertension-related adverse reactions were reported for 27.5% of patients receiving fostamatinib and 12.5% of patients receiving placebo in the placebo-controlled studies. Hypertension-related adverse reactions were mostly mild or moderate in severity, with 2 patients receiving fostamatinib and 1 subject receiving placebo experiencing severe hypertension. Hypertensive crises was reported as a serious adverse reaction and occurred in 1 (1%) patient receiving fostamatinib. Dose modification (reduction or interruption) was required for 4

patients receiving fostamatinib and no placebo patients. Study drug was withdrawn due to a hypertension-related adverse reaction in 1 patient receiving placebo and no patients receiving fostamatinib.

Approximately 20% of patients receiving fostamatinib required at least 1 intervention for hypertension-related events: increase in antihypertensive medications and/or a new antihypertensive medication.

Liver function test abnormalities and risk of hepatotoxicity

Mild to moderate increases in liver enzymes (ALT and AST) were observed in fostamatinib treated subjects in phase 1 studies in healthy volunteers, occurring more frequently at the higher doses tested (250 mg oral twice daily). These changes were mild and all were reversible (see section 4.4).

In the ITP placebo-controlled population, transaminase elevation adverse reactions (ALT increased and AST increased) were reported in 11% and 9% of patients receiving fostamatinib. All transaminase elevations were mild or moderate in severity and dose modification (dose reduction or dose interruption) was required in 8 patients. One patient discontinued fostamatinib due to a transaminase elevation (ALT increased); this event resolved after discontinuation of treatment.

In the ITP placebo-controlled population, laboratory testing showed maximum ALT/AST levels more than 3 x the upper limit of normal (ULN) in 9% of patients receiving fostamatinib and no patients receiving placebo. Maximum ALT and/or AST levels were > 10 x ULN in 1 patient receiving fostamatinib. Transaminase elevations recovered to baseline levels within 2 to 4 weeks of dose modification. The median (range) time to onset of transaminase elevation was 58 days (43 to 127), and the median (range) duration of each event was 14.5 days (6 to 28 days).

Diarrhoea

Gastrointestinal complaints, specifically noninfectious diarrhoea events, were among the most common adverse reactions reported in patients treated with fostamatinib throughout the clinical development program. Non-infectious diarrhoea events are considered definitely related to fostamatinib treatment (see section 4.4).

In the placebo-controlled ITP population, noninfectious diarrhoea was the most commonly reported GI complaint, occurring in 31% of subjects receiving fostamatinib. Noninfectious diarrhoea events were most frequently mild-to-moderate in severity. The majority of subjects with moderate diarrhoea received antidiarrhoeal agents (loperamide) to mitigate their symptoms. Severe diarrhoea was reported in 1% of patients receiving fostamatinib during the placebo-controlled period. Dose modification (interruption or reduction) was reported for approximately 5% of subjects receiving fostamatinib; however study drug was discontinued because of adverse events (AEs) of diarrhoea in a single fostamatinib subject during the placebo-controlled period.

Approximately 25% of patients receiving fostamatinib experienced noninfectious diarrhoea during the first 12 weeks of treatment during the placebo-controlled period. Among the patients receiving fostamatinib who had moderate or severe diarrhoea, the median time to the first occurrence of moderate or severe diarrhoea was 57 days and the median duration of the events was approximately 15 days.

Neutropenia

In the initial Phase 1 human subject study, it was observed that at higher fostamatinib doses (up to 300 mg twice daily), the biologically active component of fostamatinib produced significant reductions in neutrophils, which were rapidly reversible upon discontinuation of therapy (see section 4.4). The rapidity of the recovery suggested a compartment effect more than an effect on progenitors. This effect on neutrophils was observed in all clinical programs.

In the placebo-controlled ITP population, neutropenia adverse reactions were reported for 7% of patients in the fostamatinib group and no patients in the placebo group. Most neutropenia adverse reactions were not associated with an infection and were mild or moderate in severity. Severe neutropenia was reported in 2 patients; 1 of these was a serious adverse reaction of febrile neutropenia that was attributed to an unknown infection. Three patients required dose modification for neutropenia per protocol, and study drug was discontinued due to neutropenia in 1 patient. All neutropenia adverse reactions except 1 resolved by the end of the study.

In the placebo-controlled ITP population, 2 patients receiving fostamatinib and no patients receiving placebo had a decrease in neutrophils to between ≥ 0.5 and < 1.0×10^9/L. Seven patients receiving fostamatinib and 1 patient receiving placebo had neutrophil counts decrease to between ≥ 1.0 and < 1.5×10^9/L. No patient had a decrease in neutrophils to < 0.5×10^9/L.

Infections

In the placebo-controlled ITP population, infection adverse reactions were reported in 30% of patients receiving fostamatinib and 20% of patients receiving placebo (see section 4.4). Infections involving the respiratory tract accounted for 60% of the adverse events in the fostamatinib group and 40% of the events in the placebo group. No systemic opportunistic infections were reported in the fostamatinib program. Serious adverse reactions for infection were uncommon. Severe infection events included pneumonia and influenza-like illness (1 patient each in the fostamatinib group) and sepsis (1 patient in the placebo group). One patient in the fostamatinib group discontinued study treatment due to an infection (pneumonia). Neutropenia was rarely associated with infection.

Elderly population

Of the total number of patients in clinical studies of fostamatinib, 16.4% were 65 years of age and older, while 2.4% were 75 years of age and older. In general, incidences of adverse reactions were higher in the older population.

In patients 65 years of age and older, 6 (21%) patients experienced serious adverse events and 5 (18%) experienced adverse events leading to treatment withdrawal while in patients under 65 years of age, 7 (9%) and 5 (7%) experienced serious adverse events and adverse events leading to treatment withdrawal, respectively. In patients 65 years of age and older who received fostamatinib, 11 (39%) patients experienced hypertension versus 2 (18%) placebo compared to 17 (23%) in patients under 65 years of age versus 4 (11%) placebo.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9. Overdose

There is no specific antidote for overdose with fostamatinib, and the amount of R406 cleared by dialysis is negligible. There has not been any experience of overdose in the clinical development program. In the event of an overdose, the physician should monitor the patient closely for signs and symptoms of adverse reactions as described in section 4.2, and treat the reactions with supportive care.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antihemorrhagics, other systemic haemostatics. ATC code: B02BX09

Mechanism of action

Fostamatinib mediates its activity effectively through its major metabolite, R406, which is a tyrosine kinase inhibitor with demonstrated activity against spleen tyrosine kinase (SYK). R406 inhibits signal transduction of B-cell receptors and Fc-activating receptors, which play a key role in antibody-mediated cellular responses. The fostamatinib metabolite R406 reduces antibody-mediated destruction of platelets.

Clinical efficacy and safety

The efficacy and safety of fostamatinib has been demonstrated in two Phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled studies (C788-047 and C788-048) in adult patients with previously treated persistent (3-12 months since diagnosis) or chronic (greater than 12 months since diagnosis) ITP.

Randomised, placebo-controlled studies
A total of 150 patients with persistent or chronic ITP, who had an insufficient response to previous treatment (which included corticosteroids, immunoglobulins, splenectomy, and/or a thrombopoietin receptor agonists) were enrolled in two identical, double-blind, placebo-controlled studies that were conducted in different countries.

For each study, patients were randomised 2:1 to fostamatinib or placebo for 24 weeks; randomisation was stratified with respect to prior splenectomy and severity of thrombocytopenia. Stable concurrent ITP therapy (glucocorticoids [less than 20 mg prednisone equivalent per day], azathioprine, or danazol) was allowed, and rescue therapy was permitted, if needed. All patients initially received study drug at 100 mg twice daily (or matching placebo). Based on platelet count and tolerability, dose escalation to 150 mg twice daily (or matching placebo) was undertaken in 86% of patients at Week 4 or later.

Patients enrolled in the placebo-controlled studies had a median age of 54 years old (range: 20 to 88 years; median age in C788-047 was 57.0 and in C788-048 was 49.5 years), and the majority were female (61%) and were white (93%). Prior ITP treatments were varied (median of 3, range of 1-14), with the most common including corticosteroids (94%), immunoglobulins (53%), and thrombopoietin receptor agonists (TPO-RA) (48%). Most patients had chronic ITP (93%), with a median time since ITP diagnosis of 8.5 years, and 35% had undergone splenectomy. At baseline, the median platelet count was 16,000/µL (with almost half [45%] less than 15,000/µL) and 47% were on stable ITP therapy. Of the 102 patients with ITP who received fostamatinib, 28 (27%) were 65 years of age and older while 11 (11%) were 75 years of age and older.

In Study C788-047, 76 patients were randomised; 51 to the fostamatinib group and 25 to the placebo group. In Study C788-048, 74 patients were randomised; 50 to the fostamatinib group and 24 to the placebo group. The efficacy of fostamatinib was based on the primary endpoint of stable platelet response (at least 50,000/µL on at least 4 of the 6 visits between Weeks 14 to 24). Study outcomes for C788-047 and C788-048 are shown in table 4.

Table 4: Study outcomes from placebo-controlled clinical studies

Study Outcomes	Statistical Parameters	Study C788-047		Study C788-048		Pooled studies		Refractory population[6]	
		Fosta (N=51)	PBO (N=25)	Fosta (N=50)	PBO (N=24)	Fosta (N=101)	PBO (N=49)	Fosta (N= 72)	PBO (N=33)
Stable platelet response[1,2]	n (%)	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	CI 95%	(5.7, 25.7)	(0, 0)	(7.4, 28.7)	(0, 12.2)	(9.5, 24.1)	(0, 6.0)	(5.9, 21.9)	(0.0, 0.0)
	p-value	$p^3 = 0.0471$		NS		$p^3=0.0071$		$P^3=0.0287$	
Eligible for C788-049[4] at Week 12[5]	n (%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Completed study (Week 24)	n (%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

[1] Includes all patients with platelet counts and excludes patients whose platelet counts were measured following rescue therapy after Week 10.
[2] Stable platelet response was prospectively defined as a platelet count of at least 50,000/μL on at least 4 of the 6 visits between Weeks 14 and 24.
[3] p-value from Fisher Exact test
[4] C788-049: open label extension study
[5] Patients who did not respond to treatment after 12 weeks were eligible to enrol in open-label extension study.
[6] Refractory patient population defined as the subgroup of patients who had received three or more prior other ITP therapies
Fosta = fostamatinib; PBO = placebo; NS = Did not demonstrate a statistically significant difference between treatment arms

An initial therapeutic response (platelet count ≥ 50,000/μL) was observed within 6 weeks for most responders (11 of 17 responders) and within 12 weeks for all stable responders.

Among patients who were stable responders, the median platelet count increased to 95,000/μL across post-baseline visits with a maximum of 150,000/μL. Rescue medication was required by 30% and 45% of patients receiving fostamatinib or placebo, respectively.

During the placebo-controlled studies, the incidence of bleeding occurred in 29% and 37% of patients in the fostamatinib and placebo arms, respectively. The incidence of moderate or severe bleeding-related adverse events (AEs) (16.3% vs. 9.9%) and serious adverse events (SAEs) (10.2% vs 5.0%) was about twice as high in the placebo group compared with the fostamatinib group. Only one subject treated with fostamatinib experienced a severe bleeding-related event (contusion), while three subjects treated with placebo experienced severe events (gastrointestinal haemorrhage, menorrhagia and petechiae). In sum, there were trends for reduced bleeding-related AEs with fostamatinib compared to placebo; differences between the groups were not statistically significant.

Subset analyses
Platelet count responses for patients treated with TAVLESSE were further analysed as shown in table 5. Results are shown for both the pooled population (from Studies C788-047 and C788-048) and a refractory patient population defined as the subgroup of patients who had received three or more prior other ITP therapies. For all platelet count parameters, the results for the pooled population are comparable to the refractory patient population.

Table 5: Summary of platelet count parameters by subgroup – pooled patient population (C788-047 and C788-048) and refractory patient population

Parameters	Pooled Population Fostamatinib N=101	Refractory Patient Population Fostamatinib N=72
Subject With Platelet Response (≥50000/μL) at Week 12, n (%)		
Yes	23 (22.8%)	14 (19.4%)
No	78 (77.2%)	58 (80.6%)
Change From Baseline in Platelet Count (/μL) at Week 12		
Median	4000	3000
Range	(-15000, 220000)	(-5000, 159000)

Median Platelet Count (/μL) Over Time		
Median	22000	16750
Range	(1000, 254500)	(1000, 105500)

Extension Study
The C788-049 trial is an open label extension study. Patients from C788-047 and C788-048 who completed 24 weeks of treatment, or who did not respond to treatment after 12 weeks, were eligible to enrol in this study. Patients remained blinded to their treatment assignment from the previous study (fostamatinib or placebo), so their starting dose in this study was based on their final platelet count.

For the C788-049 trial, 123 patients were enrolled, 44 patients previously randomised to placebo and 79 patients previously randomised to fostamatinib.

Placebo Crossover: In a prospectively defined analysis, the 44 subjects treated with placebo in the prior study were evaluated for stable response for fostamatinib (from the first 24 weeks of the study) with their placebo data as the comparator for this objective measure. Ten of these subjects (22.7%) (including a single subject who was classified as a placebo responder in the prior study) met the criteria for stable response. Thus, the difference in response from fostamatinib compared with placebo was 20.5% (95% CI = 8.5-32.4).

Extension: Among the patients who achieved stable response in C788-047, C788-048 and C788-049 trials, 18 subjects maintained the platelet count of at least 50,000/μL for 12 months or longer.

Paediatric population

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

5.2. Pharmacokinetic properties

Absorption

Following oral administration, the prodrug fostamatinib is rapidly converted to its active metabolite R406, presumably via enzymes in the gut.

After oral administration of fostamatinib, the mean absolute bioavailability of R406 was 55% with high variability (range 30 – 85 %). The median T_{max} of R406 is approximately 1.5 hours (range: 1 to 4 hours). Negligible levels of fostamatinib were found in plasma.

After a single 150 mg oral dose of fostamatinib, mean (± standard deviation [SD]) exposure estimates of R406 are 550 (± 270) ng/mL for C_{max} and 7080 (± 2670) ng/mL for AUC. R406 exposure is approximately dose proportional up to 200 mg twice daily (1.3 times the 150 mg dose). R406 accumulates approximately 2- to 3-fold upon twice daily dosing at 100–160 mg (0.67 to 1.06 times the 150 mg dose).

Distribution

Fostamatinib is highly bound to plasma proteins (98.3% in human plasma) and distributes reversibly into blood cells. The mean (± SD) volume of distribution at steady-state of R406 is 256 (± 92) L.

Metabolism

Fostamatinib is metabolised in the gut by alkaline phosphatase to the major active metabolite, R406. R406 is extensively metabolised, primarily through pathways of CYP450-mediated oxidation (by CYP3A4) and glucuronidation (by UDP glucuronosyltransferase [UGT]1A9). R406 is the

predominant moiety in the systemic circulation, and there was minimal exposure to any R406 metabolites.

Elimination/Excretion

In humans, the mean (± SD) terminal half-life of R406 is approximately 15 (± 4.3) hours. Approximately 20% of the administered radioactivity was recovered in the urine, primarily in the form of an N-glucuronide of R406. Renal elimination of parent drug was low. The remaining radioactivity (~80%) was recovered in the faeces, mainly represented by 2 major metabolites of R406.

Linearity/non-linearity

R406 pharmacokinetics is linear and exposure is approximately dose-proportional up to 200 mg twice daily (1.3 times the 150 mg dose). R406 accumulates approximately 2- to 3-fold upon twice daily dosing at 100-160 mg (0.67 to 1.06 times the 150 mg dose).

Food interaction

Administration of fostamatinib with a high-calorie, high-fat meal (deriving approximately 150, 250, and 500–600 calories from protein, carbohydrate, and fat, respectively) increased R406 AUC by 23% and C_{max} by 15%, indicating fostamatinib can be administered with or without food.

Special populations

Population pharmacokinetics analyses indicate fostamatinib is not altered based on age, sex, race/ethnicity.

The pharmacokinetics of fostamatinib is not altered in subjects with renal impairment (creatinine clearance [CLcr] = 30 to < 50 mL/min, estimated by Cockcroft Gault equation and end stage renal disease requiring dialysis), or hepatic impairment (Child-Pugh Class A, B and C).

5.3. Preclinical safety data

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

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

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

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

the MRHD. A slight decrease in pregnancy rates and an increase in post-implantation loss were seen at 25 mg/kg/day. This dose would yield an AUC of R406 2.6 times that of the MRHD.

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

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

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

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

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Tablet core
Mannitol
Sodium hydrogen carbonate
Sodium starch glycolate, (type A)
Povidone (K30)
Magnesium stearate

Film-coating
Poly(vinyl alcohol)
Titanium dioxide
Macrogol (3350)
Talc
Iron oxide yellow
Iron oxide red

6.2. Incompatibilities

Not applicable.

6.3. Shelf life

5 years

6.4. Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

6.5. Nature and contents of container

White high density polyethylene (HDPE) bottle with an aluminium foil tamper evident seal and a white polypropylene (PP) child-resistant cap, together with two white opaque HDPE desiccant canisters containing silica gel.

Pack sizes of 30 and 60 film-coated tablets. Not all pack sizes may be marketed.

6.6. Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spain

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
EU/1/19/1405/001

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
EU/1/19/1405/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 09 january 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona – Spain

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (See Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
fostamatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 126.2 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 100 mg of fostamatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use
Do not remove desiccants.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spain

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1405/001 (100 mg film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

TAVLESSE 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
fostamatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 126.2 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 100 mg of fostamatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use
Do not remove desiccants.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spain

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1405/001 (100 mg film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING CARTON

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
fostamatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 189.3 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 150 mg of fostamatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use
Do not remove desiccants.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spain

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1405/002 (150 mg film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

TAVLESSE 150 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC
SN
NN

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
fostamatinib

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each film-coated tablet contains 189.3 mg of fostamatinib disodium hexahydrate equivalent to 150 mg of fostamatinib.

3. LIST OF EXCIPIENTS

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

60 film-coated tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use
Do not remove desiccants.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spain

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/19/1405/002 (150 mg film-coated tablets)

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
fostamatinib disodium hexahydrate

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What TAVLESSE is and what it is used for
2. What you need to know before you take TAVLESSE
3. How to take TAVLESSE
4. Possible side effects
5. How to store TAVLESSE
6. Contents of the pack and other information

1. What TAVLESSE is and what it is used for

What TAVLESSE is
TAVLESSE contains the active substance fostamatinib. It specifically targets an enzyme called spleen tyrosine kinase, that plays an important part in the destruction of platelets. In this way TAVLESSE limits platelet destruction by the immune system and increases platelet count in the body. This helps reduce the risk of severe bleeding.

What TAVLESSE is used for
TAVLESSE is used to treat adults with low platelet counts due to chronic immune thrombocytopenia (ITP) when an earlier treatment for ITP has not worked well enough. ITP is an autoimmune disease, in which the body's own immune system attacks and destroys platelets in the blood. Platelets are needed to help create clots and stop bleeding.

2. What you need to know before you take TAVLESSE

Do not take TAVLESSE
- if you are allergic to fostamatinib or any of the other ingredients in this medicine (listed in section 6).
- if you are pregnant.

Warnings and precautions
Talk to your doctor or pharmacist before taking TAVLESSE, about all of your medical conditions, particularly if you:
- have high blood pressure,
- have liver problems,
- are pregnant or plan to become pregnant,
- are breastfeeding or plan to breastfeed.

Tell your doctor, pharmacist or nurse immediately if you get any of the following symptoms while you are taking this medicine:

- if you have high blood pressure (hypertension). New or worsening high blood pressure is common in people treated with TAVLESSE and can be severe. Your doctor will check your blood pressure regularly during treatment with this medicine. If needed, your doctor may start you on blood pressure medicine or change your current medicine to treat your blood pressure. Tell your doctor or pharmacist if you get headaches, confusion, dizziness, chest pain or shortness of breath.
- if your skin and eyes appear yellowish (jaundice) or if you get abdominal pain and swelling, swelling in your legs and ankles, itchy skin, abnormal dark urine, pale stool colour or bloody or tar-coloured stool, chronic fatigue, feeling or being sick in the stomach, and loss of appetite. Changes in liver function blood tests are common with this medicine. These may be symptoms of liver problems. Liver problems may occur and can be severe. Your doctor will regularly carry out blood tests to check how well your liver is working during treatment with this medicine.
- if you get diarrhoea. This is common in people treated with this medicine and can be severe. Tell your doctor or pharmacist if you get diarrhoea during treatment with this medicine. Your doctor may recommend changes in your diet, drinking more water, or give an antidiarrhoeal medicine to limit your symptoms.
- if you get a high fever (a sign of serious infection), chills, feel sick, or have a general feeling of being unwell. Your doctor will regularly do blood tests to check your white blood cell counts, and you may be told about a decrease in your white blood cell counts (neutropenia). Decreases in your white blood cell count are common with this medicine and can be severe. This may increase your risk of infection, including serious infections.

Children and adolescents
TAVLESSE should not be used in patients less than 18 years of age. This medicine has not been studied in this age group.

Other medicines and TAVLESSE
Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Taking TAVLESSE with certain other medicines may affect how the other medicines work and other medicines may affect how TAVLESSE works.
In particular, tell your doctor if you are taking anything in this list:

- Ketoconazole, this medicine is typically used to treat fungal infections.
- Rifampicin, this medicine is typically used to treated bacterial infections.
- Simvastatin and rosuvastatin, these medicines are typically used to treat high cholesterol.
- Digoxin, this medicine is typically used to treat various heart conditions such as atrial fibrillation, atrial flutter and heart failure.
- Midazolam, this medicine is typically used for sedation or to treat anxiety.
- Anticoagulants, this medicine is typically used to prevent blood clotting.
- Nelfinavir, this medicine is typically used to treat HIV infection.
- Verapamil, this medicine it typically used to treat various heart conditions such as high blood pressure.
- Ranitidine, this medicine is typically used to treat heart burn.
- Ethinylestradiol, this medicine is typically used for birth control.
- Pioglitazone, this medicine is typically used to treat type 2 diabetes.

Pregnancy, breast-feeding and fertility

Pregnancy
TAVLESSE should not be used during pregnancy. It can cause harm or birth defects to your unborn baby.

If you are pregnant, if think you may be pregnant or if you are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

If you are a woman who could become pregnant, you must use reliable contraception while you are taking TAVLESSE, and you must continue to use reliable contraception for at least 1 month after taking your last dose.

Contact your doctor straight away if you become pregnant while taking this medicine.

Breast-feeding
TAVLESSE is not recommended while breast-feeding. You should not breastfeed during treatment with TAVLESSE and for at least 1 month after your last dose.

If you are breast-feeding, or are planning to breast-feed, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Fertility
TAVLESSE may affect the ability of a woman to get pregnant and have a child. Talk to your doctor if this is a concern for you. There is no impact on males.

TAVLESSE contains sodium

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets contains 23 mg sodium (main component of cooking/table salt) per tablet. This is equivalent to 1.2% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets contains 34 mg sodium (main component of cooking/table salt) per tablet. This is equivalent to 1.7% of the recommended maximum daily dietary intake of sodium for an adult.

3. How to take TAVLESSE

How much to take
Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

Before starting treatment, your doctor will measure your platelet count.

The recommended dose of TAVLESSE is 100 mg twice daily (one tablet of 100 mg).

However, your doctor will check your platelet counts during your treatment with TAVLESSE and may change your dose as needed.

After starting treatment with TAVLESSE, the dose can be increased to 150 mg twice daily (one tablet of 150 mg) based on platelet count and tolerability. A daily dose of 300 mg (two tablets of 150 mg) daily must not be exceeded.

If you do not respond to treatment with fostamatinib, your doctor will stop treatment

If you have liver problems or high blood pressure, your doctor may start you on a lower dose.
If you get serious side effects (such as high blood pressure, liver problems, diarrhoea or a decrease in white blood cell counts), your doctor may lower your dose or stop your treatment temporarily or permanently.

How to take TAVLESSE
Swallow the tablets whole with water.

TAVLESSE can be taken with food or between meals.

In case of stomach upset, take the tablets with food.

If you are sick
If you are sick at any time after taking TAVLESSE, do not take an additional tablet. Take your next dose at its regularly scheduled time.

If you take more TAVLESSE than you should
If you take too much TAVLESSE, call your doctor or pharmacist right away or go to the nearest hospital emergency room.

If you forget to take TAVLESSE
Do not take a double dose to make up for a forgotten tablet. Take your next dose at its regularly scheduled time.

If you stop taking TAVLESSE
It is important to take TAVLESSE for as long as your doctor prescribes it. Do not stop taking this medicine unless your doctor tells you to.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Serious side effects
TAVLESSE may cause serious side effects. Tell your doctor immediately if you have any of the following serious side effects, either for the first time or if they get worse (see also section 2):
- high fever. Fever has been associated with low levels of white blood cells (febrile neutropenia) or infection
- diarrhoea
- infection and inflammation of the lungs (pneumonia). Symptoms include feeling short of breath, chest pain and producing discoloured mucus
- jaundice, abdominal pain and swelling, swelling in your legs and ankles, itchy skin, abnormal dark urine, pale stool colour or bloody or tar-coloured stool, chronic fatigue, feeling or being sick in the stomach, loss of appetite. These may be symptoms of liver problems.
- severe increase of blood pressure that can lead to a stroke (hypertensive crisis). Symptoms are headache, confusion, dizziness.

Other side effects
Besides the serious side effects mentioned above, you may also get other side effects.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- gastrointestinal disorders such as diarrhoea, feeling or being sick in the stomach, and frequent bowel movement
- high blood pressure
- abnormal blood test results showing how your liver is working
- dizziness

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- low white blood cell count or neutropenia
- stomach pain
- chest pain
- tiredness (fatigue)
- flu-like symptoms
- infections of the nose and throat, such as sore throat and the common cold
- infection of the windpipe, such as bronchitis

- taste changes
- rash
- headache

Reporting of side effects
If any of the side effects gets serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or your pharmacist. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store TAVLESSE

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions. Store in the original package to protect from moisture. Keep the bottle tightly closed.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the bottle after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What TAVLESSE contains
- The active substance is fostamatinib disodium hexahydrate.
  TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
  TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
- The other ingredients are:
  - Mannitol, sodium hydrogen carbonate, sodium starch glycolate (type A), povidone (K30), magnesium stearate
  - Film-coating: poly(vinyl alcohol), titanium dioxide, macrogol (3350), talc, iron oxide yellow, iron oxide red

What TAVLESSE looks like and contents of the pack

TAVLESSE 100 mg film-coated tablets
The tablet is round, curved on both sides with a dark orange film coat. The commercial tablets are debossed with “R” on one side and “100” on the reverse side.
Available in bottle of 30 and 60 film-coated tablets. Each bottle has 2 desiccants.
Not all pack sizes may be marketed.

TAVLESSE 150 mg film-coated tablets
The tablet is oval, curved on both sides, with a light orange film coat. The commercial tablets are debossed with “R” on one side and “150” on the reverse side.
Available in bottle of 30 and 60 film-coated tablets. Each bottle has 2 desiccants.
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer
Instituto Grifols, S.A.
Can Guasc, 2 - Parets del Vallès
08150 Barcelona - Spain

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

AT/BE/BG/CY/EE/EL/ES/HR/HU/IE/LV/ LT/LU/MT/NL/RO/SI/SK/UK(NI)
Instituto Grifols, S.A.
Tel: +34 93 571 01 00

CZ
Grifols S.R.O.
Tel: +4202 2223 1415

DE
Grifols Deutschland GmbH
Tel: +49 69 660 593 100

DK/FI/IS/NO/SE
Grifols Nordic AB
Tel: +46 8 441 89 50

FR
Grifols France
Tél: +33 (0)1 53 53 08 70

IT
Grifols Italia S.p.A.
Tel: +39 050 8755 113

PL
Grifols Polska Sp. z o. o.
Tel: +48 22 378 85 60

PT
Grifols Portugal, Lda.
Tel: +351 219 255 200

This leaflet was last revised in <{MM/YYYY}><{month YYYY}>.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: https://www.ema.europa.eu/en

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤及び同種同効品の一覧を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1　　同種同効品一覧表

販売名	タバリス錠 100 mg タバリス錠 150 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	ロミプレート皮下注 250 μg 調製用	レボレード錠 12.5 mg レボレード錠 25 mg	プレドニン錠 5 mg
一般名	ホスタマチニブナトリウム水和物	リツキシマブ（遺伝子組換え）	ロミプロスチム	エルトロンボパグオラミン	プレドニゾロン
会社名	キッセイ薬品工業株式会社	全薬工業株式会社	協和キリン株式会社	ノバルティスファーマ株式会社	シオノギファーマ株式会社
効能又は効果	慢性特発性血小板減少性紫斑病	○CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫 ○CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 ○免疫抑制状態下の CD20 陽性の B 細胞性リンパ増殖性疾患 ○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎 ○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合） ○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ○全身性強皮症 ○難治性の尋常性	○慢性特発性血小板減少性紫斑病 ○既存治療で効果不十分な再生不良性貧血	1. 慢性特発性血小板減少性紫斑病 2. 再生不良性貧血	○内科・小児科領域 (1) 内分泌疾患：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症 (2) リウマチ疾患：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛 (3) 膠原病：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症 (4) 川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合） (5) 腎疾患：ネフローゼ及びネフローゼ症候群 (6) 心疾患：うっ血性心不全 (7) アレルギー性疾患：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病 (8) 重症感染症：重症感染症（化学療法と併用する） (9) 血液疾患：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因 (10) 消化器疾患：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎 (11) 重症消耗性疾患：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルー

販売名	タバリス錠 100 mg タバリス錠 150 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	ロミプレート皮下注 250 μg 調製用	レボレード錠 12.5 mg レボレード錠 25 mg	プレドニン錠 5 mg
		天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防 ○下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植 ○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与			を含む） (12) 肝疾患：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの） (13) 肺疾患：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む） (14) 結核性疾患（抗結核剤と併用する）肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心のう炎 (15) 神経疾患：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー (16) 悪性腫瘍：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移 (17) その他の内科的疾患：特発性低血糖症、原因不明の発熱 ○外科領域 副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む） ○整形外科領域 強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎） ○産婦人科領域 卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害 ○泌尿器科領域 前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結 ○皮膚科領域 △印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること △湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭

販売名	タバリス錠 100 mg タバリス錠 150 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg	ロミプレート皮下注 250 μg 調製用	レボレード錠 12.5 mg レボレード錠 25 mg	プレドニン錠 5 mg
					及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ ○眼科領域 内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症 ○耳鼻咽喉科領域 急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎
添付文書改訂日	—	2022 年 6 月	2020 年 8 月	2021 年 10 月	2022 年 7 月

注）最新の添付文書を参照すること。

**2022年６月改訂（第７版、効能変更、用法及び用量変更）
*2021年12月改訂（第６版、効能変更、用法及び用量変更）

日本標準商品分類番号
874291

貯法：凍結を避け冷所（2～8℃）に保存
有効期間：36箇月

抗CD20モノクローナル抗体
リツキシマブ（遺伝子組換え）製剤
生物由来製品、処方箋医薬品注）

	100mg	500mg
承認番号	23000AMX00185	23000AMX00186
販売開始	2001年９月	

リツキサン®点滴静注100mg
リツキサン®点滴静注500mg
RITUXAN® Intravenous Infusion

注）注意―医師等の処方箋により使用すること

1．警告

**1.1 本剤の投与は、緊急時に十分に対応できる医療施設において、造血器腫瘍、自己免疫疾患、ネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、天疱瘡及び視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療、並びに腎移植あるいは肝移植に対して、十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される症例のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分に説明し、同意を得てから投与を開始すること。

1.2 本剤の投与開始後30分～2時間よりあらわれるinfusion reactionのうちアナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用（低酸素血症、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等）により、死亡に至った例が報告されている。これらの死亡例の多くは初回投与後24時間以内にみられている。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。本剤投与中はバイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察を行うとともに、投与後も患者の状態を十分観察すること。特に以下の患者については発現頻度が高く、かつ重篤化しやすいので注意すること。［7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2、11.1.1 参照］

・血液中に大量の腫瘍細胞がある（25,000/μL以上）など腫瘍量の多い患者
・脾腫を伴う患者
・心機能、肺機能障害を有する患者

*1.3 腫瘍量の急激な減少に伴い、腎不全、高カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、高リン血症等の腫瘍崩壊症候群（tumor lysis syndrome）があらわれ、本症候群に起因した急性腎障害による死亡例及び透析が必要となった患者が報告されている。血液中に大量の腫瘍細胞がある患者において、初回投与後12～24時間以内に高頻度に認められることから、急激に腫瘍量が減少した患者では、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分観察すること。また、本剤を再投与した時の初回投与後にも、これらの副作用があらわれるおそれがある。［8.2、11.1.2 参照］

1.4 B型肝炎ウイルスキャリアの患者で、本剤の治療期間中又は治療終了後に、劇症肝炎又は肝炎の増悪、肝不全による死亡例が報告されている。［8.3、9.1.3、11.1.3 参照］

1.5 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）等の皮膚粘膜症状があらわれ、死亡に至った例が報告されている。［11.1.5 参照］

1.6 間質性肺炎を合併する全身性強皮症患者で、本剤の投与後に間質性肺炎の増悪により死亡に至った例が報告されている。［2.2、9.1.9、11.1.9 参照］

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

〈効能共通〉

2.1 本剤の成分又はマウスタンパク質由来製品に対する重篤な過敏症又はアナフィラキシーの既往歴のある患者

〈全身性強皮症〉

2.2 重度の間質性肺炎を有する患者［症状が悪化するおそれがある］［1.6 参照］

3．組成・性状

3.1 組成

販売名			リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
容量（1バイアル中）			10mL	50mL
成分・含量	有効成分	リツキシマブ（遺伝子組換え）注）	100mg	500mg
	添加剤	ポリソルベート80	7mg	35mg
		塩化ナトリウム	90mg	450mg
		クエン酸ナトリウム水和物	71.4mg	357mg
		無水クエン酸	1.4mg	7mg
		pH調整剤	適量	適量

注）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。マスターセルバンク構築時にはウシの血清由来成分（ウシ胎児血清及びフェツイン）を使用している。また、製造工程において、培地成分としてウシの乳由来成分（D-ガラクトース）を使用している。

3.2 製剤の性状

販売名	リツキサン点滴静注100mg	リツキサン点滴静注500mg
性状	無色～淡黄色の澄明又はわずかに白濁した液	
pH	6.5±0.3	
浸透圧比	約1（生理食塩液に対して）	

**4．効能又は効果

○CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫
○CD20陽性の慢性リンパ性白血病
○免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患
○多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎
○難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）
○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○後天性血栓性血小板減少性紫斑病
○全身性強皮症
○難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡
○視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
○下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制
腎移植、肝移植
○インジウム（^{111}In）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液及びイットリウム（^{90}Y）イブリツモマブ　チウキセタン（遺伝子組換え）注射液投与の前投与

5．効能又は効果に関連する注意

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

5.1 本剤投与の適応となる造血器腫瘍の診断は、病理診断に十分な経験を持つ医師又は施設により行うこと。

5.2 免疫組織染色法又はフローサイトメトリー法等によりCD20抗原の検査を行い、陽性であることが確認されている患者のみに投与すること。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

5.3 初発例を含む疾患活動性が高い患者、既存治療で十分な効果が得られない患者等に対して本剤の投与を考慮すること。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

5.4 小児期に特発性ネフローゼ症候群を発症しステロイド感受性を示す患者で、既存治療（ステロイド、免疫抑制剤等）では寛解が維持できない患者に限ること。また、診療ガイドライン[1)]等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。なお、成人期に発症したネフローゼ症候群の患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.5 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合にのみ使用を考慮し、血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる患者に使用すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈後天性血栓性血小板減少性紫斑病〉

5.6 再発又は難治の場合にのみ使用を考慮すること。また、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈全身性強皮症〉

5.7「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

5.8 皮膚硬化以外の全身性強皮症に伴う病変に対する有効性及び安全性は十分に検討されていないため、これらの患者に投与する場合には、リスクとベネフィットを十分考慮すること。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊5.9 経口ステロイド剤等の既存治療で十分な効果が得られない又は再燃のため経口ステロイド剤の減量が困難な患者に対して本剤の投与を考慮すること。また、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与が適切と判断される患者に使用すること。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

＊＊5.10 本剤は、視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）[注)]の患者に使用すること。

注)「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」（日本神経学会）を参考にすること。

＊＊5.11 本剤は、抗アクアポリン4抗体陽性の患者に投与すること。

＊＊6. 用法及び用量

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、併用する抗悪性腫瘍剤の投与間隔に合わせて、1サイクルあたり1回投与する。維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。

〈慢性リンパ性白血病〉

他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として初回に1回量375mg/m^2、2回目以降は1回量500mg/m^{2}を、併用する抗悪性腫瘍剤の投与サイクルに合わせて、1サイクルあたり1回点滴静注する。最大投与回数は6回とする。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で点滴静注する。最大投与回数は8回とする。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。ただし、1回あたりの最大投与量は500mgまでとする。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量1,000mg/bodyを2週間間隔で2回点滴静注する。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回点滴静注する。その後、初回投与から6ヵ月毎に1回量1,000mg/body（固定用量）を2週間間隔で2回点滴静注する。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

通常、リツキシマブ（遺伝子組換え）として1回量375mg/m^{2}を点滴静注する。ただし、患者の状態により適宜減量する。

〈イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

通常、成人には、リツキシマブ（遺伝子組換え）として250mg/m^{2}を1回、点滴静注する。

〈効能共通〉

本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤投与の30分前に抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤等の前投与を行うこと。また、副腎皮質ホルモン剤と併用しない場合は、本剤の投与に際して、副腎皮質ホルモン剤の前投与を考慮すること。[1.2、7.8、11.1.1 参照]

7.2 注入速度に関連して血圧下降、気管支痙攣、血管浮腫等の症状が発現するので本剤の注入速度を守り、注入速度を上げる際は特に注意すること。症状が発現した場合は注入速度を緩めるかもしくは中止する。重篤な症状の場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行う。また、投与を再開する場合は症状が完全に消失した後、中止時点の半分以下の注入速度で投与を開始する。[1.2、11.1.1 参照]

＊＊7.3 注入速度は以下のとおりとする。ただし、患者の状態により注入開始速度は適宜減速すること。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・B細胞性非ホジキンリンパ腫	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	下記のいずれかに該当する場合は、当該注入速度を選択することができる。 ・初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 ・臨床的に重篤な心疾患がなく、初回投与時に発現した副作用が軽微であり、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μL未満である場合、90分間で投与（最初の30分で投与量の20%を投与し、その後60分で投与量の80%を投与）することができる。

効能又は効果	投与時期	注入速度
・慢性リンパ性白血病 ・免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患 ・多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・難治性のネフローゼ症候群（小児以外に用いる場合） ・慢性特発性血小板減少性紫斑病 ・後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ・全身性強皮症 ・難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡 ・イブリツモマブ　チウキセタンの前投与	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
・視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防	初回投与	最初の30分は50mg/時で開始し、患者の状態を十分観察しながら、その後30分毎に50mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始し、その後30分毎に100mg/時ずつ上げて、最大400mg/時まで上げることができる。 なお、初回投与から6ヵ月目以降の投与の場合、6ヵ月毎に1回目の投与は「初回投与」の注入速度に従って投与すること。
・難治性のネフローゼ症候群（小児に用いる場合）［17.1.5 参照］ ・ABO血液型不適合腎移植・肝移植	初回投与	最初の1時間は25mg/時とし、患者の状態を十分に観察しながら、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時までを目安とすること。
	2回目以降	初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて投与を開始できる。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、難治性のネフローゼ症候群、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊7.4 再投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られているため、本剤の再投与に関しては、実施の可否を慎重に検討すること。

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

7.5 維持療法に用いる場合は、臨床試験に組み入れられた患者の組織型等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考に本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。［17.1.2 参照］

7.6 中・高悪性度リンパ腫に対する本剤の維持療法の有効性及び安全性は確立していない。

7.7 他の抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、臨床試験において検討された本剤の投与間隔、投与時期等について、「17. 臨床成績」の項の内容を熟知し、国内外の最新のガイドライン等を参考にすること。［17.1.2 参照］

7.8 本剤投与時に頻発してあらわれるinfusion reactionを軽減させるために、本剤を90分間で投与するに際し、併用する化学療法に副腎皮質ホルモン剤が含まれる場合には、当該副腎皮質ホルモン剤の前投与を行うこと。［1.2、7.1、11.1.1 参照］

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

＊＊7.9 本剤の血中濃度低下により再発のおそれがあるため、投与間隔を遵守すること。

＊＊7.10 本剤による一定期間の治療の後、再発の頻度について検討し、再発の頻度の減少が認められない等、本剤のベネフィットが期待されないと考えられる患者では、本剤による治療の中止を検討すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

7.11 本剤の投与量及び投与回数は、患者の状態に応じ、適宜調節すること。投与時期については、下記を目安とする。

・ABO血液型不適合腎移植の場合は、原則、移植術2週間前及び1日前に2回点滴静注する。

・ABO血液型不適合肝移植の場合は、原則、移植術2週間以上前に1回点滴静注する。1回投与で抗体価又はB細胞数の減少が不十分な場合には、さらに1回追加投与する。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 Infusion reactionがあらわれることがあるので、バイタルサイン（血圧、脈拍、呼吸数等）のモニタリングや自他覚症状の観察など、患者の状態を十分に観察すること。［1.2、11.1.1 参照］

8.2 腫瘍崩壊症候群があらわれることがあるので、血清中電解質濃度及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。［1.3、11.1.2 参照］

8.3 本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。本剤投与に先立ってB型肝炎ウイルス感染の有無を確認し、本剤投与前に適切な処置を行うこと。［1.4、9.1.3、11.1.3 参照］

8.4 肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［11.1.4 参照］

8.5 血球減少があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は定期的に血液検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。［9.1.5、11.1.6 参照］

8.6 本剤の治療中より末梢血リンパ球の減少があらわれ、治療終了後も持続すること、また免疫グロブリンが減少した例が報告されていることなど、免疫抑制作用により細菌やウイルスによる感染症が生じる又は悪化する可能性がある。本剤によりニューモシスチス肺炎発現のおそれがあるので、適切な予防措置を考慮すること。［9.1.4、11.1.7 参照］

8.7 消化管穿孔・閉塞があらわれることがあるので、初期症状としての腹痛、腹部膨満感、下血、吐血、貧血等の観察を十分に行うこと。［11.1.12 参照］

8.8 現在までに、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はない。本剤は、マスターセルバンク構築時にカナダ、米国又はニュージーランド産ウシの血清由来成分を使用しているが、理論的なリスク評価を行い一定の安全性を確保する目安に達していることを確認している。しかしながら、TSEの潜在的伝播の危険性を完全に排除することはできないことから、疾病の治療上の必要性を十分検討の上、本剤を投与すること。なお、投与に先立ち、患者への有用性と安全性の説明も考慮すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

8.9 本剤により血小板数の過剰増加があらわれたとの報告があるため、血小板数を定期的に測定し、異常が認められた場合は本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。［15.1.2 参照］

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患〉

8.10 本剤を使用する際には、関連文献（「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ（遺伝子組換え）（免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患（成人））」等[2, 3]）を熟読すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

〈効能共通〉

9.1.1 心機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に心電図、心エコー等によるモニタリングを行うなど、患者の状態を十分に観察すること。投与中又は投与後に不整脈、狭心症等を悪化又は再発させるおそれがある。[11.1.10 参照]

9.1.2 肺浸潤、肺機能障害のある患者又はその既往歴のある患者

投与中又は投与直後に気管支痙攣や低酸素血症を伴う急性の呼吸器障害があらわれ、肺機能を悪化させるおそれがある。[1.2、11.1.1 参照]

9.1.3 肝炎ウイルスの感染又は既往を有する患者

本剤の治療期間中及び治療終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルスの再活性化の徴候や症状の発現に注意すること。B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者(HBs抗原陰性、かつHBc抗体又はHBs抗体陽性)で、本剤の投与により、B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎があらわれることがある。なお、HBs抗体陽性患者に本剤を投与した後、HBs抗体が陰性の急性B型肝炎を発症した例が報告されている。[1.4、8.3、11.1.3 参照]

9.1.4 感染症(敗血症、肺炎、ウイルス感染等)を合併している患者

免疫抑制作用により病態を悪化させるおそれがある。[8.6、11.1.7 参照]

9.1.5 重篤な骨髄機能低下のある患者あるいは腫瘍細胞の骨髄浸潤がある患者

好中球減少及び血小板減少を増悪させ重篤化させるおそれがある。[8.5、11.1.6 参照]

9.1.6 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.7 アレルギー素因のある患者

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.1.8 咽頭扁桃、口蓋扁桃部位に病巣のある患者

病巣腫脹による呼吸困難が発現した場合は、副腎皮質ホルモン剤を投与するなど、適切な処置を行うこと。本剤投与後、炎症反応に起因する病巣の一過性の腫脹がみられ、病巣腫脹により呼吸困難をきたしたという報告がある。

〈全身性強皮症〉

9.1.9 軽度及び中等度の間質性肺炎を合併する患者

間質性肺炎の増悪があらわれることがあるので、定期的に胸部CT検査や肺機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。[1.6 参照]

9.1.10 全身性強皮症に伴う肺高血圧症、腎クリーゼ等の重篤な合併症を有する患者

臨床試験では除外されている。[5.7、17.1.6 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ヒトIgGは胎盤関門を通過することが知られており、妊娠中に本剤を投与した患者の出生児において、末梢血リンパ球の減少が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤は母乳中に移行することが報告されている[4)]。

**9.7 小児等

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防、イブリツモマブ　チウキセタンの前投与〉

9.7.1 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈免疫抑制状態下のB細胞性リンパ増殖性疾患、ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

9.7.2 低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していない。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

9.7.3 低出生体重児、新生児、乳児及び3歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
生ワクチン 又は 弱毒生ワクチン	接種した生ワクチンの原病に基づく症状が発現した場合には適切な処置を行う。	Bリンパ球傷害作用により発病するおそれがある。
不活化ワクチン	ワクチンの効果を減弱させるおそれがある。	Bリンパ球傷害作用によりワクチンに対する免疫が得られないおそれがある。
免疫抑制作用を有する薬剤 免疫抑制剤 副腎皮質ホルモン剤等	発熱などの感染症(細菌及びウイルス等)に基づく症状が発現した場合は、適切な処置を行う。	過度の免疫抑制作用による感染症誘発の危険性がある。
降圧剤 [11.1.13 参照]	一過性の血圧下降があらわれることがある。	血圧下降を増強させるおそれがある。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 Infusion reaction(頻度不明)

本剤の投与中又は投与開始後24時間以内に多くあらわれるinfusion reaction(症状：発熱、悪寒、悪心、頭痛、疼痛、そう痒、発疹、咳、虚脱感、血管浮腫等)が、投与患者の約90%に報告されており、これらの症状は、通常軽微～中等度で、主に本剤の初回投与時にあらわれている。また、アナフィラキシー、肺障害、心障害等の重篤な副作用(低血圧、血管浮腫、低酸素血症、気管支痙攣、肺炎(間質性肺炎、アレルギー性肺炎等を含む)、閉塞性細気管支炎、肺浸潤、急性呼吸促迫症候群、心筋梗塞、心室細動、心原性ショック等)があらわれることがある。抗ヒスタミン剤、解熱鎮痛剤、副腎皮質ホルモン剤等の前投与を行った患者においても、重篤なinfusion reactionが発現したとの報告がある。異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(酸素吸入、昇圧剤、気管支拡張剤、副腎皮質ホルモン剤、解熱鎮痛剤、抗ヒスタミン剤の投与等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.2、7.1、7.2、7.8、8.1、9.1.2 参照]

11.1.2 腫瘍崩壊症候群(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちに投与を中止し、適切な処置(生理食塩液、高尿酸血症治療剤等の投与、透析等)を行うとともに、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。[1.3、8.2 参照]

11.1.3 B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎、肝炎の増悪(頻度不明)

B型肝炎ウイルスの再活性化による劇症肝炎又は肝炎の増悪による肝不全があらわれることがあり、死亡に至った症例が報告されている。異常が認められた場合には、直ちに抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。[1.4、8.3、9.1.3 参照]

11.1.4 肝機能障害、黄疸(頻度不明)

AST上昇(9.5%)、ALT上昇(9.8%)、Al-P上昇(3.8%)、総ビリルビン上昇(3.8%)等の肝機能検査値異常を伴う肝機能障害や黄疸があらわれることがある。[8.4 参照]

11.1.5 皮膚粘膜症状(頻度不明)

皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)、天疱瘡様症状、苔癬状皮膚炎、小水疱性皮膚炎等があらわれ、死亡に至った例が報告されている。[1.5 参照]

**11.1.6 血球減少

汎血球減少(頻度不明)、白血球減少(45.6%)、好中球減少(43.9%)、無顆粒球症(頻度不明)、血小板減少(13.6%)があらわれることがあり、重篤な血球減少も報告されている。好中球減少については、本剤の最終投与から4週間以上経過して発現する例が報告されている。[8.5、9.1.5 参照]

**11.1.7 感染症(43.4%)

細菌、真菌、あるいはウイルスによる重篤な感染症(敗血症、肺炎等)があらわれることがあるので、本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察すること。[8.6、9.1.4 参照]

11.1.8 進行性多巣性白質脳症(PML)(頻度不明)

本剤の治療期間中及び治療終了後は患者の状態を十分に観察し、意識障害、認知障害、麻痺症状(片麻痺、四肢麻痺)、言語障害等の症状があらわれた場合は、MRIによる画像診断及び脳脊髄液検査を行うとともに、投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.9 間質性肺炎(頻度不明)

**11.1.10 心障害(11.5%)

心室性あるいは心房性の不整脈、狭心症、心筋梗塞が報告されている。[9.1.1 参照]

**11.1.11 腎障害(頻度不明)

血清クレアチニン上昇(1.0%)、BUN上昇(2.6%)等の腎障害があらわれることがあり、透析を必要とする腎障害が報告されている。尿量減少、血清クレアチニンやBUNの上昇が認められた場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.12 消化管穿孔・閉塞(頻度不明)

異常が認められた場合は、直ちにX線、CT検査等を実施して出血部位、穿孔・閉塞所見の有無を確認し、適切な処置を行うこと。[8.7 参照]

**11.1.13 血圧下降(6.4%)

一過性の血圧下降が発現することがある。[10.2 参照]

11.1.14 可逆性後白質脳症症候群等の脳神経症状(頻度不明)

可逆性後白質脳症症候群(症状：痙攣発作、頭痛、精神症状、視覚障害、高血圧等)があらわれることがある。また、本剤の治療終了後6ヵ月までの間に、失明、難聴等の視聴覚障害、感覚障害、顔面神経麻痺等の脳神経障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
**呼吸器	咽喉頭炎(28.9%)、鼻炎(18.6%)、口腔咽頭不快感(11.9%)、咳	呼吸障害、喘鳴、鼻出血	
**循環器	血圧上昇(13.6%)、頻脈、潮紅	動悸、血管拡張、徐脈、末梢性虚血	
**消化器	悪心・嘔吐(17.7%)、口内炎、腹痛、食欲不振、下痢	口内乾燥、便秘、しぶり腹	
**過敏症	発熱(35.3%)、そう痒(15.8%)、悪寒(15.5%)、発疹(15.5%)、ほてり(11.2%)	関節痛、蕁麻疹、筋肉痛、インフルエンザ様症候群	血清病
**全身状態	疼痛(29.6%)、倦怠感(18.1%)、虚脱感(17.4%)、頭痛(15.8%)、多汗、浮腫	胸痛、体重増加、無力症	
精神神経系	異常感覚	しびれ感、眩暈、不眠症	
**血液・凝固	貧血(20.3%)	好酸球増多	フィブリン分解産物[FDP、Dダイマー]増加、血小板増加
腎臓	電解質異常	BUN上昇、クレアチニン上昇	
**肝臓	ALT上昇、AST上昇	Al-P上昇、総ビリルビン上昇	
**その他	CRP上昇(17.6%)、LDH上昇(10.6%)	総蛋白減少、帯状疱疹、結膜炎、尿酸値上昇、皮脂欠乏性湿疹、投与部位反応(疼痛、腫脹等)、アルブミン減少、しゃっくり、筋攣縮	

注)副作用の頻度は、B細胞性非ホジキンリンパ腫に対する国内臨床第Ⅱ相試験、慢性リンパ性白血病に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性のネフローゼ症候群に対する国内臨床第Ⅲ相試験、全身性強皮症に対する国内臨床第Ⅱ相試験、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡に対する国内臨床第Ⅱ相試験、視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防に対する国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験、ABO血液型不適合腎移植に対する一般臨床試験を基に集計した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 タンパク質溶液であるために、わずかに半透明の微粒子がみられることがあるが、これにより本剤の薬効は影響を受けない。なお、これ以外の外観上の異常を認めた場合には使用しないこと。

14.1.2 希釈液として生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液以外は使用しないこと。

14.1.3 抗体が凝集するおそれがあるので、希釈時及び希釈後に泡立つような激しい振動を加えないこと。

14.1.4 希釈後の液は速やかに使用すること。また、使用後の残液は、細菌汚染のおそれがあるので使用しないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

他剤との混注はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

〈効能共通〉

**15.1.1 本剤が投与された患者ではヒト抗キメラ抗体を生じることがあり、これらの患者に再投与された場合は、アレルギー、過敏反応等が発現するおそれがある。

臨床試験での本剤に対するヒト抗キメラ抗体の検出例数は以下のとおりであった。

(1) 日本人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績

国内臨床第Ⅰ相試験及び第Ⅱ相試験において測定された140例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[5-8]。

(2) 外国人のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者における成績(参考)

海外臨床試験において測定された356例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は4例に検出された[9]。

(3) 日本人のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者における成績

国内臨床第Ⅱ相試験において測定された7例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[10]。

(4) 日本人の難治性ネフローゼ症候群患者における成績

国内臨床試験において測定された54例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は7例に検出された[11]。

(5) 全身性強皮症患者における成績

国内臨床試験において測定された48例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は9例に検出された[12]。

(6) 難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は5例に検出された[13]。

(7) 日本人の視神経脊髄炎スペクトラム障害患者における成績

国内臨床試験において測定された19例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は1例に検出された[14]。

(8) ABO血液型不適合腎移植患者における成績

国内臨床試験において測定された20例中、本剤に対するヒト抗キメラ抗体は検出されなかった[15]。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

15.1.2 海外において、血小板数が増加し、血栓塞栓症が認められたとの報告がある[16]。[8.9 参照]

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.1.1 国内のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、375mg/m^{2}を週1回4週又は8週投与、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロン)との併用による寛解導入療法後に本剤維持療法、及び寛解導入療法の第2サイクル以降に90分間投与を実施した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[17]。

表16-1

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×4週	194.3 ±58.3	387.8 ±188.7	517 ±248	118237 ±53412

Mean±SD(n=8)

表16-2

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×8週	445.2 ±103.0	393.6 ±185.2	568 ±267	502147 ±174273

Mean±SD(n=15)

表16-3

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×20回	367.0 ±78.9	344 ±349	496 ±504	3370000 ±714000

Mean±SD(n=12)

表16-4

投与量 (mg/m^2)	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375 ×6回	294.0 ±41.4	270 ±46.1	389 ±66.6	548000 ±93900
375 ×8回	329.0 ±46.4	282 ±64.1	407 ±92.5	753000 ±119000

Mean±SD(6回：n=13、8回：n=8)

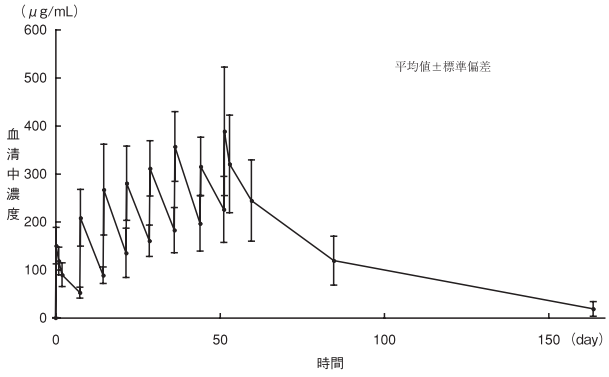


図16-1 週1回8回反復投与時の血清中濃度(n=15)

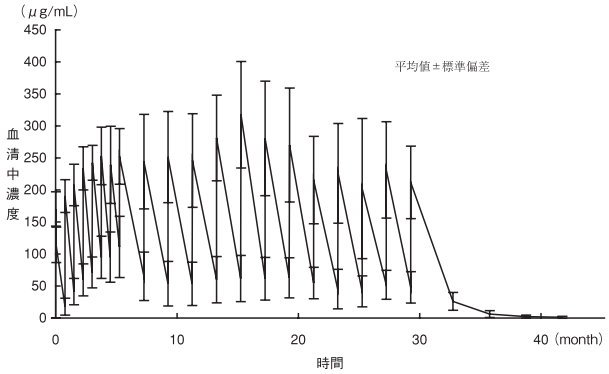


図16-2 CHOPレジメン併用後維持療法の血清中濃度(n=12)

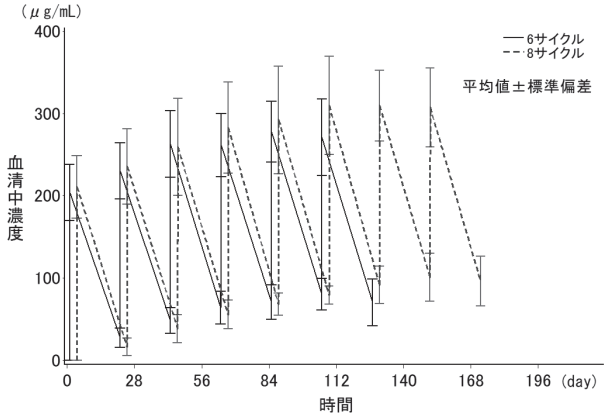


図16-3 第2サイクル以降に90分間投与を実施したCHOPレジメン併用寛解導入療法の血清中濃度(6サイクル：n=13、8サイクル：n=8)

〈慢性リンパ性白血病〉

16.1.2 国内の臨床試験において、未治療のCD20陽性の慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)との併用により、第1サイクルでは本剤375mg/m^2、第2サイクル以降は本剤500mg/m^{2}を、28日毎に6サイクル投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[18]。

表16-5

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2×1回 500mg/m^2×5回	351 ±36.3	242 ±237	349 ±342	804000 ±155000

Mean±SD(n=5)

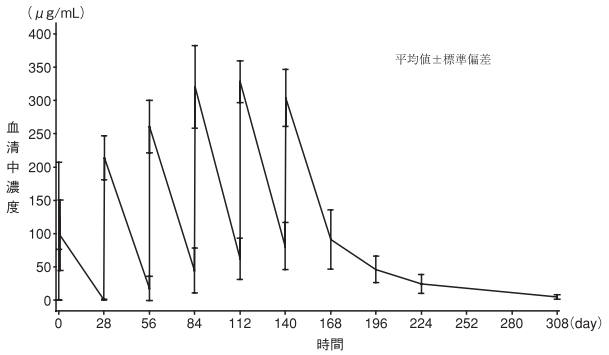


図16-4 FCレジメンと併用投与時の血清中濃度(n=5)

〈難治性のネフローゼ症候群〉

16.1.3 国内の臨床試験において、18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤375mg/m^2(最大量500mg/回)を投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[19]。

表16-6

投与量	Cmax (μg/mL)	$T_{1/2}$ (hrs)	平均滞留時間(hrs)	AUC (μg・hr/mL)
375mg/m^2 (500mg/回) ×4週	421 ±84.7	234 ±86.7	337 ±125	366000 ±110000

Mean±SD(n=22)

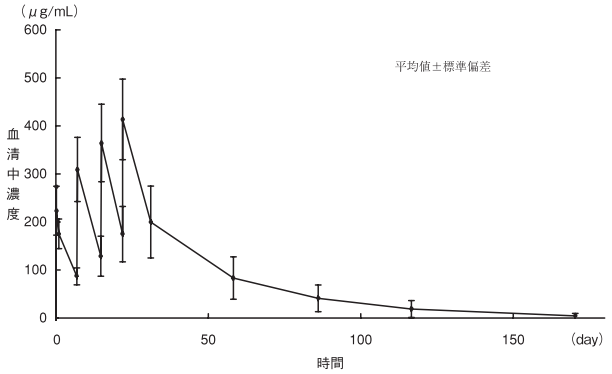


図16-5　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=23）

〈全身性強皮症〉

16.1.4 国内の全身性強皮症患者に、本剤375mg/m²を週1回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[20]。

表16-7

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注1)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×4週	485 ±268	515 ±140	789 ±284	338000 ±117000

注1）n=26　　Mean±SD（n=28）

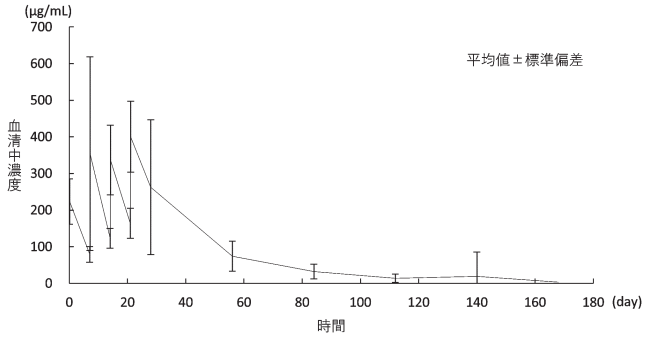


図16-6　週1回4回反復投与時の血清中濃度（n=28）

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊16.1.5 国内の臨床試験において、難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者に、本剤1,000mg/bodyを2週間間隔で2回投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[21]。

表16-8

投与量	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）注2)	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
1,000mg/body ×2回	433 ±79.5	535 ±255	566 ±310	283000 ±90200

注2）n=11　　Mean±SD（n=19）

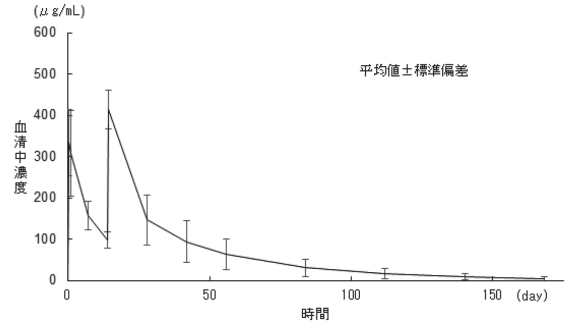


図16-7　2週間間隔2回反復投与時の血清中濃度（n=19）

〈ABO血液型不適合腎移植〉

16.1.6 国内のABO血液型不適合腎移植患者に、375mg/m²を移植術の14日前及び1日前に投与した時の薬物動態パラメーターは以下のとおりであった[22]。

表16-9

投与量（mg/m²）	Cmax（μg/mL）	$T_{1/2}$（hrs）	平均滞留時間（hrs）	AUC（μg・hr/mL）
375 ×2回	192.0 ±49.6	172 ±112	248 ±161	178000 ±38500

Mean±SD（n=15）

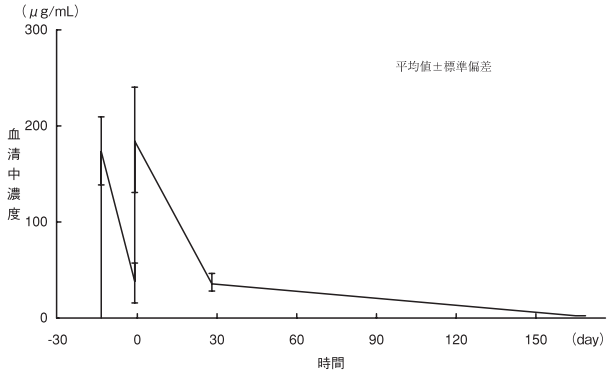


図16-8　移植術14日前及び1日前に投与した場合の血清中濃度（n=16）

16.3 分布

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

16.3.1 腫瘍への移行

海外のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫患者に、本剤100、250、500mg/m²注3)を単回点滴静注後、2週目に腫瘍組織を採取し、本剤と結合した腫瘍細胞数を測定して全腫瘍細胞数に対する割合を算出した。その結果、腫瘍組織への移行は採取した7例中6例に認め、結合した割合は30～100%であった。なお、半減期の極めて短かった1例（$T_{1/2}$：21.2hrs）については、腫瘍組織中への移行を認めなかった[23]（外国人データ）。

注3）承認用量は375mg/m²である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈B細胞性非ホジキンリンパ腫〉

17.1.1 単剤治療

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験（IDEC-C2B8-2試験）

低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫に、本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で4回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[5、6]。

表17-1

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
低悪性度又はろ胞性リンパ腫	61	14	23	61% （47%、73%）	245日 （189日、337日）
マントル細胞リンパ腫	13	0	6	46% （19%、75%）	111日 （50日、146日）

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

PFS（progression-free survival：無増悪生存期間）

安全性評価症例90例中、副作用は97.8%に認められ、主な副作用は、発熱（66.7%）、悪寒（37.8%）、血圧上昇（28.9%）、そう痒（27.8%）、頻脈（25.6%）、頭痛（23.3%）、発疹（21.1%）、ほてり（17.8%）で、血液障害は以下のとおりであった[6]。

表17-2　主な血液障害

副作用名	発現頻度	最低値（/μL）中央値（範囲）	最低値までの期間 中央値（範囲）	回復までの期間 中央値（範囲）
白血球減少	55.6% （2,000/μL未満：15.6%）	2,510 （900～3,900）	12.5日 （1～266日）	13日 （3～125日）
好中球減少	55.6% （1,000/μL未満：20.0%）	1,370 （250～1,980）	29.5日 （1～266日）	14日 （3～154日）
血小板減少	15.6% （5万/μL未満：3.3%）	6.75万 （2万～9.9万）	2日 （0～201日）	5.5日 （2～42日）
ヘモグロビン減少	20.0%	9.95注1) （9.0～10.9）	20日 （1～178日）	7日 （2～63日）

注1）「ヘモグロビン減少」での単位は（g/dL）　　n=90

また、本剤が再投与された症例の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6、7]。

表17-3

	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
再投与症例注2)	13	0	5	38% （14%、68%）	152日 （124日、230日）

奏効率：部分寛解以上

注2）低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫

再投与が行われた16例で発現した主な副作用は、発熱(50.0%)、そう痒(43.8%)、血圧上昇(37.5%)、発疹(25.0%)、悪寒(12.5%)、頻脈(12.5%)であった。主な臨床検査値異常は白血球減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少6.3%)、好中球減少(68.8%、1,000/μL未満の好中球減少6.3%)であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-3試験)

中・高悪性度非ホジキンリンパ腫患者に本剤1回量375mg/m²を1週間間隔で8回投与した臨床第Ⅱ相試験の有効性及び安全性は以下のとおりであった[6]。

表17-4

組織型	適格症例	完全寛解	部分寛解	奏効率 95%信頼区間	PFS中央値 95%信頼区間
中・高悪性度リンパ腫注3)	57	7	14	37% (24%、51%)	54日 (35日、111日)

protocol compatible解析　　奏効率：部分寛解以上

注3)マントル細胞リンパ腫5例を含む。

安全性評価症例67例中、副作用は88.1%に認められ、主な副作用は、発熱(61.2%)、悪寒(29.9%)、ほてり(23.9%)、倦怠感(20.9%)、頭痛(17.9%)、疼痛(16.4%)、発汗(14.9%)、そう痒(13.4%)で、血液障害は以下のとおりであった[6]。

表17-5　主な血液障害

副作用名	発現頻度	発現までの期間 中央値(範囲)	回復までの期間 中央値(範囲)
白血球減少	37.3% (2,000/μL未満：7.5%)	35日 (2～148日)	6日 (1～77日)
好中球減少	32.8% (1,000/μL未満：16.4%)	39日 (2～148日)	5日 (1～35日)
血小板減少	3.0%	33日 (31～35日)	7日 (7～7日)

n=67

また、再投与症例(適格症例)2例中、1例で部分寛解を認めた。この2例のPFSは、68日及び109日であった[6]。

再投与が行われた3例で発現した副作用は、発熱1例、倦怠感1例、頭痛1例、疼痛1例、発赤1例であった。臨床検査値異常は白血球減少(2例、2,000/μL未満の白血球減少2例)、好中球減少(2例、1,000/μL未満の好中球減少2例)であった[6]。

17.1.2 他の抗悪性腫瘍剤との併用による寛解導入療法・維持療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-6試験)

未治療の低悪性度又はろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された62例であった[6]。[7.5、7.7 参照]

寛解導入療法終了時の全解析対象集団における奏効率(95%信頼区間)は95.2%(86.5%、99.0%)であった。本試験登録日からのPFSについて、全解析対象集団における4年PFS率(95%信頼区間)は69.8%(55.9%、80.0%)であった[6]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法の安全性評価症例62例中、副作用は98.4%に認められ、主な副作用は鼻咽頭炎等の感染症(48.4%)、悪心(46.8%)、倦怠感(43.5%)、食欲減退(40.3%)、口内炎(37.1%)、味覚異常(35.5%)、発熱(32.3%)、口腔咽頭不快感(27.4%)、嘔吐(25.8%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球数減少(100%、2,000/μL未満の白血球減少82.3%)、好中球数減少(95.2%、1,000/μL未満の好中球減少90.3%)であった。維持療法が実施された58例中、副作用は86.2%に認められ、主な副作用は、鼻咽頭炎等の感染症(69.0%)であった。主な臨床検査値異常は、白血球減少(63.8%、2,000/μL未満の白血球減少5.2%)、好中球減少(58.6%、1,000/μL未満の好中球減少17.2%)であった[6]。

(2) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-L7試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾロンの併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を4mg/mLとして投与し、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)及び臨床的に重篤な心疾患(Grade 3又は4の高血圧、心筋梗塞、急性冠動脈症候群又は心室性不整脈、及びNYHA分類グレードⅡ以上)が認められず、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤375mg/m²を全量として250mLに調製(希釈濃度は1～4mg/mL)して90分間で投与した。なお、本剤投与時は、R-CHOPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3以上のinfusion reactionの発現率は、0%(0/30例)であった。副次評価項目であるろ胞性リンパ腫患者及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫患者の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ100%(63.1%、100%)(8/8例)、91.7%(73.0%、99.0%)(22/24例)であった。

安全性評価症例32例中、副作用は90.6%に認められ、主な副作用は、高血圧(15.6%)、そう痒症(15.6%)であった。主な臨床検査値異常は、好中球数減少(78.1%、1,000/μL未満の好中球減少78.1%)、白血球数減少(68.8%、2,000/μL未満の白血球減少68.8%)、発熱性好中球減少症(15.6%)であった[6]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(PRIMA試験)

未治療のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)、R-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-FCMレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物及びミトキサントロン塩酸塩の併用)による寛解導入療法後、効果が認められた患者に本剤維持療法(375mg/m²を8週間隔で最大12回投与)又は無治療観察を実施した。全解析対象集団は1,193例であった[24]。[7.5、7.7 参照]

881例にR-CHOPレジメン、268例にR-CVPレジメン、44例にR-FCMレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率(95%信頼区間)は、それぞれ92.8%(90.9%、94.5%)、84.7%(79.8%、88.8%)、75.0%(59.7%、86.8%)であった。維持療法について、治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[24]。

表17-6　治験責任医師判定によるPFS(2009年1月14日データカットオフ)

	維持療法群 (n=505)	無治療観察群 (n=513)
中央値 (95%信頼区間)	NE (NE、NE)	NE (34.5ヵ月、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.50 (0.39、0.64)	
p値 (log-rank検定)	p<0.0001	

intent to treat解析

NE(not estimable：評価不能)

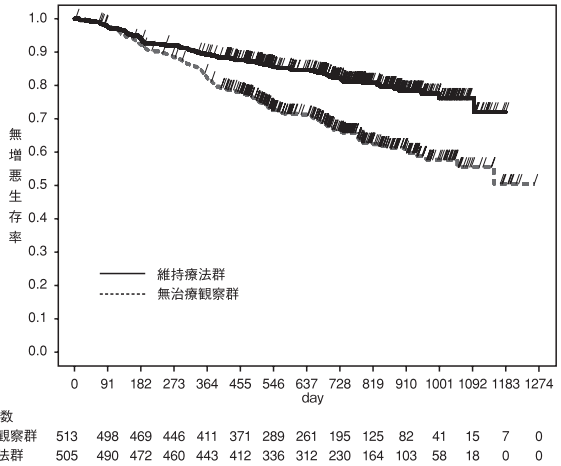


図17-1　PFSのKaplan-Meier曲線(2009年1月14日データカットオフ)

R-CHOPレジメン、R-CVPレジメン又はR-FCMレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例1,193例において、重篤な副作用は、R-CHOPレジメン(881例)で16.7%、R-CVPレジメン(268例)で14.9%、R-FCMレジメン(44例)で29.5%に認められ、主に発熱性好中球減少症(2.1%)、薬物過敏症(1.2%)、肺炎(1.2%)、発熱(0.9%)、好中球減少症(0.8%)、注入に伴う反応(0.6%)及び便秘(0.6%)であった[24]。

維持療法群の安全性評価症例501例において、重篤な副作用、Grade 3以上の副作用又は本剤との因果関係が否定できないGrade 2以上の感染症のいずれかが29.3%に認められ、主に気管支炎(5.2%)、好中球減少症(3.4%)、上気道感染(3.4%)、副鼻腔炎(2.2%)、白血球減少症(1.6%)、口腔ヘルペス(1.4%)、尿路感染(1.4%)、感染(1.2%)及び肺炎(1.2%)であった[24]。

(4) 海外臨床第Ⅲ相試験(EORTC20981試験)

再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫患者に、CHOPレジメン(シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CHOPレジメンによる寛解導入療法を実施した。全解析対象集団は465例であった[25]。[7.5、7.7 参照]

231例にCHOPレジメン、234例にR-CHOPレジメンが実施され、寛解導入療法終了時の奏効率は、それぞれ74.0%(95%信頼区間67.9%、79.6%)、87.2%(95%信頼区間82.2%、91.2%)であった。R-CHOPレジメンで奏効率が有意に高かった(p=0.0003、カイ二乗検定)[25]。

R-CHOPレジメンによる寛解導入療法時の安全性評価症例234例において、副作用は97.9%に認められた。CHOPレジメンと比較してR-CHOPレジメンで発現頻度が5%以上高かった副作用は、脱毛症(45.3%)、便秘(26.9%)、過敏症(17.5%)及び悪寒(7.7%)であった[25]。

維持療法又は無治療観察時の安全性評価症例332例において、副作用は維持療法群(166例)の73.5%で認められた。無治療観察群と比較し維持療法群で発現頻度が5%以上高かった副作用は、無力症(25.3%)、関節痛(9.0%)、咳嗽(7.8%)、口内炎(7.8%)及び上気道感染(6.0%)であった[25]。

(5) 海外臨床第Ⅲ相試験(RATE試験)

未治療の非ホジキンリンパ腫患者(ろ胞性リンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫)に、R-CHOPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ドキソルビシン塩酸塩、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)又はR-CVPレジメン(本剤、シクロホスファミド水和物、ビンクリスチン硫酸塩及びプレドニゾン(国内未承認)の併用)による寛解導入療法を実施した。第1サイクルは本剤の希釈濃度を1～4mg/mLとして投与し、第1サイクルにおいて、Grade 3以上のinfusion reaction(NCI-CTCAEによる)が認められず、初回投与時に、併用化学療法に含まれる以外の副腎皮質ホルモン剤を前投薬として用いていない場合で、かつ投与前の末梢血リンパ球数が5,000/μLを超えない場合は、第2サイクル以降に本剤(希釈濃度は1～4mg/mL)を90分間で投与した。なお、90分間投与時は、R-CHOPレジメン又はR-CVPレジメンに含まれる副腎皮質ホルモン剤の前投与を行った。主要評価項目である第2サイクルに本剤を90分間で投与した時のGrade 3又は4のinfusion reactionの発現率(95%信頼区間)は、1.1%(0.3%、2.8%)(4/363例)であった。

安全性評価症例425例中、副作用は51.8%に認められ、主な副作用は、疲労(12.0%)、悪心(9.9%)、悪寒(6.6%)、そう痒症(5.4%)であった[6)]。

〈慢性リンパ性白血病〉

17.1.3 他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

(1) 国内臨床第Ⅱ相試験(IDEC-C2B8-CL1試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は本試験に登録された7例であった。治験期間中の全奏効率(95%信頼区間)は71.4%(29.0%、96.3%)であった[26)]。

安全性評価症例7例において、副作用は全例に認められ、主な副作用は悪心(28.6%)、発熱(28.6%)、鼻咽頭炎(28.6%)、低血圧(28.6%)、低酸素症(28.6%)、斑状丘疹状皮疹(28.6%)であった。臨床検査値異常は白血球数減少(85.7%、2,000/μL未満の白血球減少85.7%)、好中球数減少(85.7%、1,000/μL未満の好中球減少85.7%)、血小板数減少(85.7%)、ヘモグロビン減少(71.4%)、赤血球数減少(42.9%)等であった[27)]。

(2) 海外臨床第Ⅲ相試験(CLL8試験)

未治療のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は810例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26、28)]。

表17-7　治験責任医師判定によるPFS(2007年7月4日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=407)	FCRレジメン群 (n=403)
中央値 (95%信頼区間)	981日 (835日、1,069日)	1,212日 (1,098日、NE)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.56 (0.43、0.72)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.016)	p<0.0001	

intent to treat解析
NE(not estimable：評価不能)

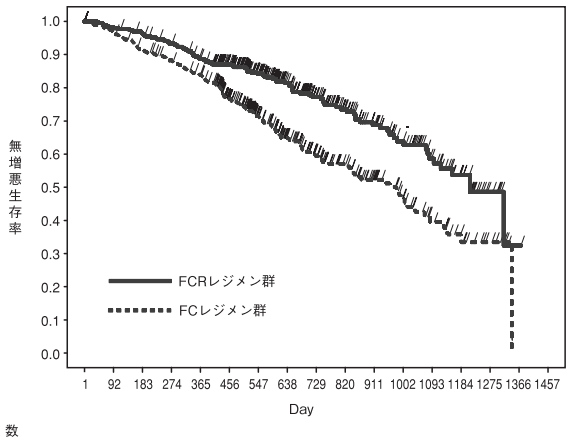


図17-2　PFSのKaplan-Meier曲線(2007年7月4日データカットオフ)

安全性評価症例800例において、Grade 3又は4の副作用はFCRレジメン群(402例)の70.9%に認められた。FCレジメン群(398例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が2%以上高かったGrade 3又は4の副作用は、好中球減少症(30.3%)、白血球減少症(23.1%)、発熱性好中球減少症(9.0%)であった[28)]。

(3) 海外臨床第Ⅲ相試験(REACH試験)

再発又は難治性のCD20陽性慢性リンパ性白血病患者に、FCレジメン(フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)又はFCRレジメン(本剤、フルダラビンリン酸エステル、シクロホスファミド水和物)を実施した。全解析対象集団は552例であった。主要評価項目である治験責任医師判定によるPFSの結果は以下のとおりであった[26、29)]。

表17-8　治験責任医師判定によるPFS(2008年7月23日データカットオフ)

	FCレジメン群 (n=276)	FCRレジメン群 (n=276)
中央値 (95%信頼区間)	627日 (550日、731日)	932日 (792日、1,161日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.65 (0.51、0.82)	
p値(log-rank検定) (有意水準両側0.045)	p=0.0002	

intent to treat解析

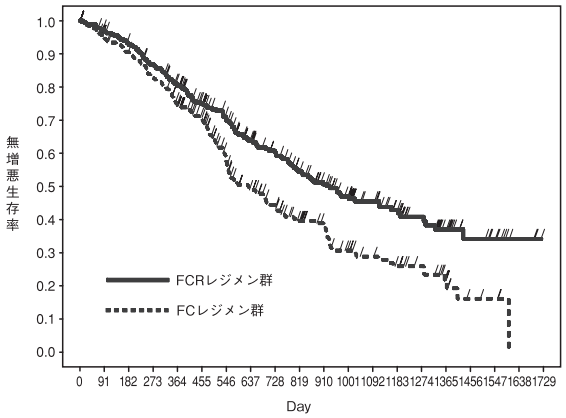


図17-3　PFSのKaplan-Meier曲線(2008年7月23日データカットオフ)

安全性評価症例546例において、副作用はFCRレジメン群(274例)の95.6%に認められた。FCレジメン群(272例)と比較してFCRレジメン群で発現頻度が3%以上高かった副作用は、悪心(38.7%)、発熱(20.1%)、悪寒(15.0%)、下痢(9.9%)、便秘(9.9%)、低血圧(7.3%)、食欲減退(7.3%)、そう痒症(5.8%)、蕁麻疹(4.4%)であった[29)]。

〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎〉

17.1.4 海外臨床第Ⅲ相試験

多発血管炎性肉芽腫症又は顕微鏡的多発血管炎の初発例又は再発例を対象として、「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]と本剤375mg/m²を1週間間隔で4回投与する併用療法」(リツキシマブ群)と「大量副腎皮質ホルモン剤[注4)]とシクロホスファミド水和物の併用療法」(シクロホスファミド群)との非劣性第Ⅲ相試験における有効性は以下のとおりであった[30)]。

注4)静注メチルプレドニゾロン(1,000mg/body/日)を1～3回投与。また、両群ともに経口プレドニゾン(1mg/kg/日、国内未承認)を連日投与し、寛解例においては適宜減量することと設定された。

表17-9

	リツキシマブ群 (n=99)	シクロホスファミド群 (n=98)	2群間の有効率の差 (リツキシマブ群-シクロホスファミド群)
完全寛解率[注5)] (95%信頼区間)	64% (54%、73%)	53% (43%、63%)	11%[注6)] (-3%、24%)

注5)治療開始から6ヵ月後のBVAS/WGスコアが0となり、さらに併用する経口プレドニゾン(国内未承認)の投与を中止できた場合と定義した。

注6)下限値が非劣性マージンとして設定した-20%を上回っており(-3%＞-20%)、非劣性が示された。

〈難治性のネフローゼ症候群〉

17.1.5 国内臨床第Ⅲ相試験

18歳未満で特発性ネフローゼ症候群を発症した3歳以上の難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)の患者に、本剤1回量375mg/m²(最大量500mg/回)(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与[注7)]した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性(中間解析時)は以下のとおりであった[31、32)]。

注7)本剤又はプラセボの初回投与時の注入速度は、最初の1時間は25mg/時とし、次の1時間は100mg/時、その後は最大200mg/時として投与した。また、2回目以降の注入開始速度は、初回投与時に発現した副作用が軽微であった場合、100mg/時まで上げて開始した。[7.3 参照]

表17-10

	リツキシマブ群 (21例)	プラセボ群 (21例)
無再発期間[注8)] (95%信頼区間)	234日 (170日、358日)	100日 (76日、156日)
ハザード比 (95%信頼区間)	0.1917 (0.0728、0.5043)	
p値 (log-rank検定)	p=0.00015	

intent to treat解析

注8)登録割付日から初回再発を確認するまでの期間と定義した。

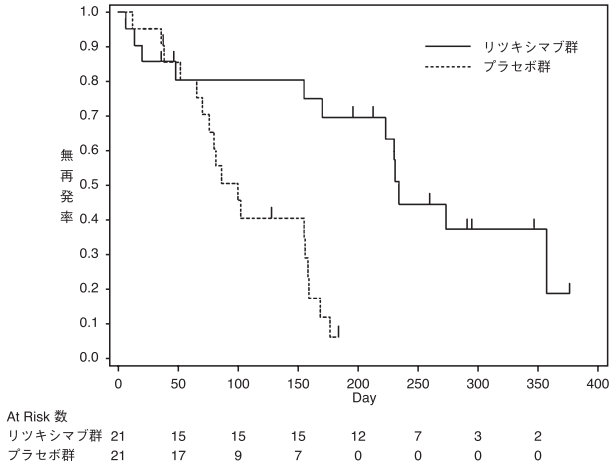


図17-4　無再発期間(リツキシマブ群21例、プラセボ群21例)

安全性評価症例54例中、副作用は全例に認められ、主な副作用は上気道感染等の感染症(90.7%)、結膜炎(22.2%)、血圧上昇(22.2%)であり、主な臨床検査値異常は、CRP上昇(40.7%)、ALT上昇(25.9%)、好酸球増多(20.4%)であった。またinfusion reactionは63.0%に認められた[33)]。

〈全身性強皮症〉

17.1.6 国内臨床第Ⅱ相試験

mRSSによる皮膚硬化の重症度が2(moderate)以上の全身性強皮症患者(%VC60%未満又は%DLco40%未満の十分な呼吸機能上の予備能のない患者、肺高血圧症を合併する患者、腎クリーゼ等の全身性強皮症に伴う重篤な合併症を有する患者、著しい心疾患等を有する患者は除外)を対象に、本剤1回量375mg/m^2(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与(第1クール)し[注9)]、24週間後に両群共に本剤1回量375mg/m^{2}を1週間間隔で4回投与(第2クール)した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験[注10)、注11)]において、有効性の主要評価項目である投与24週時のmRSSのベースラインからの変化量は以下のとおりであった[34)]。

注9)アザチオプリン等の免疫抑制剤の併用、10mg/日以上の経口副腎皮質ステロイド剤の併用は禁止

注10)第1クールはプラセボ対照、無作為化、二重盲検、第2クールは単群、非盲検。

注11)罹病期間の中央値:52ヵ月(範囲:0～268ヵ月)。

表17-11　mRSSによる皮膚硬化のベースラインからの変化量

	リツキシマブ群	プラセボ群
ベースライン	14.4±3.7(28)	15.7±5.5(26)
投与24週時	8.3±4.0(27)	18.2±8.7(22)
ベースラインからの変化量[注12)]	-6.3±0.9	2.1±0.9
プラセボ群との差[注12)][95%信頼区間] p値[注12)、注13)]	-8.4[-11.0, -5.9] <0.001	

full analysis set解析

mRSS(modified Rodnan Total Skin Thickness Score)

平均値±標準偏差(例数)、ベースラインからの変化量:最小二乗平均値±標準誤差

注12)投与群、時点、投与群と時点の交互作用、ベースライン値、罹患期間(6年以内/超)及び間質性肺炎合併(有/無)を共変量とし、時点間の共分散構造に無構造を仮定したMMRM(Mixed effect Model for Repeated Measures:反復測定混合効果モデル解析)

注13)有意水準両側5%

第1クールの安全性評価症例28例中、副作用は21例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(39.3%)、CRP上昇(10.7%)、好中球数減少(10.7%)、白血球数減少(10.7%)であった。第2クールのリツキシマブ群の安全性評価症例26例中、副作用は14例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(42.3%)であった。第1クールのプラセボ群で第2クールに本剤を投与した安全性評価症例20例中、副作用は12例に認められ、主な副作用は上咽頭炎(40.0%)であった。またinfusion reactionは1例に認められた[35、36)]。

〈難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡〉

＊17.1.7 国内臨床第Ⅱ相試験

経口プレドニゾロン治療中に、再燃[注14)]のため経口プレドニゾロン10mg/日への減量が困難な難治性の尋常性天疱瘡及び落葉状天疱瘡の患者[注15)]に、プレドニゾロン併用下[注16)]で本剤1回1,000mgを2週間間隔で2回投与した非盲検非対照試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始24週時に完全寛解又は部分寛解[注17)]を達成した被験者の割合(寛解率)は以下のとおりであった[37)]。

注14)病勢が一旦コントロールされた患者で、次のいずれかの条件を満たす場合:a)月に3つ以上の新生病変を認め、かつ1週間以内に自然消退しない、b)既存病変の拡大を認める。

注15)組み入れられた患者のPDAI(Pemphigus Disease Area Index)スコア(平均値±標準偏差)は、11.7±7.7であった。

注16)併用するプレドニゾロンについては、本剤の最終投与2週後から初期投与量に応じた規定の減量スケジュールに従い漸減し、本剤投与開始16週後の時点で10mg/日を目指した。

注17)完全寛解:プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療下で、天疱瘡による水疱*又は新たな紅斑**を認めない状態(PDAIスコアが0点)を8週間持続した場合。

*水疱の新生数、米粒大以上の水疱を数えるものとする。

**紅斑は、上皮化した部分や炎症後の色素沈着は含まず、米粒大以上のものを数えるものとする。

部分寛解:プレドニゾロン≦10mg/日及び最低限の併用療法による治療を8週間継続中に、プレドニゾロンを増量することなく、無治療又はステロイド外用剤等で1週間以内に治癒する一過性の病変のみの発現を認めた場合。

表17-12

	リツキシマブ群(20例)
投与24週時の寛解率*** (95%信頼区間)	75.0% (50.9%、91.3%)

full analysis set解析

Clopper-Pearson法により信頼区間を算出

***投与24週時より前に試験を中止した被験者は無効と取り扱われた。

安全性評価症例20例中、副作用は25.0%に認められ、発現した副作用は動悸(5.0%)、発熱(5.0%)、低γグロブリン血症(5.0%)、肺炎(5.0%)であった。臨床検査値異常は、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加(5.0%)、免疫グロブリン減少(5.0%)であった。また、infusion reactionは5.0%に認められた[38)]。

＊17.1.8 海外臨床第Ⅲ相試験(PEMPHIX試験)

プレドニゾン(国内未承認)60～120mg/日又は1.0～1.5mg/kg/日相当量の経口ステロイド投与を必要とする、中等症から重症の尋常性天疱瘡患者[注18)]を対象として、経口ステロイド併用下[注19)]で、「本剤[注20)]+ミコフェノール酸モフェチルプラセボの併用療法」(リツキシマブ群)と「本剤プラセボ[注20)]+ミコフェノール酸　モフェチル(国内未承認)の併用療法」(ミコフェノール酸モフェチル群)を比較した二重盲検実薬対照比較試験において、有効性の主要評価項目である、本剤投与開始52週までに治療失敗に該当せず完全寛解持続[注21)]を達成した被験者の割合(完全寛解持続達成率)は以下のとおりであった[39)]。

注18)組み入れられた患者のPDAIスコア(平均値±標準偏差)は、24.36±16.67であった。

注19)両群ともに治療開始時より60mg又は80mgの経口プレドニゾン(国内未承認)相当量の経口ステロイドを併用し、投与開始24週までに計画的に漸減させ投与終了すると設定された。

注20)本剤(1回1,000mg)又はプラセボを2週間間隔で2回投与(1クール)し、24週後に2週間間隔で2回投与(2クール)した。

注21)PDAIスコア0点かつプレドニゾン(国内未承認)0mg/日が16週間以上継続した場合と定義した。

表17-13

	リツキシマブ群 (62例)	ミコフェノール酸 モフェチル群 (63例)
投与開始52週までの 完全寛解持続達成率*	40.3%	9.5%
ミコフェノール酸 モフェチル群との差[注22)] (95%信頼区間) p値[注23)]	30.80%(14.70%, 45.15%) p<0.0001	

modified intent to treat解析[注24)]

*例数、欠測について:試験中止までに完全寛解持続の定義を満たさなかった被験者は無効と取り扱われた。

注22)罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

注23)有意水準両側5%、罹患期間(スクリーニング前1年以内/1年以上)及び地理的地域(北アメリカ〔カナダ及び米国〕/北アメリカ以外の地域)を層としたMantel-Haenszel検定

注24)遠隔診療にて試験に参加した10例を除外した解析対象集団。

安全性評価症例135例中、リツキシマブ群67例では、副作用は47.8%に認められ、主な副作用は頭痛(6.0%)、上気道感染(4.5%)、疲労(4.5%)であった。また、infusion reactionは20.9%に認められた[40]。

〈視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防〉

**17.1.9 国内臨床第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗アクアポリン4抗体陽性(過去に陽性だった患者を含む)の視神経脊髄炎又は視神経脊髄炎スペクトラム障害の患者を対象に、経口プレドニゾロン併用下[注25]で、本剤1回量375mg/m^2(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を1週間間隔で4回投与し、24週後及び48週後に維持治療として本剤1回量1,000mg/body(リツキシマブ群)又はプラセボ(プラセボ群)を2週間間隔で2回投与した二重盲検プラセボ対照無作為化比較試験での有効性は以下のとおりであった[41、42]。

注25)両群ともにスクリーニング時に服用している経口ステロイド量に相当する経口プレドニゾロンを併用し、投与8週後から1ヵ月毎に10%ずつ減量し、最小2mg/日まで漸減すると設定した。

表17-14

	リツキシマブ群 (19例)	プラセボ群 (19例)
72週時点の累積無再発率	100%	63.2%
再発までの週数 (平均値±標準偏差)	NE	38.4±19.6
p値 (log-rank検定)	p=0.0058	

full analysis set解析

NE(not estimable:評価不能)

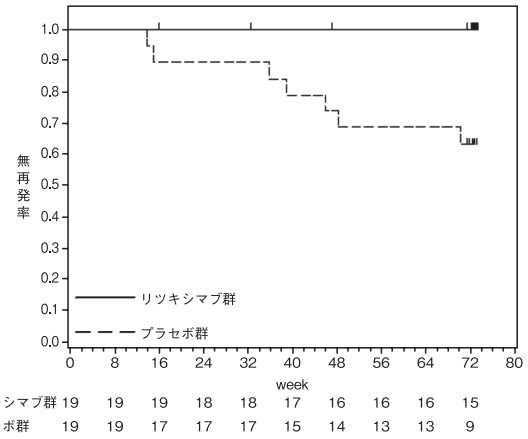


図17-5 無再発期間(リツキシマブ群19例、プラセボ群19例)

安全性評価症例19例中、副作用は89.5%に認められ、主な副作用は上咽頭炎(26.3%)であった。また、infusion reactionは36.8%に認められた[42]。

〈ABO血液型不適合腎移植〉

17.1.10 国内一般臨床試験

ABO血液型不適合腎移植前の脱感作療法[注26]で、本剤1回量375mg/m^{2}を移植術14日前及び1日前に投与した後に移植が行われた適格症例17例の有効性は以下のとおりであった[43]。

注26)移植28日前からミコフェノール酸 モフェチル及び副腎皮質ホルモン剤を投与した。移植1日前からシクロスポリンまたは移植2日前からタクロリムスを投与した。血漿交換は移植前に最大4回実施した。

表17-15

例数	移植4週後の抗A抗B抗体関連型拒絶反応無発現率[注27] (95%信頼区間)	移植48週後の腎生着率 (95%信頼区間)	移植48週後の生存率 (95%信頼区間)
17	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)	100% (80.5%、100%)

per protocol set解析

注27)抗A抗B血液型抗体価の上昇、抗体関連型拒絶反応に関連すると考えられる臨床症状、徴候又は検査・画像診断所見、及び腎生検によるBanff分類2007の抗体関連型拒絶反応の全てを認めた場合に抗A抗B抗体関連型拒絶反応発現とした。

安全性評価症例20例中、副作用は90.0%に認められた。主な副作用は、発熱(40.0%)、サイトメガロウイルス感染(25.0%)であった。主な臨床検査値異常は、免疫グロブリンM減少(85.0%)、免疫グロブリンG減少(85.0%)、白血球減少(60.0%、2,000/μL未満の白血球減少15.0%)、免疫グロブリンA減少(55.0%)、好中球減少(40.0%、1,000/μL未満の好中球減少25.0%)であった。またinfusion reactionは65.0%に認められた[44、45]。

〈ABO血液型不適合肝移植〉

17.1.11 国内使用実態調査

ABO血液型不適合肝移植成人患者33例において、移植前に本剤375mg/m^2、500mg/回[注28]、300mg/回[注28]又は100mg/回[注28]を、1回又は2回投与した1年時点の抗体関連型拒絶反応無発現率は91%、1年時点の生存率は82%であった。また、国内のABO血液型不適合肝移植小児患者4例では、移植前に本剤375mg/m^{2}を1回又は100mg/m^2[注28]を2回投与し、観察期間[注29]における抗体関連型拒絶反応無発現率及び生存率はそれぞれ100%であった[46]。

安全性評価症例37例中、副作用は51.4%に認められた。主な副作用は、CMVアンチゲネミア陽性(29.7%)、発熱(16.2%)、細菌感染症(16.2%)、ほてり(8.1%)、全身倦怠感(虚脱感、無力感)(8.1%)、血小板減少(8.1%)、ウイルス感染症(8.1%)であった[46]。

注28)承認用量は375mg/m^{2}である。

注29)観察期間の中央値477.5日(範囲:283～617日)

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、pre-B細胞と成熟B細胞の細胞表面に存在するCD20抗原に特異的に結合することで、補体依存性細胞傷害作用(CDC)及び抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(ADCC)により、B細胞を傷害する[9]。

18.2 補体依存性細胞傷害作用(complement-dependent cytotoxicity、CDC)

本剤はヒト補体の存在下、2.2μg/mLの濃度でSB細胞(ヒト由来CD20陽性細胞)の50%を溶解したが、HSB細胞(ヒト由来CD20陰性細胞)は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して補体依存性細胞傷害作用を有することが確認された。また、ヒト補体存在下、造血幹細胞(CD34陽性細胞)のコロニー形成能に影響しなかった[47]。

18.3 抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity、ADCC)

本剤はヒトエフェクター細胞の存在下、3.9μg/mLの濃度でSB細胞の50%を溶解したが、HSB細胞は溶解せず、CD20抗原を有する細胞に対して抗体依存性細胞介在性細胞傷害作用を有することが確認された[47]。

18.4 *In vitro* CD20抗原特異的結合作用

IDEC-2B8(リツキシマブと同一のCD20抗原認識部位(可変部領域)を有するマウス型CD20モノクローナル抗体)は、既存の抗CD20抗体であるB1のヒトCD20抗原に対する結合を濃度依存的に阻害し、そのIC$_{50}$(50%阻害濃度)値はB1、Leu16(抗ヒトCD20抗体)の1/2～1/3と、ヒトCD20抗原に対して強い抗原特異的結合能を示した。この強い抗原特異的結合能は、本剤(マウス-ヒトキメラ型抗体)でも維持されていた[48]。

18.5 *In vitro* Bリンパ球特異的結合作用

本剤は、ヒト末梢血Bリンパ球やヒト低悪性度Bリンパ腫細胞と特異的に結合し、他の免疫系細胞とは反応しなかった[49]。

18.6 *In vivo* Bリンパ球傷害作用

カニクイザルに週1回4週間及び4日間連日静注投与した結果、末梢血液、骨髄及びリンパ節中のBリンパ球は著明に減少した。なお、Tリンパ球には変化を認めなかった[47]。

18.7 ヒト正常組織との交叉反応性

成人ヒト正常組織の凍結切片との交叉反応性を調べた結果、本剤が反応性を示したのは、リンパ節、骨髄、末梢血細胞、扁桃、脾臓のみで、これ以外の非リンパ系組織とは反応しなかった[50]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称:リツキシマブ(遺伝子組換え)
Rituximab(Genetical Recombination)(JAN)

分子量:144,510 Da(daltons)

本 質:ヒトBリンパ球表面に存在する分化抗原CD20(リンタンパク質)に結合するモノクローナル抗体で、CD20抗原の認識部位(可変部領域)がマウス由来、それ以外の部分(定常部領域)がヒト由来(IgG1κ)のマウス-ヒトキメラ型抗体であり、1,328個のアミノ酸から構成されている。

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈ABO血液型不適合腎移植・肝移植〉

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

22. 包装

〈リツキサン点滴静注100mg〉

10mL×1バイアル

〈リツキサン点滴静注500mg〉

50mL×1バイアル

**23. 主要文献

1) 日本小児腎臓病学会編　小児特発性ネフローゼ症候群診療ガイドライン2020
2) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(成人))
3) 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議　公知申請への該当性に係る報告書：リツキシマブ(遺伝子組換え)(免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患(小児))
4) Krysko KM, et al.：Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2020；7(1)：e637
5) Igarashi T, et al.：Ann. Oncol. 2002；13：928-943
6)「IDEC-C2B8 CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(社内資料)
7) Igarashi T, et al.：Int. J. Hematol. 2001；73：213-221
8) Tobinai K, et al.：Ann. Oncol. 1998；9：527-534
9) 米国添付文書 2001
10)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.3.3.2)
11)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.3.3.2)
12)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.3)
13)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.5.3.3.2)
14)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD 2.5.3.3.3)
15)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.3.2)
16) Alasfoor K, et al.：Ann. Hematol. 2009；88：239-243
17)「CD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫におけるIDEC-C2B8薬物動態」(社内資料)
18)「CD20陽性の慢性リンパ性白血病におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.7.2.2)
19)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.2.2.2.2.1)
20)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.7.2.2.1)
21)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.2.2.2)
22)「ABO血液型不適合腎移植におけるIDEC-C2B8薬物動態」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.5.3.2)
23)「IDEC-C2B8単回投与時の薬物動態と腫瘍移行性」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 へ. 吸収、分布、代謝、排泄)
24)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する維持療法の海外臨床試験の概要」(社内資料)
25)「IDEC-C2B8再発又は難治性のろ胞性非ホジキンリンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用の海外臨床試験の概要」(社内資料)
26)「IDEC-C2B8 CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験及び海外臨床試験の概要」(承認年月日：2019年3月26日、CTD 2.5.4.3)
27)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病国内臨床試験の概要」(社内資料)
28)「IDEC-C2B8未治療CD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
29)「IDEC-C2B8再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病海外臨床試験の概要」(社内資料)
30) Stone J. et al.：N. Engl. J. Med. 2010；363：221-232
31)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.5.4.3.4)
32)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験(RCRNS-01試験：中間解析)の概要」(社内資料)
33)「IDEC-C2B8難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2014年8月29日、CTD 2.7.4.2.1)
34)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(社内資料)
35)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.2.2)
36)「IDEC-C2B8全身性強皮症国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年9月27日、CTD 2.5.5.3.1)
37)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.2)
38)「IDEC-C2B8難治性天疱瘡(腫瘍随伴性天疱瘡を除く)国内臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
39)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.3.3.2.1)
40)「IDEC-C2B8尋常性天疱瘡海外臨床試験の概要」(承認年月日：2021年12月24日、CTD 2.7.4.2.1.1)
41)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(CTD 2.7.3.3.2)
42)「IDEC-C2B8視神経脊髄炎スペクトラム障害の再発予防国内臨床試験の概要」(社内資料)
43)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.3.2.1)
44)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.2.1)
45)「IDEC-C2B8 ABO血液型不適合腎移植国内臨床試験の概要」(承認年月日：2016年2月29日、CTD 2.7.4.3.1)
46) 江川ら.：移植. 2015；50：62-77
47) Reff ME, et al.：Blood. 1994；83：435-445
48)「マウス抗体IDEC-2B8のヒトCD20に対する結合特異性」(社内資料)
49)「マウス－ヒトキメラ抗体IDEC-C2B8のヒト末梢血中Bリンパ球及びヒト原発性Bリンパ腫細胞に対する結合特異性」(社内資料)
50)「ヒト正常組織との交叉反応性試験」(承認年月日：2001年6月20日、申請資料概要 ニ. 毒性)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ZENYAKU 全薬工業株式会社
東京都文京区大塚5-6-15

26.2 発売元

CHUGAI 中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1
Roche ロシュ グループ

Ⓡ 登録商標

＊2020年8月改訂（第２版）
2020年1月改訂
貯法：2～8℃に保存
有効期間：36箇月

注）最新の添付文書を参照すること。

JH

日本標準商品分類番号
873999

処方箋医薬品注）

造血刺激因子製剤／トロンボポエチン受容体作動薬
ロミプロスチム（遺伝子組換え）製剤

ロミプレート®皮下注250μg調製用

Romiplate® for s.c. injection

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22300AMX00437
販売開始	2011年4月

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3．組成・性状

3.1 組成

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用	
有効成分	ロミプロスチム（遺伝子組換え）375μg注） ただし、本剤の調製方法に基づき、1バイアルあたり0.72mLの注射用水に溶解した溶液0.5mL中に含まれるロミプロスチム（遺伝子組換え）は250μgである。	
添加剤	D-マンニトール	30mg
	精製白糖	15mg
	L-ヒスチジン	1.2mg
	ポリソルベート20	0.03mg
	希塩酸	適量

注）本剤は、注射器への吸引時及び投与時の損失を考慮し、1バイアルから250μgを注射可能な量を確保するために過量充填されている。

3.2 製剤の性状

販売名	ロミプレート皮下注250μg調製用
色・性状	白色の塊（凍結乾燥製剤）
pH	5.0
浸透圧	約1（500μg/mL）

4．効能又は効果

○慢性特発性血小板減少性紫斑病
○既存治療で効果不十分な再生不良性貧血

5．効能又は効果に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

5.1 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。

5.2 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

＊5.3「17.臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、最新の再生不良性貧血診療の参照ガイドを参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること[1]。[17.1.4参照]

6．用法及び用量

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量1μg/kgを皮下投与する。投与開始後、血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10μg/kgとする。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

通常、成人には、ロミプロスチム（遺伝子組換え）として初回投与量10μg/kgを皮下投与する。投与開始後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回20μg/kgとする。

7．用法及び用量に関連する注意

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

7.1 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
50,000/μL未満	1μg/kg増量する。
50,000/μL～200,000/μL	出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮する。
200,000/μL～400,000/μL	1μg/kg減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より1μg/kg減量し、投与を再開する。

7.2 本剤投与中は、血小板数が安定するまで（少なくとも4週間にわたり用量調整せずに血小板数が50,000/μL以上）、血小板数を毎週測定すること。血小板数が安定した場合でも4週に1回を目安に血小板数を測定すること。

7.3 本剤は出血のリスクが高い場合に使用し、血小板数を正常化する目的で使用しないこと。

7.4 最高投与量として週1回10μg/kgを4週間連続投与しても、臨床上重大な出血リスクを回避できるレベルに血小板数が増加しなかった場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

7.5 本剤投与開始時並びに用量調節時には、週1回を目安に血球数を測定すること。用量が維持されている場合でも、4週に1回を目安に血球数を測定すること。

7.6 本剤の投与量を調節する場合には、通常、1回5μg/kgずつ調節すること。

7.7 同一用量を4週間連続投与しても血小板数の増加（目安として、輸血非依存下で、血小板数が本剤投与開始前から20,000/μL以上増加、又は血小板数が10,000/μL以上で本剤投与開始から100%以上増加）が認められない場合には、増量を考慮すること。

®登録商標

7.8 本剤は下表を参照の上、治療上必要最小限の用量で使用すること。

血小板数	調節方法
200,000/μL～400,000/μL	減量する。
400,000/μL超	休薬する。休薬後、血小板数が200,000/μLまで減少した場合には原則として休薬前の投与量より減量し投与を再開する。なお、休薬前の投与量が5μg/kg以下のときは、血小板数が50,000/μLまで減少した場合に休薬前と同じ投与量で投与を再開してもよい。

7.9 3血球系統の改善(目安として、輸血非依存下で、血小板数が50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン濃度が10g/dLを超える、かつ好中球数が1,000/μLを超える)が8週間以上持続した場合には、減量すること。減量後の投与量で4週間3血球系統の改善を維持した場合には、更に減量し、以降4週ごとに減量を考慮すること(投与量が5μg/kg以下の場合には休薬を考慮すること)。減量後に3血球系統のいずれかに悪化が認められた場合には、増量を考慮すること(休薬中であった場合には、休薬前の投与量で再開してもよい)。

7.10 最高投与量として週1回20μg/kgを8週間連続投与しても、3血球系統のうちいずれの改善も認められない場合は、本剤の投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

8.2 本剤の投与中止により血小板減少を認めることがあるため、本剤の中止後4週間程度は頻回に全血算(赤血球、白血球及び血小板)の検査を実施すること。[9.1.2、11.1.3参照]

8.3 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を行い、全ての血球系の形態異常の有無を十分観察すること。また、本剤投与中は、末梢血液像(末梢血塗抹標本)、全血算(赤血球、白血球及び血小板)及び網状赤血球数の検査を4週に1回を目安に実施し、全ての血球系の形態異常及び血球減少の存否を観察すること。[11.1.2参照]

8.4 血小板数が正常範囲を超えると、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性がある。また、血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓症又は血栓塞栓症の発現に注意すること。本剤投与後は、定期的に血小板数を測定し、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮するなど注意すること。[9.1.1、11.1.1参照]

8.5 本剤に対する反応性の低下が認められた場合、又は血小板数の維持が困難になった場合は、原因(本剤に対する中和抗体の産生、又は骨髄線維症等の可能性)の究明に努めること。

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の造血器腫瘍を進行させる可能性がある。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

8.7 再生不良性貧血患者の一部では経過観察中に骨髄異形成症候群や急性骨髄性白血病に移行することが知られており、既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験においても、本剤との因果関係は明らかでないものの、本剤投与後に染色体異常が認められた例が報告されている。本剤投与中は、定期的に白血球分画を含む全血算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査(染色体異常の評価を含む)の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者又はそれらの既往歴を有する患者

血栓症又は血栓塞栓症を起こすおそれがある。[8.4参照]

9.1.2 抗凝固剤又は抗血小板剤を使用中の患者

本剤の投与を中止した場合、血小板減少症の増悪により患者の出血リスクが上昇するおそれがある。[8.2、11.1.3参照]

9.2 腎機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.3 肝機能障害患者

有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット)で胎児における血小板数増加及び新生児死亡率の増加並びに動物実験(マウス)で胎児における着床後胚損失率の増加及び母動物における体重増加抑制が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児(18歳未満)を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら、慎重に投与を行うこと。一般に生理機能(肝機能、腎機能、心機能等)が低下していることが多く、また、合併症を併発又は他の薬剤を使用している可能性が高い。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓症・血栓塞栓症

肺塞栓症(0.8%)、深部静脈血栓症(0.8%)、心筋梗塞(0.6%)、血栓性静脈炎(0.5%)等があらわれることがある。[8.4参照]

11.1.2 骨髄レチクリン増生(1.7%)

骨髄レチクリン増生が認められることがあり、骨髄線維化があらわれる可能性がある。血球系の形態異常又は血球減少を認めた場合は、本剤の投与を中止すること。また、線維化状態の確認のため骨髄生検・特殊染色等の実施を考慮すること。[8.3参照]

11.1.3 出血(頻度不明)

本剤の投与中止後に出血を生じることがある。[8.2、9.1.2参照]

注)既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験では、上記の重大な副作用は認められていない。発現頻度は、慢性特発性血小板減少性紫斑病の承認時までの臨床試験に基づく。

11.2 その他の副作用

	10%以上	1～10%未満	1%未満
血液およびリンパ系障害		血小板血症、血小板減少症	貧血
精神障害		不眠症	うつ病
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、錯感覚(ピリピリ感等)	感覚鈍麻、嗜眠、片頭痛、末梢性ニューロパチー、味覚異常
血管障害			ほてり、潮紅、高血圧
呼吸器、胸郭および縦隔障害			呼吸困難、咳嗽、鼻出血
胃腸障害		悪心、下痢、腹痛	嘔吐、上腹部痛、腹部不快感、消化不良、便秘
皮膚および皮下組織障害		発疹、そう痒症	脱毛症、斑状出血、そう痒性皮疹、点状出血、多汗症
筋骨格系および結合組織障害		関節痛、筋肉痛、四肢痛、筋痙縮、筋骨格痛、背部痛	骨痛、筋骨格系胸痛、筋力低下、筋骨格硬直

	10%以上	1～10%未満	1%未満
全身障害および投与局所様態		疲労、注射部位反応(疼痛、血腫、刺激感、腫脹、紅斑、出血、発疹を含む)、浮腫(末梢性浮腫、全身性浮腫、顔面浮腫を含む)、発熱、倦怠感、疼痛、感冒様症状、悪寒、無力症	胸痛
その他		食欲不振、挫傷、回転性めまい	鼻咽頭炎、血小板数増加、インフルエンザ、体重減少、膣出血、動悸、フィブリンDダイマー増加

13. 過量投与

13.1 症状

血小板数が過剰に増加し、血栓症又は血栓塞栓症の合併症を生じるおそれがある。

13.2 処置

本剤の投与を中止し、血小板数をモニターすること。血小板数が回復した後は、「7.用法及び用量に関連する注意」に従い、本剤の治療を再開すること。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本剤は、1回使い切りのバイアルであり、注射用水0.72mLにより溶解し、正確に測りとるために0.01mL又は0.1mL目盛り注射器等を用いる。注射用水以外のもので溶解しないこと。本剤の含有量は以下のとおりとなるが、1バイアルあたり投与できる最大液量は0.5mLである。

本剤の含有量

1バイアル中の含量	注射用水0.72mLで溶解した溶液0.5mL中に含まれる量	最終濃度
375μg	250μg/0.5mL	500μg/mL

14.1.2 バイアルは静かに混和し、過度又は急激な攪拌は避けること。振とうしないこと。通常、本剤は2分以内に溶解する。溶解後溶液は無色澄明である。変色の有無、及びバイアル内に微粒子が含まれていないか溶解後溶液を目視検査すること。微粒子、又は変色が認められた溶液は使用しないこと。

14.1.3 溶解後溶液は、室温(25℃)又は冷蔵保存(2～8℃)し、24時間以内に投与を開始すること。溶解後溶液は遮光下で保存すること。

14.1.4 1バイアルから2回以上の薬液採取は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤の投与に際して必要量(mL)を計算するために、まず個々の患者の1回投与量(μg)を「6.用法及び用量」に従い算出する。例えば、体重55kgの患者が初回投与量1μg/kgで投与を開始する場合、必要な患者の1回投与量は55μgである。これを溶解後溶液の最終濃度(500μg/mL)で割ると、患者に投与すべき必要量(mL)が算出される。この場合は、必要量は55(μg)/500(μg/mL)=0.11mLとなる。

14.2.2 1回当たり0.5mLを超える場合には、複数のバイアルから必要量(mL)を確保すること。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、291例中2例(0.7%)に、本剤に対する中和抗体が認められたが、その後の追跡調査ではいずれの症例も中和抗体は認められていない。なお、国内臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験及び国際共同臨床試験において、本剤に対する中和抗体は認められていない。

15.1.2 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、造血器腫瘍の発現が認められた。骨髄異形成症候群患者[注)]では、疾患の進行に伴い急性骨髄性白血病へ移行することが知られている。骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験において、一過性の芽球の増加と、急性骨髄性白血病への移行が認められたとの報告がある[2)]。

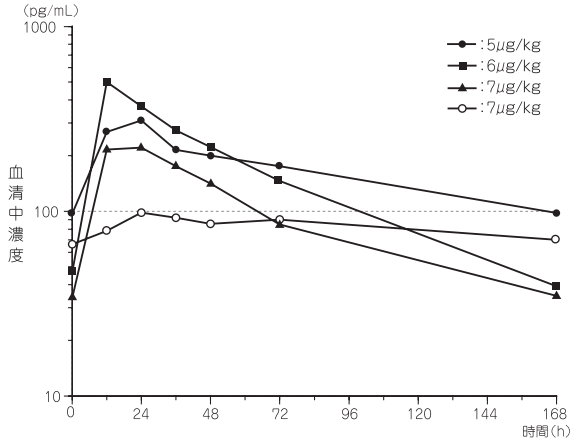
注)骨髄異形成症候群患者への投与は、国内外において承認外である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(4例)に本剤5～7μg/kgを週1回反復皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移及び血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[3)]。



慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中濃度推移

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者に反復皮下投与したときの被験者ごとのロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

投与量 (μg/kg)	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$ (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
5	24	310	28500	116
6	12	501	27400	47.6
7	24	98.4	13900	−
7	24	221	16400	58.8

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者(8例)に本剤10μg/kgを週1回4週間反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは以下のとおりであった[4)]。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に反復皮下投与したときの投与4週目のロミプロスチムの血清中薬物動態パラメータ

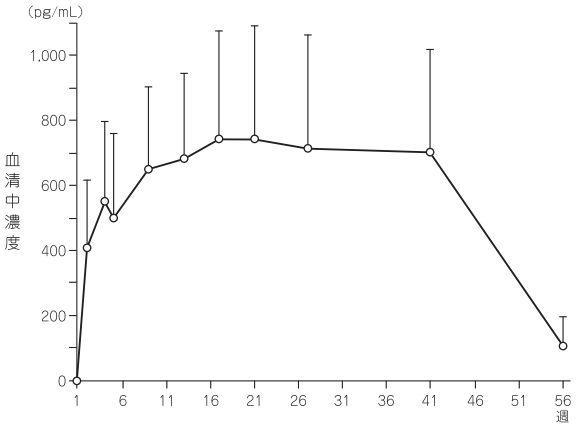
投与量 (μg/kg)	例数	t_{max} (h)	C_{max} (pg/mL)	$AUC_{0\text{-}168}$ (pg・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
10	8	16.4 ±12.7	5810 ±3310	305000 ±175000	108.5 ±32.6

平均値±標準偏差

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に対し、投与開始1～4週目に本剤10μg/kgを週1回皮下投与し、投与開始5～52週目に血小板反応及び血球数に応じて本剤5～20μg/kgを週1回皮下投与したときのロミプロスチムの血清中濃度推移は以下のとおりであった[4]。

本剤の投与量推移(μg/kg)

週	1～4	5	9	13	17	21	24	27	31	35	41
平均投与量	10.0	14.2	16.5	16.9	16.8	16.8	16.4	16.2	16.0	16.0	15.5



週	1	2	4	5	9	13	17	21	27	41	56[a]
例数	23	8	24	8	22	23	22	22	21	20	24

a)投与中止例は、本剤最終投与から4週間経過時の血清中濃度を用いた。

日本人の既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者におけるロミプロスチムの血清中濃度推移(平均値＋標準偏差)

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、脾臓摘出歴の有無を問わない血小板数が30,000/μL未満の血小板減少を呈する成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者(本剤群22例、プラセボ群12例)を対象として、本剤を3μg/kgから投与開始した注)。12週間の投与期間において、有効性に関する主要評価項目である血小板反応(投与第2～13週目の各週の規定日に測定した血小板数が50,000/μL以上に増加すること)が認められた週数は、本剤群で9.5±3.3週(平均値±標準偏差)、プラセボ群で0.2±0.4週であり、本剤群で有意(P＜0.0001)に高値であった[5]。

副作用発現頻度は、本剤群で40.9%(9/22例)であった。主な副作用は、頭痛22.7%(5/22例)、疲労及び四肢痛 各9.1%(2/22例)であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有する患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者63例(本剤群42例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応(治療期間の最後の8週間のうち6週間以上で血小板数が50,000/μL以上であること)が認められた患者の割合は、本剤群で38.1%(16/42例)、プラセボ群で0%(0/21例)であり、本剤群で有意(P＜0.0013)に高値であった[6]。

副作用発現頻度は、本剤群で54.8%(23/42例)であった。主な副作用は、頭痛26.2%(11/42例)、筋痛16.7%(7/42例)、浮動性めまい及び疲労 各9.5%(4/42例)であった。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験(脾臓摘出歴を有さない患者)

過去に1種類以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病治療歴を有し、血小板数が30,000/μL未満の成人慢性特発性血小板減少性紫斑病患者62例(本剤群41例、プラセボ群21例)を対象として、本剤を1μg/kgから投与開始した。24週間の投与期間において、持続血小板反応が認められた患者の割合は、本剤群で61.0%(25/41例)、プラセボ群で4.8%(1/21例)であり、本剤群で有意(P＜0.0001)に高値であった[6]。

副作用発現頻度は、本剤群で26.2%(11/42例)であった。主な副作用は、頭痛11.9%(5/42例)、関節痛7.1%(3/42例)及び注射部位内出血4.8%(2/42例)であった。

注)本剤の慢性特発性血小板減少性紫斑病に対する承認された初回投与量は1μg/kgである。

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

17.1.4 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験

抗胸腺細胞免疫グロブリンを含む免疫抑制療法で効果不十分、又はシクロスポリンで効果不十分かつ抗胸腺細胞免疫グロブリンが適用とならない成人再生不良性貧血患者31例(日本人24例、韓国人7例)を対象として、本剤を10μg/kgで週1回投与を開始し、血球数等に応じて用量を5～20μg/kgの間で適宜調整した。投与27週時における血液学的反応率[95%信頼区間]は、83.9[66.3, 94.5]%であった。なお、血液学的反応率は1系統以上の血球に改善注)を認めた患者の割合と定義した[7]。

副作用発現頻度は、54.8%(17/31例)であった。主な副作用は、日本人では、頭痛及び筋痙縮 各16.7%(4/24例)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、フィブリンDダイマー増加、倦怠感及び四肢痛 各8.3%(2/24例)であった。なお、韓国人では、血小板数増加14.3%(1/7例)のみであった。[5.3参照]

注)血液学的反応の効果判定基準

血小板数	20,000/μL以上増加したとき、又は血小板数が10,000/μL以上でありベースラインから100%以上増加したとき、又は8週間連続して血小板輸血非依存。
ヘモグロビン濃度	9g/dL未満の被験者のヘモグロビン濃度が赤血球輸血なしで1.5g/dL以上増加したとき、又は、赤血球輸血量の減少(8週間連続した期間に累積で輸血量が800mL以上減少)。
好中球数	500/μL未満の被験者の好中球数が100%以上増加したとき、又は、好中球数が1,000/μL未満の被験者の好中球数が500/μL以上増加したとき。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は、巨核球系前駆細胞に直接作用し、血小板造血作用を発揮する。また、本剤は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることで、巨核球系前駆細胞の増殖及び分化を促進する。

さらに、骨髄造血幹細胞及び造血前駆細胞に作用し、これらの細胞の増殖及び分化を促進する。

18.2 造血作用

本剤は、正常マウス、ラット、アカゲザル及びカニクイザルに静脈内又は皮下投与した際に、血小板造血作用(血小板数の増加)を示し、脾臓摘出マウスへの皮下投与においても同様な作用を示した。また、血小板に対する自己抗体の産生により、血小板破壊が起こり血小板減少を呈するW/BF1系マウスへの皮下投与により、血小板数減少に対して改善作用を示した[8]。さらに、化学療法剤／放射線により多系統の骨髄不全を惹起した骨髄抑制マウスへの皮下投与により、血小板数及び赤血球数の減少に対して改善作用を示した[9]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名

ロミプロスチム(遺伝子組換え)

(Romiplostim(Genetical Recombination))

分子量

59,085

本質

ロミプロスチム(遺伝子組換え)は、遺伝子組換えFc-ペプチド融合タンパク質であり、2～228番目はヒトIgG1のFc領域、また229～269番目はヒトトロンボポエチン受容体結合配列を含むペプチドからなる。ロミプロスチムは、269個のアミノ酸残基からなるサブユニット2分子から構成されるタンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

〈効能共通〉

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

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

〈既存治療で効果不十分な再生不良性貧血〉

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

22. 包装

1バイアル

23．主要文献

1）再生不良性貧血診療の参照ガイド(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班)
2）米国添付文書
3）社内資料：日本人成人慢性免疫性(特発性)血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の長期投与の効果(2011年1月21日承認、CTD2.7.6.13)
4）社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者における血清中濃度及び薬物動態パラメータ
5）Shirasugi Y, et al.：Int J Hematol. 2011; 94: 71-80
6）Kuter DJ, et al.：Lancet. 2008; 371: 395-403
7）社内資料：既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国際共同臨床試験(2019年6月18日承認、CTD2.7.6.2)
8）社内資料：薬理試験(効力を裏付ける試験)（2011年1月21日承認、CTD2.6.2.2)
9）McElroy PL, et al.：Exp Hematol. 2015; 43: 479-487

24．文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26．製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

（＊＊2021年10月改訂（第９版）
＊2018年11月改訂）

注）最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号	873999

貯法：
室温保存

使用期限：
包装に表示の使用期限内に
使用すること

経口造血刺激薬/トロンボポエチン受容体作動薬
劇薬、処方箋医薬品
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

レボレード®錠12.5mg
レボレード®錠25mg

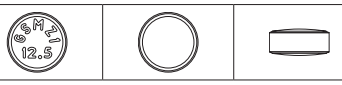
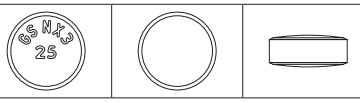
REVOLADE® Tablets
エルトロンボパグ オラミン錠

承認番号	12.5mg：22200AMX00960000 25mg：22200AMX00961000
薬価収載	2010年12月
販売開始	2010年12月
国際誕生	2008年11月
効能追加	2017年８月

NOVARTIS

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

レボレード錠12.5mg	成分・含量	１錠中エルトロンボパグ オラミン15.9mg（エルトロンボパグとして12.5mg）を含有
	添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80
	性状	白色円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	GSMZ1 12.5
	大きさ（約）	直径：7.9mm　厚さ：3.5mm　質量：184mg
レボレード錠25mg	成分・含量	１錠中エルトロンボパグ オラミン31.9mg（エルトロンボパグとして25mg）を含有
	添加物	結晶セルロース、D-マンニトール、デンプングリコール酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポビドン、ヒプロメロース、酸化チタン、マクロゴール400、ポリソルベート80
	性状	白色円形のフィルムコーティング錠
	外形	
	識別コード	GSNX3 25
	大きさ（約）	直径：10.3mm　厚さ：4.2mm　質量：364mg

【効能又は効果】

１．慢性特発性血小板減少性紫斑病
２．再生不良性貧血

〈効能又は効果に関連する使用上の注意〉

１．慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
(1) 他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合に使用すること。
(2) 血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合に使用すること。
２．再生不良性貧血の場合
診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。（【臨床成績】の項参照）

【用法及び用量】

１．慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量12.5mgを１日１回、食事の前後２時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減する。また、１日最大投与量は50mgとする。

２．再生不良性貧血の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合
抗胸腺細胞免疫グロブリンとの併用において、通常、成人には、エルトロンボパグとして75mgを１日１回、食事の前後２時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜減量する。

既存治療で効果不十分な場合
通常、成人には、エルトロンボパグとして初回投与量25mgを１日１回、食事の前後２時間を避けて空腹時に経口投与する。なお、患者の状態に応じて適宜増減する。また、１日最大投与量は100mgとする。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

１．本剤は食事とともに服用すると血中濃度が低下することがあるので、食事の前後２時間を避けて空腹時に服用すること。（【薬物動態】の項参照）
２．制酸剤、乳製品、多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等とともに服用すると本剤の血中濃度が低下するので、本剤服用の前４時間及び後２時間はこれらの摂取を避けること。（「3. 相互作用」及び【薬物動態】の項参照）
３．慢性特発性血小板減少性紫斑病の場合
(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記1)～7)を参照の上、調節すること。本剤の投与開始時及び用量調節時には血小板数及び末梢血塗抹標本検査を含む全血球計算を、血小板数が安定する（血小板数50,000/μL以上が少なくとも４週間）までは毎週、安定した後は毎月検査することが望ましい。
1) 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。
2) 本剤の効果は、通常１～２週間であらわれるので、効果の確認のためには少なくとも２週間は同一用量を維持すること。ただし、肝障害のある患者では、血小板数が定常状態に達するまでの期間が長くなるため、効果の確認のためには少なくとも３週間は同一用量を維持すること。
3) 血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。
4) 血小板数が50,000/μL～200,000/μLの場合には、出血のリスクを低下できる治療上必要最小限の用量となるよう、適宜減量も考慮すること。
5) 血小板数が200,000/μL～400,000/μLの場合には本剤を減量すること。
6) 血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。この場合血小板数の測定は週に２回実施することが望ましい。休薬後、血小板数が150,000/μLまで減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で投与を再開すること。
7) 本剤の投与量を調節する場合には、通常、12.5mg/日ずつとする。
(2) 本剤を１日50mg、４週間投与しても血小板数が増加せず、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合には、本剤の投与中止を考慮すること。

®登録商標

4．再生不良性貧血の場合

(1) 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的に実施し、本剤の用量は下記を参照の上、調節すること。本剤の投与量を調節する場合には、通常、25mg/日ずつとする。用量調節時には少なくとも2週間は同一用量を維持すること。

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合

1)抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与により肝機能障害があらわれることがあるので、抗胸腺細胞免疫グロブリン投与後、一定期間経過後に本剤の投与を開始すること。(【臨床成績】の項参照)

2)抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。

3)血小板数が200,000/μLを超えた場合には本剤の減量を考慮すること。

4)血小板数が400,000/μLを超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が200,000/μL未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

5)本剤を26週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

1)血小板数50,000/μLを目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。

2)血小板数が100,000/μL～200,000/μLの場合には減量を考慮すること。

3)血小板数が200,000/μLを超えた場合には少なくとも1週間は本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が50,000/μL未満に減少した場合には休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。

4)本剤を16週間投与しても血球数の改善が認められない場合には本剤の投与を中止すること。

(2) 3血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で血小板数50,000/μLを超える、輸血非依存下でヘモグロビン値10g/dLを超える、好中球数1,000/μLを超える）が8週間以上持続した場合には本剤の投与量を最大で半量まで減量すること。減量後の投与量で血球改善が更に8週間以上持続した場合には、本剤を休薬し、血球数を観察すること。休薬後に血小板数30,000/μL未満、ヘモグロビン値9g/dL未満、好中球数500/μL未満に低下した場合には休薬前の投与量で投与を再開してもよい。

【使用上の注意】

1．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。また、血中濃度-時間曲線下面積（AUC）が増加する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)〕

(2) 腎障害のある患者〔腎障害患者での有効性及び安全性は確立していないため、これらの患者では血小板数の推移に加えて安全性についても慎重に観察すること。(【薬物動態】の項参照)〕

(3) アンチトロンビンⅢ欠損、抗リン脂質抗体症候群等の血栓塞栓症の素因のある患者〔血栓塞栓症があらわれるおそれがある。〕

2．重要な基本的注意

(1) 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

(2) 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、本剤の投与開始前及び用量調節時は2週間毎、用量の変更がなければ1ヵ月毎に肝機能検査（AST（GOT）、ALT（GPT）、ビリルビン等）を実施すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(3) 血小板数が正常範囲以下であっても血栓塞栓症が認められているため、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現に注意すること(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)。また、血小板数が正常範囲を超えると、血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があるので、観察を十分に行い、血小板数が治療の目標とするレベルを超えた場合には、本剤の減量又は休薬を考慮する等注意すること。

(4) 本剤の投与中止後2週間以内に血小板数が投与開始前の値まで低下し、出血を生じることがあるので、本剤の投与中止後4週間程度は頻回に血小板数を測定すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(5) 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髄のレチクリン線維の形成及び線維化を進行させる可能性があるので、本剤の投与開始前には末梢血塗抹標本検査を行い、細胞の形態学的異常を確認すること。また、本剤の投与中は、毎月白血球分画を含む全血球計算を検査し、未熟細胞又は異型細胞が観察された場合には、末梢血塗抹標本検査を行い、形態学的異常（涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等）の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、本剤の投与を中止し、骨髄生検（染色による骨髄線維化の評価等）の実施を考慮すること。(「4. 副作用(1)重大な副作用」の項参照)

(6) トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髄異形成症候群等の血液悪性腫瘍を進行させる可能性がある。

(7) 重症再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後に染色体異常が認められた例や骨髄異形成症候群及び急性骨髄性白血病への移行例が報告されている。再生不良性貧血患者への本剤の投与中は、定期的に白血球分画を含む全血球計算及び末梢血塗抹標本検査を行い、幼若細胞や形態学的異常の発現を確認し、血球減少の有無も確認すること。これらの異常が認められた場合には、骨髄検査（染色体異常の評価を含む）の実施を考慮し、本剤の投与継続の可否を判断すること。

(8) げっ歯類を用いた毒性試験において、白内障がみられた。また、臨床試験において白内障が報告されているので、白内障に対する眼科的な検査を定期的に行うことが望ましい。

3．相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロスバスタチン	本剤とロスバスタチンとの併用により、ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある。[1] ロスバスタチンの減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察すること。(【薬物動態】の項参照)	本剤がOATP1B1及びBCRPを阻害する可能性がある。(【薬物動態】の項参照)
制酸剤 乳製品 多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等）含有製剤等	同時に服用すると本剤の吸収が著しく妨げられることがあるので、本剤投与の前4時間及び後2時間はこれらの摂取を避けること。[2,3] (【薬物動態】の項参照)	本剤はこれら多価陽イオンと錯体を形成する。
ロピナビル/リトナビル配合剤	本剤とロピナビル/リトナビル配合剤との併用により、本剤のAUCが減少したとの報告があるので[4]、ロピナビル/リトナビル配合剤と併用する場合には、注意すること。(【薬物動態】の項参照)	機序は不明であるが、ロピナビル/リトナビル配合剤が本剤の代謝酵素を誘導する可能性がある。
シクロスポリン	本剤とシクロスポリンとの併用により、本剤のAUC及びCmaxが減少したとの報告がある。[5] また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある。[6] シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。(【薬物動態】の項参照)	機序は不明である。

4．副作用

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内臨床試験において、23例中11例（48%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、疲労、ALT（GPT）増加、血小板数増加、低カリウム血症各2例（9%）であった（承認時）。また、これら23例中19例がその後国内長期継続投与試験に移行した。移行した19例中5例（26%）に副作用が報告された。その主なものは、白内障、胸痛各2例（11%）であった。（最終報告時）

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外臨床試験において、135例中50例（37%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、頭痛15例（11%）、ALT（GPT）増加6例（4%）、悪心6例（4%）、白内障5例（4%）、下痢4例（3%）であった。（承認時）

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、10例中5例（50%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、筋肉痛3例（30%）、血中ビリルビン増加、悪心各2例（20%）であった。（承認時）

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、21例中12例（57%）に臨床検査値異常を含む副作用が報告された。その主なものは、血中ALP増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症、発疹が各2例（10%）であった。（承認時）

重大な副作用及びその他の副作用の発現頻度については、上記の国内臨床試験を併合した集計結果に基づき記載した。また、これらの国内臨床試験であらわれていない副作用については頻度不明とした。

(1) 重大な副作用

1) **肝機能障害**：AST（GOT、2%）、ALT（GPT、7%）、ALP（6%）、ビリルビン（13%）の増加等の肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に肝機能検査を行う等、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

2) **血栓塞栓症**：肺塞栓症（頻度不明）、深部静脈血栓症（頻度不明）、一過性脳虚血発作（2%）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）等の血栓塞栓症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

3) **出血**：本剤の投与中止後に出血（頻度不明）を生じることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

4) **骨髄線維化**：骨髄線維化（頻度不明）があらわれる可能性があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止する等適切な処置を行うこと。（「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2) その他の副作用

	5%以上	5%未満	頻度不明
消化器	悪心	—	嘔吐、下痢、口内乾燥
皮膚	—	発疹	脱毛症
筋骨格	筋痛	—	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
その他	頭痛	疲労、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	咽頭炎、尿路感染

5．高齢者への投与

高齢者では一般に生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。

6．妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦への投与に関する安全性は確立しておらず、胎児の血小板への影響についても不明である。動物試験（ラット）において母体毒性用量で胚致死、胎児体重の低値及び低頻度の頸肋（変異）の増加が報告されている。〕

(2) 授乳中の婦人には、投与を避けることが望ましい。やむを得ず投与する場合には、授乳を避けさせること。〔動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。〕

7．小児等への投与

小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（使用経験がない）。

＊8．臨床検査結果に及ぼす影響

エルトロンボパグは赤～褐色であるため、臨床検査に影響を及ぼす可能性がある。本剤を投与された患者において、血清の変色や総ビリルビン及びクレアチニン検査に影響が認められたとの報告がある。

9．過量投与

徴候、症状：本剤5,000mgを過量投与した症例では、軽度の発疹、一過性の徐脈、疲労、AST（GOT）及びALT（GPT）上昇が報告され、血小板数は929,000/μLまで増加した。

処置：吸収を抑えるために、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム等の多価陽イオンを含有する製剤の経口投与を考慮すること。また、血小板数の検査を頻回に行い、患者の状態を十分に観察すること。本剤の腎排泄の寄与は小さく、血漿蛋白結合率が高いため、血液透析は有効な除去法ではないと考えられる。

＊＊10．適用上の注意

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

11．その他の注意

本剤はヒト及びチンパンジー以外のトロンボポエチン受容体に対し親和性をもたず、ヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性を示さない。このため毒性試験において、薬理活性に付随する影響は評価されていない。

【薬物動態】

1．血中濃度

日本人健康成人男性を対象に、本剤25、50あるいは75mgを空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後3～4時間（中央値）で最高血漿中濃度（Cmax）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（Cmax及びAUC）は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約7日で定常状態に達すると考えられた。表-1に薬物動態パラメータを示した。[7,8]

表-1　健康成人に単回及び10日間反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量（mg）	例数	Cmax（μg/mL）	AUC[a]（μg·hr/mL）	tmax（hr）	$t_{1/2}$（hr）	CL/F（L/hr）
単回投与						
25	10	3.56±1.13	55.4±23.2	3.0(2.0-5.0)	29.6±5.0	0.534±0.256
50	10	6.44±2.14	106.6±32.4	3.0(1.5-5.0)	31.0±5.9	0.525±0.218
75	10	8.39±2.84	134.9±37.4	3.0(2.0-6.0)	32.4±7.6	0.604±0.201
反復投与						
25	10	4.83±1.17	58.9±18.4	3.0(1.5-5.0)	39.7±3.2	0.478±0.196
50	9	10.6±2.38	133.8±33.6	4.0(2.0-5.0)	51.3±12.2	0.396±0.102
75	10	12.78±2.84	164.2±35.5	4.0(2.0-5.0)	47.8±11.5	0.476±0.102

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）

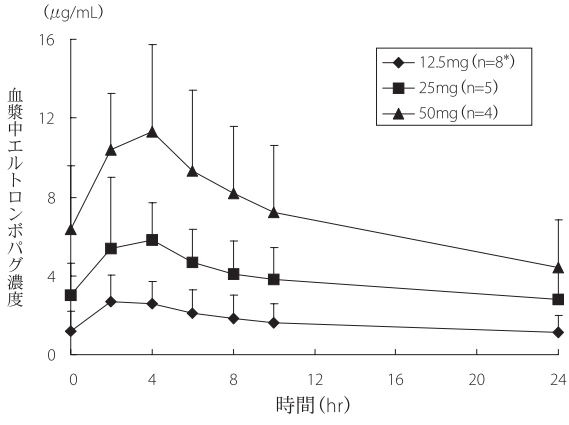
a）単回投与：$AUC_{0-\infty}$、反復投与：$AUC_{0-\tau}$

日本人特発性血小板減少性紫斑病患者に本剤12.5、25あるいは50mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-2に、血漿中エルトロンボパグ濃度推移を図-1に示した。[9,10]

表-2　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	tmax(hr)	$AUC_{0-\tau}$(μg·hr/mL)	$t_{1/2}$[b](hr)
12.5	8	2.99±1.25	3.19(2.00-4.17)	41.64±24.36[a]	19.5±7.16[a]
25	5	6.78±2.62	4.00(2.00-4.00)	92.53±41.12	27.0±7.66
50	4	11.88±3.93	2.97(1.92-4.17)	171.6±75.24	18.2±4.94

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n=7　b）24時間までのポイントから算出のため、参考値



*：24時間のポイントのみ　n=7

図-1　日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の定常状態における血漿中エルトロンボパグ濃度推移（平均値±標準偏差）

なお、日本人及び外国人の成績を用いた母集団薬物動態解析の結果、エルトロンボパグの$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者（主に白人）と比較して、東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者で約87%高値を示した。また、日本人特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$は、非東アジア系特発性血小板減少性紫斑病患者の$AUC_{0-\tau}$（母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約85%高値を示した。[11,12]

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない中等症以上の日本人再生不良性貧血患者に本剤25mgを投与した時の定常状態における薬物動態パラメータを表-3に示した。[6]

表-3　日本人再生不良性貧血患者の定常状態における薬物動態パラメータ

投与量(mg)	例数	Cmax(μg/mL)	tmax(hr)	$AUC_{0-\tau}$[a](μg·hr/mL)
25	5	6.41±4.20	2.00(1.90-7.58)	99.20±119.0

算術平均値±標準偏差、tmaxは中央値（範囲）
a）n=3

2．分布

本剤は*in vitro*試験の結果、2～100μg/mLの濃度範囲で99.9%以上がヒト血漿蛋白質と結合し、主な結合蛋白質はアルブミンであった。
本剤はBCRPの基質であったが、P-糖蛋白質（Pgp）及びOATP1B1の基質ではないことが確認された。また、本剤は*in vitro*試験でOATP1B1及びBCRPを阻害(IC_{50}値：いずれも約2.7μM）した。

3．代謝

本剤は*in vitro*試験の結果、最大100μMの濃度でCYP1A2、CYP2A6、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4/5及びCYP4A9/11の活性を阻害しなかったが、CYP2C8（パクリタキセル）及びCYP2C9（ジクロフェナク）の活性を阻害し、IC_{50}値はそれぞれ24.8μM（11μg/mL）及び20.2μM（8.9μg/mL）であった。[13]
健康成人男性に本剤75mgを反復経口投与した時、本剤はCYP1A2、CYP2C19、CYP2C9及びCYP3A4の活性を阻害及び誘導しなかった（外国人データ）。[14]
本剤は*in vitro*試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7及びUGT2B15の活性を阻害（IC_{50}値：3.0～33μM）した。[13]
健康成人男性に本剤の^{14}C-標識体75mgを経口投与した時、酸化体、グルクロン酸抱合体、グルタチオン抱合体又はシステイン抱合体に代謝された（外国人データ）。また、*in vitro*試験の結果、本剤の酸化的代謝にはCYP1A2及びCYP2C8が、グルクロン酸抱合にはUGT1A1及びUGT1A3が関与していると考えられた。[13]

4．排泄（外国人データ）[15]

本剤の主な排泄経路は糞中であり、本剤の^{14}C-標識体75mgを単回経口投与後168時間までに、平均で投与量の30.7%が尿中に、投与量の58.9%が糞中に排泄された。尿中に未変化体（エルトロンボパグ）は認められず、糞中には投与量の約20%が未変化体として排泄された。

5．食事の影響（外国人データ）

健康成人に本剤50mgを、乳製品を含む高カロリー、高脂肪の食事（カルシウム427mg含有）とともに単回経口投与した時、空腹時に比べて$AUC_{0-\infty}$は59%、Cmaxは65%低下した。また、本剤75mgを高脂肪又は低脂肪のカルシウム含有量の低い（50mg未満）食事とともに投与した時、いずれもエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxに影響を与えなかった。[2]
（参考）
健康成人にエルトロンボパグの経口懸濁液用粉末（以下、PfOS）製剤25mg（国内未承認）を高カルシウム食（カルシウム約448mg）摂取2時間前に単回投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ20%及び14%低下した。一方、高カルシウム食摂取2時間後にPfOS製剤25mgを単回投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxは、空腹時投与と比べてそれぞれ47%及び48%低下した。[3]

6．性別・年齢[11]

母集団薬物動態解析の結果、女性特発性血小板減少性紫斑病患者における$AUC_{0-\tau}$は、男性に比べて約50%高かった。また、年齢は本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

7．腎障害患者における薬物動態（外国人データ）[16,17]

腎障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の腎障害患者（CLcr：50～80mL/min）で32%、中等度の腎障害患者（CLcr：30～49mL/min）で36%、重度の腎障害患者（CLcr：30mL/min未満）で60%低かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の腎障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に32.65～99.32、22.54～83.51、21.10～109.95、3.44～117.54μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

8．肝障害患者における薬物動態（外国人データ）[16,17]

肝障害患者に本剤50mgを単回経口投与した時のエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$の幾何平均値は健康成人と比べて軽度の肝障害患者（Child-Pughスコア：5～6）で41%、中等度の肝障害患者（Child-Pughスコア：7～9）で93%、重度の肝障害患者（Child-Pughスコア：10以上）で80%高かった。しかしながら、健康成人及び軽度～重度の肝障害患者の$AUC_{0-\infty}$の範囲（最小値～最大値）は、順に34.46～174.99、35.86～127.74、57.64～263.22、32.26～263.51μg·hr/mLとばらつきが大きかった。

9．相互作用

(1) 制酸剤（外国人データ）[2]

健康成人に、本剤75mgと多価陽イオン（水酸化アルミニウム及び炭酸マグネシウム）を含む制酸剤を単回併用投与した時、エルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはともに約70%低下した。

(2) ロスバスタチン（外国人データ）[1]

健康成人に本剤75mg投与の定常状態時に、OATP1B1及びBCRPの基質であるロスバスタチン10mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてロスバスタチンの$AUC_{0-\infty}$は55%、Cmaxは103%増加した（n=39）。層別解析の結果、アジア人では、$AUC_{0-\infty}$は32%、Cmaxは61%増加した（n=21）。なお、ロスバスタチンは、本剤の薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(3) ロピナビル/リトナビル配合剤（外国人データ）[4]

健康成人にロピナビル400mg/リトナビル100mg配合剤１日２回反復投与時に、本剤100mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$は17%低下した（n＝40）。

(4) シクロスポリン

健康成人に本剤50mg単回投与時に、シクロスポリン200mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ18%及び25%低下した（n＝37及びn＝39）。また、シクロスポリン600mgを単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロンボパグの$AUC_{0-\infty}$及びCmaxはそれぞれ24%及び39%低下した（n＝33及びn＝37）。（外国人データ）[5]

既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者に本剤50mgを１日１回反復投与した時のエルトロンボパグのトラフ値（平均値）は、シクロスポリン非併用患者（n＝12）と比べてシクロスポリン25～250mgを１日２回反復併用投与した患者で73%高値を示した（n＝８）。（日本人データ）[6]

【臨 床 成 績】

１．慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした臨床試験

(1) 国内二重盲検比較試験[9,10]

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）23例を対象として、二重盲検下で本剤12.5又は25mgを１日１回空腹時に、７週間投与した。投与は12.5mgから開始し、投与３週目の血小板数に応じて25mgに用量調節した。その結果、投与６週目における本剤の有効率（血小板数が50,000/μL以上、400,000/μL以下に増加した患者の割合［95%信頼区間］）は60%［32.29,83.66］であり、プラセボ（０%［0.00,36.94］）に比べて明らかな血小板数増加効果が認められた。

二重盲検期終了後は、本剤の投与期間が26週間になるように本剤を継続投与した。用量は血小板数に応じて12.5、25又は50mgに調節した。その結果、投与５週目から26週目までの血小板数（中央値）は50,000/μLを超えて推移し、血小板数の増加に伴い出血症状が改善した（図-２、３）。

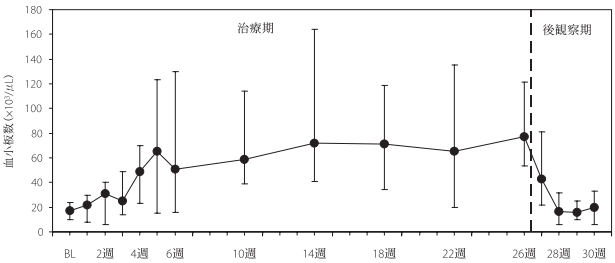


図-2　血小板数（中央値）の推移：TRA108109試験

Bars represent the 25th and 75th percentiles

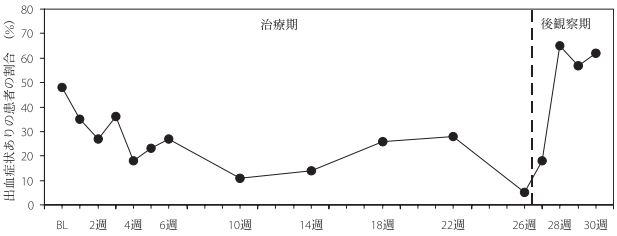


図-3　出血症状がみられた患者の割合の推移：TRA108109試験

(2) 国内長期継続投与試験[18,19]

上記23例中19例が国内長期継続投与試験に移行した。用量は血小板数に応じて12.5～50mgに調節し、19例中10例では異なる用量の組み合わせや投与間隔の調節も行った。その結果、長期継続投与試験でも血小板数の増加と出血症状の改善が示された。投与期間の中央値は833.0日（範囲:301～981日）であった。（最終報告時）

(3) 海外二重盲検比較試験[20,21]

既治療の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が30,000/μL未満）197例を対象として、本剤25、50又は75mgを１日１回空腹時に、26週間投与する二重盲検試験を実施した（本剤135例、プラセボ62例）。投与は50mgから開始し、血小板数に応じて25、50又は75mgに用量調節した。その結果、本剤群のプラセボ群に対する血小板数増加効果のオッズ比［99%信頼区間］は8.2［3.59,18.73］であり、有意に高かった（p<0.001）。また、本剤群の血小板数（中央値）は、投与１週目より増加し、投与２～26週目まで50,000/μLを超えて推移した（図-４）。本剤投与により出血症状（WHO Bleeding Scaleを用いて評価、Grade２～４）が認められた患者の割合について、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比［95%信頼区間］は0.35［0.19,0.64］であり、本剤群の方が有意に低下した（p<0.001）。（本剤の国内承認用量は12.5～50mgを１日１回投与である。）

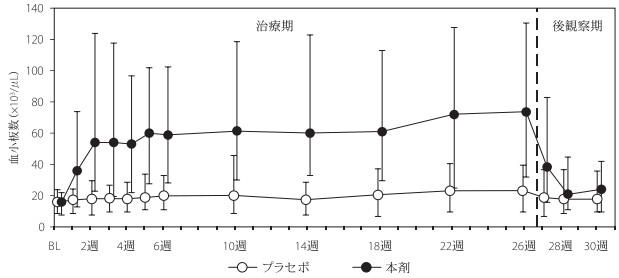


図-4　血小板数（中央値）の推移

２．再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

(1) 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験[22]

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の再生不良性貧血患者（中等症以上）10名を対象として、抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリンに本剤を併用投与した。抗胸腺細胞免疫グロブリン/シクロスポリン開始後、15日目から初回投与量として本剤75mgを１日１回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて２週間ごとに25mgずつ減量した。その結果、投与26週時の奏効率［95%信頼区間］は70.0%［34.8,93.3］であった。なお、奏効率は寛解（輸血非依存かつ血球数の改善）が得られた患者の割合と定義した。

(2) 既存治療で効果不十分な再生不良性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験[6]

抗胸腺細胞免疫グロブリンに治療抵抗性若しくは再発又は抗胸腺細胞免疫グロブリン治療が受けられない再生不良性貧血患者（中等症以上）21名を対象として、初回投与量として本剤25mgを１日１回空腹時に経口投与し、血小板数に応じて２週間ごとに25mgずつ、最大100mg/日まで用量調節した。その結果、投与26週時における血液学的反応率［95%信頼区間］は、47.6%［25.7,70.2］であった。なお、血液学的反応率は１系統以上の血球に改善〔血小板数が≥20,000/μL増加又は血小板輸血非依存、ヘモグロビン値が≥1.5g/dL増加（投与前値が９g/dL未満の場合）又は赤血球輸血量の減少、好中球数が≥100%（投与前値が500/μL未満の場合）又は≥500/μL増加のうち、１つ以上該当〕を認めた患者の割合と定義した。投与継続により血球系統（血小板、赤血球及び好中球）の更なる改善を認め、投与26週時点で２系統に改善を認めた４名では投与52週時点には３系統が改善した。

【薬 効 薬 理】

１．作用機序[23]

ヒトトロンボポエチン受容体との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチンのシグナル伝達経路の一部を活性化することにより巨核球及び骨髄前駆細胞の増殖及び分化を促進させる。

２．血小板産生促進作用[23]

(1) *In vitro*において、ヒト巨核球系細胞株の増殖を促進させ、ヒト骨髄前駆細胞の巨核球への分化を誘導した。

(2) チンパンジーへの５日間経口投与により、最終投与の６～10日後に血小板数は約２倍に増加した。

３．造血促進作用（再生不良性貧血）[24]

*In vitro*及び*in vivo*において、ヒト骨髄幹細胞及び前駆細胞の増殖及び分化を促進させ、多系統の血球が増加した。

4．正常血小板機能に及ぼす影響[25]

ヒト正常血小板においてアデノシン二リン酸誘発の血小板凝集に影響を及ぼさず、P-セレクチンの発現を誘導しなかった。

【有効成分に関する理化学的知見】

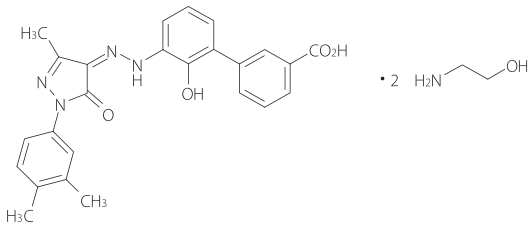
一般名：エルトロンボパグ　オラミン（Eltrombopag Olamine）

化学名：3′-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene]hydrazino}-2′-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol)

分子式：$C_{25}H_{22}N_4O_4 \cdot 2(C_2H_7NO)$

分子量：564.63

構造式：



性　状：赤色～褐色の粉末

分配係数（log P）：4.05

【承 認 条 件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包　　装】

レボレード錠12.5mg　70錠（7錠×10）両面アルミニウムPTP

レボレード錠25mg　70錠（7錠×10）両面アルミニウムPTP

【主 要 文 献】

1）Allred,A.J.et al.：Br.J.Clin.Pharmacol.72(2),321,2011〔20152521〕

2）Williams,D.D.et al.：Clin.Ther.31(4),764,2009〔20152327〕

3）Wire,M.B.et al.：Clin.Ther.34(3),699,2012〔20152652〕

4）Wire,M.B.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.56(6),2846,2012〔20152670〕

5）社内資料：エルトロンボパグとシクロスポリンの薬物相互作用（201583試験）〔20160747〕

6）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1201試験）〔20170501〕

7）Shida,Y.et al.：臨床薬理42(1),11,2011〔20154538〕

8）社内資料：国内第Ⅰ相臨床試験（TRA104603試験,TRA105580試験）〔20160020〕

9）Tomiyama,Y.et al.：J.Thromb.Haemost.10(5),799,2012〔20152644〕

10）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109試験）〔20155833〕

11）Gibiansky,E.et al.：J.Clin.Pharmacol.51(6),842,2011〔20152522〕

12）社内資料：母集団薬物動態解析〔20160021〕

13）社内資料：代謝〔20160022〕

14）Jenkins,J.et al.：Eur.J.Clin.Pharmacol.66(1),67,2010〔20152334〕

15）社内資料：排泄〔20160023〕

16）Bauman,J.W.et al.：J.Clin.Pharmacol.51(5),739,2011〔20152523〕

17）社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態〔20160024〕

18）Katsutani,S.et al.：Int.J.Hematol.98(3),323,2013〔20152700〕

19）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433試験）〔20155834〕

20）Cheng,G.et al.：Lancet 377(9763),393,2011
Department of Error：Lancet.377(9763),382,2011〔20152366〕

21）社内資料:海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537試験;RAISE試験）〔20155835〕

22）社内資料：国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（ETB115E1202試験）〔20170502〕

23）Erickson-Miller,C.L.et al.：Stem Cells 27(2),424,2009〔20152326〕

24）Sun,H.et al.：Stem Cell Res.9(2),77,2012〔20170519〕

25）Erhardt,J.A.et al.：Exp.Hematol.37(9),1030,2009〔20152344〕

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

ノバルティスファーマ株式会社　ノバルティスダイレクト

〒105-6333 東京都港区虎ノ門１-23-１

NOVARTIS DIRECT

0120-003-293

受付時間：月～金 9：00～17：30

（祝日及び当社休日を除く）

www.novartis.co.jp

（06）

製造販売

ノバルティス ファーマ株式会社

東京都港区虎ノ門１－２３－１

注）最新の添付文書を参照すること。

**2022 年 7 月改訂（第 2 版）
*2020 年 7 月改訂（第 1 版）

日本標準商品分類番号
872456

貯　　法：室温保存
有効期間：5 年

合成副腎皮質ホルモン剤

日本薬局方　プレドニゾロン錠

処方箋医薬品注)

プレドニン®錠5mg

PREDONINE® Tablets

承認番号	16000AMZ01740000
販売開始	1956 年 3 月

SHIONOGI

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される患者についてのみ実施すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 デスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）を投与中の患者［10.1 参照］

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	プレドニン錠 5mg
有効成分	1 錠中 プレドニゾロン 5mg
添加剤	乳糖水和物、トウモロコシデンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロースカルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	プレドニン錠 5mg		
性状・剤形	うすいだいだい色の素錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径 約 5.0mm 厚さ 約 2.3mm		
質量	約 0.05g		
識別コード	341：5		

4. 効能・効果

○ **内科・小児科領域**

(1) **内分泌疾患**：慢性副腎皮質機能不全（原発性、続発性、下垂体性、医原性）、急性副腎皮質機能不全（副腎クリーゼ）、副腎性器症候群、亜急性甲状腺炎、甲状腺中毒症〔甲状腺（中毒性）クリーゼ〕、甲状腺疾患に伴う悪性眼球突出症、ACTH 単独欠損症

(2) **リウマチ疾患**：関節リウマチ、若年性関節リウマチ（スチル病を含む）、リウマチ熱（リウマチ性心炎を含む）、リウマチ性多発筋痛

(3) **膠原病**：エリテマトーデス（全身性及び慢性円板状）、全身性血管炎（高安動脈炎、結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症を含む）、多発性筋炎（皮膚筋炎）、強皮症

(4) **川崎病の急性期（重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合）**

(5) **腎疾患**：ネフローゼ及びネフローゼ症候群

(6) **心疾患**：うっ血性心不全

(7) **アレルギー性疾患**：気管支喘息、喘息性気管支炎（小児喘息性気管支炎を含む）、薬剤その他の化学物質によるアレルギー・中毒（薬疹、中毒疹を含む）、血清病

(8) **重症感染症**：重症感染症（化学療法と併用する）

(9) **血液疾患**：溶血性貧血（免疫性又は免疫性機序の疑われるもの）、白血病（急性白血病、慢性骨髄性白血病の急性転化、慢性リンパ性白血病）（皮膚白血病を含む）、顆粒球減少症（本態性、続発性）、紫斑病（血小板減少性及び血小板非減少性）、再生不良性貧血、凝固因子の障害による出血性素因

(10) **消化器疾患**：限局性腸炎、潰瘍性大腸炎

(11) **重症消耗性疾患**：重症消耗性疾患の全身状態の改善（癌末期、スプルーを含む）

(12) **肝疾患**：劇症肝炎（臨床的に重症とみなされるものを含む）、胆汁うっ滞型急性肝炎、慢性肝炎（活動型、急性再燃型、胆汁うっ滞型）（但し、一般的治療に反応せず肝機能の著しい異常が持続する難治性のものに限る）、肝硬変（活動型、難治性腹水を伴うもの、胆汁うっ滞を伴うもの）

(13) **肺疾患**：サルコイドーシス（但し、両側肺門リンパ節腫脹のみの場合を除く）、びまん性間質性肺炎（肺線維症）（放射線肺臓炎を含む）

(14) **結核性疾患（抗結核剤と併用する）**
肺結核（粟粒結核、重症結核に限る）、結核性髄膜炎、結核性胸膜炎、結核性腹膜炎、結核性心のう炎

(15) **神経疾患**：脳脊髄炎（脳炎、脊髄炎を含む）（但し、一次性脳炎の場合は頭蓋内圧亢進症状がみられ、かつ他剤で効果が不十分なときに短期間用いること）、末梢神経炎（ギランバレー症候群を含む）、筋強直症、重症筋無力症、多発性硬化症（視束脊髄炎を含む）、小舞踏病、顔面神経麻痺、脊髄蜘網膜炎、デュシェンヌ型筋ジストロフィー

(16) **悪性腫瘍**：悪性リンパ腫及び類似疾患（近縁疾患）、多発性骨髄腫、好酸性肉芽腫、乳癌の再発転移

(17) **その他の内科的疾患**：特発性低血糖症、原因不明の発熱

○ **外科領域**
副腎摘除、臓器・組織移植、侵襲後肺水腫、副腎皮質機能不全患者に対する外科的侵襲、蛇毒・昆虫毒（重症の虫さされを含む）

○ **整形外科領域**
強直性脊椎炎（リウマチ性脊椎炎）

○ **産婦人科領域**
卵管整形術後の癒着防止、副腎皮質機能障害による排卵障害

○ **泌尿器科領域**
前立腺癌（他の療法が無効な場合）、陰茎硬結

○ **皮膚科領域**
△印の付されている効能・効果に対しては、外用剤を用いても効果が不十分な場合あるいは十分な効果を期待し得ないと推定される場合にのみ用いること
△湿疹・皮膚炎群（急性湿疹、亜急性湿疹、慢性湿疹、接触皮膚炎、貨幣状湿疹、自家感作性皮膚炎、アトピー皮膚炎、乳・幼・小児湿疹、ビダール苔癬、その他の神経皮膚炎、脂漏性皮膚炎、進行性指掌角皮症、その他の手指の皮膚炎、陰部あるいは肛門湿疹、耳介及び外耳道の湿疹・皮膚炎、鼻前庭及び鼻翼周辺の湿疹・皮膚炎など）（但し、重症例以外は極力投与しないこと）、△痒疹群（小児ストロフルス、蕁麻疹様苔癬、固定蕁麻疹を含む）

（但し、重症例に限る。また、固定蕁麻疹は局注が望ましい）、蕁麻疹（慢性例を除く）（重症例に限る）、△乾癬及び類症〔尋常性乾癬（重症例）、関節症性乾癬、乾癬性紅皮症、膿疱性乾癬、稽留性肢端皮膚炎、疱疹状膿痂疹、ライター症候群〕、△掌蹠膿疱症（重症例に限る）、△毛孔性紅色粃糠疹（重症例に限る）、△扁平苔癬（重症例に限る）、成年性浮腫性硬化症、紅斑症（△多形滲出性紅斑、結節性紅斑）（但し、多形滲出性紅斑の場合は重症例に限る）、IgA 血管炎（重症例に限る）、ウェーバークリスチャン病、粘膜皮膚眼症候群〔開口部びらん性外皮症、スチブンス・ジョンソン病、皮膚口内炎、フックス症候群、ベーチェット病（眼症状のない場合）、リップシュッツ急性陰門潰瘍〕、レイノー病、△円形脱毛症（悪性型に限る）、天疱瘡群（尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、Senear-Usher 症候群、増殖性天疱瘡）、デューリング疱疹状皮膚炎（類天疱瘡、妊娠性疱疹を含む）、先天性表皮水疱症、帯状疱疹（重症例に限る）、△紅皮症（ヘブラ紅色粃糠疹を含む）、顔面播種状粟粒性狼瘡（重症例に限る）、アレルギー性血管炎及びその類症（急性痘瘡様苔癬状粃糠疹を含む）、潰瘍性慢性膿皮症、新生児スクレレーマ

○ 眼科領域

内眼・視神経・眼窩・眼筋の炎症性疾患の対症療法（ブドウ膜炎、網脈絡膜炎、網膜血管炎、視神経炎、眼窩炎性偽腫瘍、眼窩漏斗尖端部症候群、眼筋麻痺）、外眼部及び前眼部の炎症性疾患の対症療法で点眼が不適当又は不十分な場合（眼瞼炎、結膜炎、角膜炎、強膜炎、虹彩毛様体炎）、眼科領域の術後炎症

○ 耳鼻咽喉科領域

急性・慢性中耳炎、滲出性中耳炎・耳管狭窄症、メニエル病及びメニエル症候群、急性感音性難聴、血管運動（神経）性鼻炎、アレルギー性鼻炎、花粉症（枯草熱）、副鼻腔炎・鼻茸、進行性壊疽性鼻炎、喉頭炎・喉頭浮腫、食道の炎症（腐蝕性食道炎、直達鏡使用後）及び食道拡張術後、耳鼻咽喉科領域の手術後の後療法、難治性口内炎及び舌炎（局所療法で治癒しないもの）、嗅覚障害、急性・慢性（反復性）唾液腺炎

6. 用法・用量

通常、成人にはプレドニゾロンとして 1 日 5～60mg を 1～4 回に分割経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減するが、悪性リンパ腫に用いる場合、抗悪性腫瘍剤との併用において、1 日量として 100mg/m^2（体表面積）まで投与できる。

川崎病の急性期に用いる場合、通常、プレドニゾロンとして 1 日 2mg/kg（最大 60mg）を 3 回に分割経口投与する。

7. 用法・用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 本剤の投与量、投与スケジュール、漸減中止方法等については、関連学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与すること。

〈川崎病の急性期〉

7.2 有熱期間は注射剤で治療し、解熱後に本剤に切り替えること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 本剤の投与により、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、消化管潰瘍、糖尿病、精神障害等の重篤な副作用があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては次の注意が必要である。

8.1.1 投与に際しては、特に適応、症状を考慮し、他の治療法によって十分に治療効果が期待できる場合には、本剤を投与しないこと。また、局所的投与で十分な場合には、局所療法を行うこと。

8.1.2 投与中は副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には増量するなど適切な処置を行うこと。

8.1.3 特に、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。［11.1.1 参照］

・本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。

・水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

8.1.4 連用後、投与を急に中止すると、ときに発熱、頭痛、食欲不振、脱力感、筋肉痛、関節痛、ショック等の離脱症状があらわれることがあるので、投与を中止する場合には、徐々に減量するなど慎重に行うこと。離脱症状があらわれた場合には、直ちに再投与又は増量すること。

8.2 本剤の長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後 6 ヵ月以内の患者では、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。［11.1.1 参照］

8.3 連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症を来すことがあるので、定期的に検査をすることが望ましい。［9.1.1、11.1.7 参照］

〈強皮症〉

8.4 強皮症患者における強皮症腎クリーゼの発現率は、副腎皮質ホルモン剤投与患者で高いとの報告がある。本剤を強皮症患者に投与する場合は、血圧及び腎機能を慎重にモニターし、強皮症腎クリーゼの徴候や症状の出現に注意すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 以下の患者には治療上やむを得ないと判断される場合を除き投与しないこと。

(1) 有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(2) 消化性潰瘍の患者

肉芽組織増殖抑制作用により、潰瘍治癒（組織修復）が障害されるおそれがある。［11.1.3 参照］

(3) 精神病の患者

大脳辺縁系の神経伝達物質に影響を与え、症状が増悪することがある。［11.1.5 参照］

(4) 結核性疾患の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(5) 単純疱疹性角膜炎の患者

免疫機能抑制作用により、症状が増悪することがある。［11.1.1 参照］

(6) 後嚢白内障の患者

症状が増悪することがある。［8.3、11.1.7 参照］

(7) 緑内障の患者

眼圧の亢進により、緑内障が増悪することがある。［8.3、11.1.7 参照］

(8) 高血圧症の患者

電解質代謝作用により、高血圧症が増悪することがある。

(9) 電解質異常のある患者

電解質代謝作用により、電解質異常が増悪することがある。

(10) 血栓症の患者

血液凝固促進作用により、症状が増悪することがある。［11.1.8

参照］

（11）最近行った内臓の手術創のある患者

創傷治癒（組織修復）が障害されることがある。

（12）急性心筋梗塞を起こした患者

心破裂を起こしたとの報告がある。［11.1.9 参照］

9.1.2 感染症の患者（有効な抗菌剤の存在しない感染症、全身の真菌症を除く）

免疫機能抑制作用により、感染症が増悪するおそれがある。［11.1.1 参照］

9.1.3 糖尿病の患者

糖新生作用等により血糖が上昇し、糖尿病が増悪するおそれがある。［11.1.2 参照］

9.1.4 骨粗鬆症の患者

蛋白異化作用等により、骨粗鬆症が増悪するおそれがある。［11.1.6 参照］

9.1.5 甲状腺機能低下のある患者

血中半減期が延長するとの報告があり、副作用があらわれるおそれがある。

9.1.6 脂肪肝の患者

脂肪分解・再分布作用により、肝臓への脂肪沈着が増大し、脂肪肝が増悪するおそれがある。

9.1.7 脂肪塞栓症の患者

大量投与により脂肪塞栓症が起こるとの報告があり、症状が増悪するおそれがある。

9.1.8 重症筋無力症の患者

使用当初、一時症状が増悪するおそれがある。

9.1.9 B型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。なお、投与開始前にHBs抗原陰性の患者において、B型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。［11.1.1 参照］

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 腎不全の患者

薬物の排泄が遅延するため、体内蓄積による副作用があらわれるおそれがある。［16.1.1 参照］

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 肝硬変の患者

代謝酵素活性の低下等により、副作用があらわれやすい。［16.1.1 参照］

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物試験（ラット[1]、マウス[2]、ウサギ[3]、ハムスター[4]）で催奇形作用が報告されており、また、新生児に副腎不全を起こすことがある。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。母乳中へ移行することがある。

9.7 小児等

9.7.1 観察を十分に行うこと。発育抑制があらわれることがある。

9.7.2 頭蓋内圧亢進症状や高血圧性脳症があらわれることがある。

9.8 高齢者

長期投与した場合、感染症の誘発、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧症、後嚢白内障、緑内障等の副作用があらわれやすい。［16.1.2 参照］

10. 相互作用

本剤は、主にCYP3A4で代謝される。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスモプレシン酢酸塩水和物 ミニリンメルト（男性における夜間多尿による夜間頻尿） ［2.2 参照］	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序は不明である。

＊10.2 併用注意（併用に注意すること）

	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	バルビツール酸誘導体 フェノバルビタール フェニトイン リファンピシン	本剤の作用が減弱することが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	バルビツール酸誘導体、フェニトイン、リファンピシンはCYPを誘導し、本剤の代謝が促進される。
	サリチル酸誘導体 アスピリン、アスピリンダイアルミネート、サザピリン等	併用時に本剤を減量すると、サリチル酸中毒を起こすことが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤はサリチル酸誘導体の腎排泄と肝代謝を促進し、血清中のサリチル酸誘導体の濃度が低下する。
	抗凝血剤 ワルファリンカリウム	抗凝血剤の作用を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は血液凝固促進作用がある。
	糖尿病用薬 ビグアナイド系薬剤 スルホニルウレア剤 速効型インスリン分泌促進剤 α-グルコシダーゼ阻害剤 チアゾリジン系薬剤 DPP-4阻害剤 GLP-1受容体作動薬 SGLT2阻害剤 インスリン製剤等	糖尿病用薬、インスリン製剤等の効果を減弱させることが報告されているので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は肝臓での糖新生を促進し、末梢組織での糖利用を抑制する。
	利尿剤（カリウム保持性利尿剤を除く） フロセミド、アセタゾラミド、トリクロルメチアジド等	低カリウム血症があらわれることがあるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用がある。
	活性型ビタミンD_3製剤 アルファカルシドール等	高カルシウム尿症、尿路結石があらわれることがあるので、併用する場合には、定期的に検査を行うなど観察を十分に行うこと。また、用量に注意すること。	機序は不明である。 本剤は尿細管でのカルシウムの再吸収阻害、骨吸収促進等により、また、活性型ビタミンD_3製剤は腸管からのカルシウム吸収促進により尿中へのカルシウムの排泄を増加させる。
	シクロスポリン	他の副腎皮質ホルモン剤の大量投与で、シクロスポリンの血中濃度が上昇するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	副腎皮質ホルモン剤はシクロスポリンの代謝を抑制する。
	エリスロマイシン	本剤の作用が増強されるとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	本剤の代謝が抑制される。
	非脱分極性筋弛緩剤 パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物	筋弛緩作用が減弱又は増強するとの報告があるので、併用する場合には用量に注意すること。	機序は不明である。
＊	キノロン系抗菌剤 レボフロキサシン水和物、メシル酸ガレノキサシン水和物等	腱障害のリスクを増加させるとの報告がある。これらの薬剤との併用は、治療上の有益性が危険性を上回る場合のみとすること。	機序は不明である。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異

常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 誘発感染症、感染症の増悪（頻度不明）

B型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。［8.1.3、8.2、9.1.1、9.1.2、9.1.9参照］

11.1.2 続発性副腎皮質機能不全、糖尿病（頻度不明）

［9.1.3参照］

11.1.3 消化管潰瘍、消化管穿孔、消化管出血（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.4 膵炎（頻度不明）

11.1.5 精神変調、うつ状態、痙攣（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.6 骨粗鬆症、大腿骨及び上腕骨等の骨頭無菌性壊死、ミオパチー（頻度不明）

［9.1.4参照］

11.1.7 緑内障、後嚢白内障、中心性漿液性網脈絡膜症、多発性後極部網膜色素上皮症（頻度不明）

連用により眼圧上昇、緑内障、後嚢白内障（症状：眼のかすみ）、中心性漿液性網脈絡膜症・多発性後極部網膜色素上皮症（症状：視力の低下、ものがゆがんで見えたり小さく見えたり、視野の中心がゆがんで見えにくくなる。中心性漿液性網脈絡膜症では限局性の網膜剥離がみられ、進行すると広範な網膜剥離を生じる多発性後極部網膜色素上皮症となる。）を来すことがある。［8.3、9.1.1参照］

11.1.8 血栓症（頻度不明）

［9.1.1参照］

11.1.9 心筋梗塞、脳梗塞、動脈瘤（頻度不明）

長期投与を行う場合には、観察を十分に行うこと。［9.1.1参照］

11.1.10 硬膜外脂肪腫（頻度不明）

11.1.11 腱断裂（頻度不明）

アキレス腱等の腱断裂があらわれることがある。

****11.2 その他の副作用**

種類＼頻度	頻度不明
過敏症	発疹
内分泌系	月経異常、クッシング症候群様症状
消化器	下痢、悪心・嘔吐、胃痛、胸やけ、腹部膨満感、口渇、食欲不振、食欲亢進、腸管嚢胞様気腫症
** 循環器	血圧上昇、徐脈
呼吸器	縦隔気腫
精神神経系	多幸症、不眠、頭痛、めまい、易刺激性
筋・骨格	筋肉痛、関節痛
脂質・蛋白質代謝	満月様顔貌、野牛肩、窒素負平衡、脂肪肝
体液・電解質	浮腫、低カリウム性アルカローシス
眼	網膜障害、眼球突出
血液	白血球増多
皮膚	ざ瘡、多毛、脱毛、色素沈着、皮下溢血、紫斑、線条、そう痒、発汗異常、顔面紅斑、脂肪織炎
その他	発熱、疲労感、ステロイド腎症、体重増加、精子数及びその運動性の増減、尿路結石、創傷治癒障害、皮膚・結合組織の菲薄化・脆弱化

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

副腎皮質ホルモン剤を投与中の患者にワクチン（種痘等）を接種して神経障害、抗体反応の欠如が起きたとの報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 プレドニゾロン静脈内投与

健康成人、慢性肝疾患患者及び慢性腎不全患者に、プレドニゾロン1mgをエタノール0.25mLで溶解し、生理食塩液30mLを加えて単回静注したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-1に示す[5]。［9.2.1、9.3.1参照］

表16-1 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	$T_{1/2}$(hr)	MCR[注1]（L/day・m^2）
健康成人	16	2.5±0.7	75±25
慢性肝疾患患者	20	3.0±0.7	61±14
慢性腎不全患者	16	3.7±1.2[注2]	47±22[注2]

注1：metabolic clearance rate
注2：健康成人と有意差あり $p<0.01$（t検定）
（測定法：RIA）（平均値±標準偏差）

16.1.2 プレドニゾン経口投与

健康成人と高齢者にプレドニゾン※0.8mg/kgを単回経口投与したときのプレドニゾロンの薬物動態パラメータを表16-2に示す[6]（外国人データ）。［9.8参照］

※：プレドニゾンは主として肝で急速にプレドニゾロンに変換され活性型となる。

表16-2 プレドニゾロン薬物動態パラメータ

対象	例数	Cmax（μg/mL）	Tmax（hr）	CL（mL/min・kg）
健康成人	19	0.648±0.115	1.283±0.700	2.74±0.39
高齢者	12	0.735±0.089[注]	1.100±0.800	2.04±0.28[注]

注：健康成人と有意差あり $p<0.01$（t検定）
（測定法：HPLC）（平均値±標準偏差）

16.3 分布

血漿蛋白結合率：90～95%

16.4 代謝

16.4.1 代謝物

(1) 健康成人3例に^{14}C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、尿中に排泄された総放射活性の33～42%が未変化体、12～29%が6β-水酸化体であった[7]。

(2) 強皮症患者1例に^{14}C-標識プレドニゾロン4mgを経口投与したとき、尿中に未変化体、プレドニゾン、20-ジヒドロ体、6β-水酸化体、6β-水酸化-20-ジヒドロ体の存在が確認された[8]（外国人データ）。

16.4.2 代謝酵素

プレドニゾロンの一部はC-6位が代謝され6β-水酸化体になる。その主な代謝酵素はCYP3A4である[9)、10)]。

16.4.3 初回通過効果

慢性肝疾患患者及び肝結紮患者のCmax及びTmaxは健康成人と有意な変化を認めなかった。プレドニゾロン内服時の初回通過効果は臨床上重要ではないことが示唆された[11]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人3例に^{14}C-標識プレドニゾロン30mgを経口投与したとき、7日間で総放射活性の42～75%が尿中に排泄された[7]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ステロイドは細胞質に存在する熱ショック蛋白質、抑制蛋白質と複合体を形成したステロイド受容体に結合後核内に移行し、ステロイド反応性の遺伝子を活性化させ、その薬理作用を発揮すると考えられている。また、血管内皮細胞やリンパ球等の細胞膜の障害を抑制するような膜の安定性に関与する作用や、フォスフォリパーゼA_2と呼ばれる細胞膜リン脂質からロイコトリエンやプロスタグランジンなど種々の炎症惹起物質を誘導する重要な酵素の機能を抑える作用も知られている。

炎症制御機序としては、単量体のステロイドとその受容体が複合体を形成することで、NFκBやAP-1と呼ばれるサイトカイン産生の誘導や細胞接着分子の発現等を調節している細胞内転写因子

の機能を抑制し、2量体の受容体と結合した場合は、リポコルチン等の誘導を介すると考えられている[12]。一方、免疫抑制機序は多彩である。リンパ組織からTリンパ球の遊出を抑制すると共に、その増殖や活性化に係るIL-2の産生を抑制し、更にアポトーシスを促進すること等により血中Tリンパ球数を低下させ細胞性免疫を障害する。また、好中球の遊走能及び貪食能を障害すると共に、マクロファージの貪食・殺菌能障害、TNF-α、IL-1などの炎症性サイトカイン産生抑制及びリンパ球への抗原提示能障害により液性及び細胞性免疫に影響する。更に、血中Bリンパ球数を低下させ、長期間使用時には免疫グロブリン産生量を低下させる。これら以外にも、好酸球や好塩基球、肥満細胞等にも影響する[13]。

18.2 薬理作用

プレドニゾロンは合成糖質副腎皮質ホルモンで、抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用のほか、広範囲にわたる代謝作用を有する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：プレドニゾロン
(Prednisolone)（JAN）［日局］

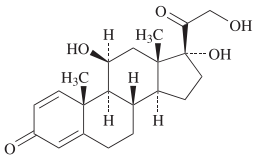
化学名：11β,17,21-Trihydroxypregna-1,4-diene-3,20-dione

分子式：$C_{21}H_{28}O_5$

分子量：360.44

性状：白色の結晶性の粉末である。
メタノール又はエタノール（95）にやや溶けやすく、酢酸エチルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。
結晶多形が認められる。

化学構造式：



融点：約235℃（分解）

分配係数：35.48［pH7、1-オクタノール/緩衝液］

20. 取扱い上の注意

本剤の錠剤表面に斑点が認められることがあるが、これは使用色素によるものである。

22. 包装

500錠［瓶、バラ］
100錠［10錠（PTP）×10］
500錠［10錠（PTP）×50］

23. 主要文献

〔文献請求番号〕
1) Momma,K.et al.:Pediatr Res.1981;15:19-21〔198101672〕
2) Pinsky,L.et al.:Science.1965;147:402-403〔200401965〕
3) Walker,B.E.:Proc Soc Exp Biol Med.1967;125:1281-1284〔196700167〕
4) Shah,R.M.et al.:J Embryol Exp Morph.1976;36:101-108〔200401966〕
5) Kawai,S.et al.:J Clin Endocrinol Metab.1985;60:848-854〔198503953〕
6) Stuck,A.E.et al.:Clin Pharmacol Ther.1988;43:354-362〔198802202〕
7) 中川卓雄:J Kyoto Pref Univ Med.1972;81:145-159〔197200400〕
8) Vermeulen,A.:J Endocrinol.1959;18:278-291〔195900090〕
9) 千葉寛:治療.1994;76:2214-2220〔199401231〕
10) 宮崎達男:ステロイドホルモン（清水直容編）.東京:中外医学社;1988.p48-54
11) Bergrem,H.et al.:Scand J Gastroenterol.1983;18:273-276〔198302390〕
12) 片山一朗:アレルギー.2006;55:1279-1283〔201900450〕
13) 藤井毅:一冊できわめるステロイド診療ガイド（田中廣壽ら編）.東京:文光堂;2015.p160-164〔201900451〕

24. 文献請求先及び問い合わせ先

塩野義製薬株式会社 医薬情報センター
〒541-0045 大阪市中央区道修町3丁目1番8号
電話 0120-956-734
FAX 06-6202-1541
https://www.shionogi.co.jp/med/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

シオノギファーマ株式会社
大阪府摂津市三島2丁目5番1号

26.2 販売元

塩野義製薬株式会社
大阪市中央区道修町3丁目1番8号

Ⓡ：登録商標

目次

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） 4
3. 組成・性状 4
3.1 組成 4
3.2 製剤の性状 4
4. 効能又は効果 4
5. 効能又は効果に関連する注意 5
6. 用法及び用量 5
7. 用法及び用量に関連する注意 5
8. 重要な基本的注意 6
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 7
9.1 合併症・既往歴等のある患者 7
9.1.1 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴（動脈及び静脈血栓塞栓症など）や素因（第 V 因子ライデン変異、アンチトロンビン III 欠損症など）を有する患者 7
9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） 7
9.3 肝機能障害患者 7
9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） 7
9.4 生殖能を有する者 7
9.5 妊婦 7
9.6 授乳婦 7
9.7 小児等 7
9.8 高齢者 8
10. 相互作用 8
10.2 併用注意（併用に注意すること） 8
11. 副作用 8
11.1 重大な副作用 9
11.1.1 重度の下痢（1.7%） 9
11.1.2 高血圧 9
11.1.3 好中球減少 9
11.1.4 感染症 9
11.1.5 肝機能障害（17.3%） 9
11.2 その他の副作用 9
12. 臨床検査値結果に及ぼす影響 9
14. 適用上の注意 9
14.1 薬剤調製時の注意 9
14.2 薬剤交付時の注意 9

16. 薬物動態 10
16.1 血中濃度 10
16.1.1 単回投与 10
16.1.2 反復投与 10
16.2 吸収 11
16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ 11
16.2.2 食事の影響 11
16.3 分布 11
16.4 代謝 11
16.5 排泄 11
16.6 特定の背景を有する患者 12
16.6.1 腎機能障害患者 12
16.6.2 肝機能障害患者 12
16.7 薬物相互作用 12
16.7.1 ケトコナゾール（経口剤：国内未承認） 12
16.7.2 リファンピシン 12
16.7.3 シンバスタチン 12
16.7.4 ジゴキシン 12
16.7.5 ロスバスタチン 13
16.7.6 その他の薬剤 13
17. 臨床成績 14
17.1 有効性及び安全性に関する試験 14
17.1.1 国内第 III 相臨床試験（二重盲検期） 14
17.1.2 国内第 III 相臨床試験（長期投与期） 14
17.1.3 海外第 III 相検証試験（C788-047 試験） 14
17.1.4 海外第 III 相検証試験（C788-048 試験） 15
17.1.5 海外第 III 相長期継続投与試験 15
18. 薬効薬理 15
18.1 作用機序 15
18.2 マクロファージに対する作用 16
18.3 B 細胞に対する作用 16
18.4 ITP モデルに対する作用 16
18.5 正常血小板機能に対する影響 16
19. 有効成分に関する理化学的知見 16
20. 取扱い上の注意 17
21. 承認条件 17
22. 包装 17
23. 主要文献 17
24. 文献請求先及び問い合わせ先 18

25. 保険給付上の注意 18
26. 製造販売業者等 18
26.1 製造販売元 18
26.2 提携先 18

年　月作成（第 1 版）
貯　　法：室温保存
有効期間：3 年

日本標準商品分類番号

経口血小板破壊抑制薬／脾臓チロシンキナーゼ阻害薬

	100 mg	150 mg
承認番号		
販売開始		

タバリス錠 100 mg
タバリス錠 150 mg
TAVALISSE Tablets

規制区分：
処方箋医薬品[注)]
注）医師等の処方箋により使用すること。

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

3. 組成・性状

3.1 組成

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

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
慢性特発性血小板減少性紫斑病

5. 効能又は効果に関連する注意

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

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

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的に実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜 1 段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.2、11.1.3、11.1.5、12.参照]

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

a) 1 日 2 回投与では 8 時間を目安に間隔を空けて投与すること。
b) 100 mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。

7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。

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

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

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

発現事象	対処方法（目安）
下痢［7.1、11.1.1 参照］	
グレード注) 3 又は 4 以下のいずれかに該当する場合等 - 投与開始前と比較して 1 日 7 回以上の排便回数の増加 - 入院を要する - 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合	本剤を休薬する。 グレード 1 以下に下痢が改善した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
高血圧［7.1、8.3、11.1.2 参照］	
収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上に上昇した場合	必要に応じて降圧薬の投与等を行う。 適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。 休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧	降圧薬の投与等を行う。

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

注）グレードは CTCAE ver 5.0 による。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。

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

8.3 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは 2 週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。［7.1、7.5、11.1.2 参照］

8.4 本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるので、2 週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。［7.1、7.5、11.1.3 参照］

8.5 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2 週間ごとに AST、ALT 及びビ

リルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。［7.1、7.5、11.1.5、12.参照］

8.6 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

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

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

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C）

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

9.4 生殖能を有する者

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

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験（ラット、マウス及び幼若ウサギ）

において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。

9.8 高齢者

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

10. 相互作用

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強い CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール クラリスロマイシン リトナビル 等 ［16.7.1 参照］	R406 の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。	これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用による。
強い CYP3A 誘導剤 カルバマゼピン フェニトイン リファンピシン 等 ［16.7.2 参照］	R406 の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。 本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。	これらの薬剤の強い CYP3A 誘導作用による。
シンバスタチン ［16.7.3 参照］	シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有し、R406 は CYP3A の弱い阻害作用を有する。
ジゴキシン ［16.7.4 参照］	ジゴキシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブは P-gp の阻害作用を有する。
ロスバスタチン ［16.7.5 参照］	ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。 併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮すること。	ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有する。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 重度の下痢（1.7%）

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

11.1.2 高血圧

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

11.1.3 好中球減少

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

11.1.4 感染症

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

11.1.5 肝機能障害（17.3%）

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

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査値結果に及ぼす影響

本剤は UGT1A1 を阻害することから、本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合（間接）ビリルビンの上昇が認められることがある。［7.1、7.5、8.5、11.1.5、16.7.6 参照］

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

PTP シートから取り出し一包化調剤することは避けること。［20.参照］

14.2 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

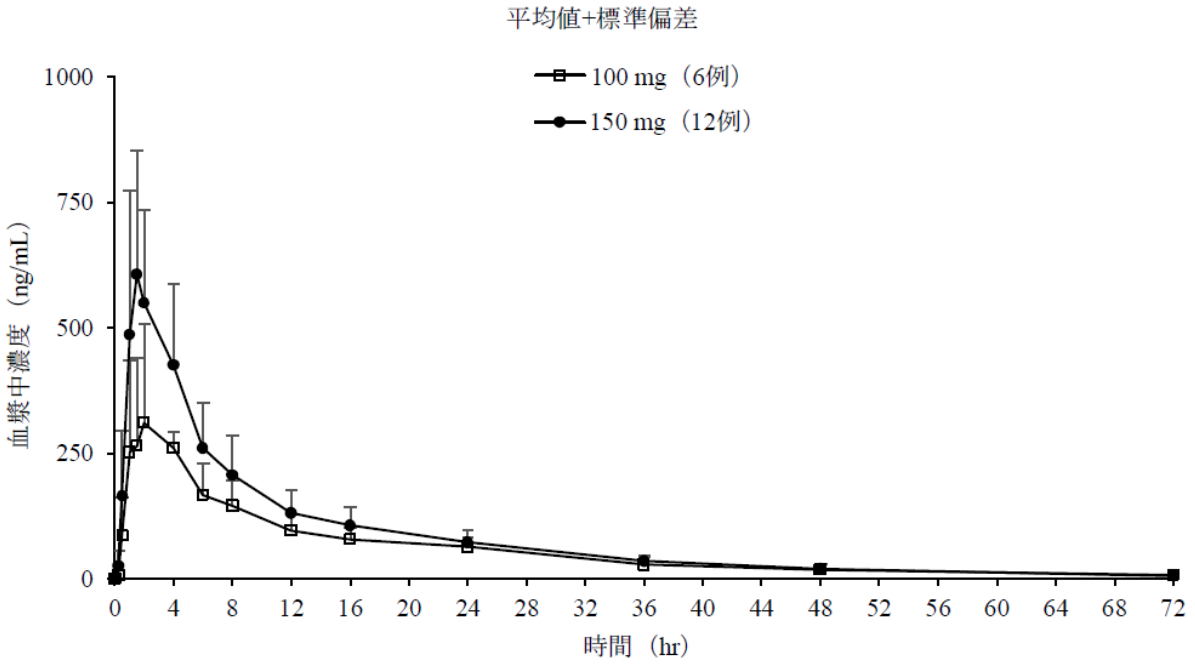
16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

日本人健康被験者を対象に本剤 100～150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、活性本体である R406 の薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下のとおりであった [1)]。

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

幾何平均値（幾何 CV%）
a) 中央値（最小値-最大値）



16.1.2 反復投与

日本人健康被験者を対象に本剤 150 mg を 1 日 1 回又は 100 mg を 1 日 2 回空腹時に 7 日間反復経口投与したとき、反復投与 7 日目の R406 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった [1)]。本剤 100 mg を 1 日 2 回投与したときの AUC_{τ} から算出した血漿中 R406 濃度の累積率は 2.22 倍であった [1)]。日本人健康被験者を対象に、本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 2 回空腹時に 7 日間反復経口投与したとき、反復投与 7 日目の R406 の C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 615～709 及び 1730～2360 ng/mL、AUC_{τ}（幾何平均値）はそれぞれ 4610～5040 及び 14100～17100 ng·hr/mL であり、本剤を 1 日 2 回投与したときの曝露は用量比を上回る増加を示した [1),2)]。

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

幾何平均値（幾何 CV%）
a) 中央値（最小値-最大値）

持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病（ITP）患者を対象に本剤 150 mg を 1 日 2 回反復経口投与したとき、定常状態の R406 の薬物動態パラメータは以下のとおりであった [3]（外国人データ）。

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

平均値（標準偏差）
a) 10 例

16.2 吸収

16.2.1 絶対的バイオアベイラビリティ

本剤は小腸で速やかに代謝された後、活性本体である R406 として速やかに吸収される。健康被験者 10 例を対象に本剤 150 mg を空腹時に単回経口投与したときの R406 の絶対的バイオアベイラビリティは 54.6%であった [4]（外国人データ）。ホスタマチニブの血漿中濃度はわずかであり、投与 4 時間後には検出されなかった [1]。

16.2.2 食事の影響

健康被験者 28 例を対象に、本剤 150 mg を食後（高脂肪/高カロリー食）に単回経口投与したとき、空腹時と比べて R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} はそれぞれ 1.23 倍及び 1.15 倍であった [5]（外国人データ）。

16.3 分布

R406 のヒト血漿蛋白結合率は 98.3%であった [6]（*in vitro*）。精製ヒト血清アルブミン及び精製 α_1-酸性糖蛋白に対する結合率はそれぞれ 96.3%及び 75.5%であった [6]（*in vitro*）。R406 は赤血球に分布し、血液/血漿中濃度比は 2.6 であった [6]（*in vitro*）。健康被験者を対象に[^{14}C]R406 100 μg を単回静脈内投与したとき、定常状態での分布容積（V_{ss}）は 256 L であった [4]（外国人データ）。

16.4 代謝

本剤は小腸でアルカリホスファターゼにより活性本体である R406 に代謝される [6]（*in vitro*）。R406 は主に CYP3A4 及び UDP グルクロン酸転移酵素（UGT1A9）により代謝される [6]（*in vitro*）。健康被験者 6 例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中では主に R406 として存在し、R406 の代謝物はわずかであった [7]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康被験者 6 例を対象に[^{14}C]ホスタマチニブ 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、投与された放射能の 19.3%が尿中に排出された。主に R406 の N-グルクロン酸抱合体として存在し、R406 の尿中排泄はわずかであった。残りの放射能（80.0%）は糞中に排泄され、主に R406 及び R406 のベンゼンジオール体として存在していた [7]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者を対象に本剤 150 mg を空腹時に単回経口投与したとき、腎機能正常者 8 例と比べて、R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は中等度の腎機能障害患者 8 例（Ccr：30 以上 50 mL/min 未満）でそれぞれ 0.78 倍及び 0.58 倍、血液透析を要する末期腎不全患者 8 例（透析後投与）でそれぞれ 0.74 倍及び 0.62 倍であった。また、末期腎不全患者に本剤 150 mg を透析開始 2 時間前に単回経口投与したとき、透析により除去された R406 量は投与量の 1%未満であった。非結合形 R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は腎機能障害患者と腎機能正常者で同程度であった [8]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ケトコナゾール（経口剤：国内未承認）

健康被験者 8 例を対象に本剤 80 mg [注)]（単回投与）と強い CYP3A 阻害剤であるケトコナゾール 200 mg（1 日 2 回反復投与）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 2.02 倍及び 1.37 倍であった [9]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.2 リファンピシン

健康被験者 15 例を対象に本剤 150 mg（単回投与）と強い CYP3A 誘導剤であるリファンピシン 600 mg（1 日 1 回反復投与）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 0.25 倍及び 0.41 倍であった [9]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.3 シンバスタチン

健康被験者 21 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と BCRP 及び CYP3A 基質であるシンバスタチン 40 mg（単回投与）を併用投与したとき、シンバスタチンを単独投与したときと比べて、シンバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.64 倍及び 2.13 倍であり、シンバスタチン酸の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.66 倍及び 1.83 倍であった [10]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.4 ジゴキシン

健康被験者 23 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と P-gp 基質であるジゴキシン 0.25 mg（1 日 1 回反復投与）を併用投与したとき、ジゴキシンを単独投与したときと比べて、ジゴキシンの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、それぞれ 1.37 倍及び 1.70 倍であった [11]（外国人データ）。

［10.2 参照］

16.7.5 ロスバスタチン

健康被験者 21 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と BCRP 基質であるロスバスタチン 20 mg（単回投与）を併用投与したとき、ロスバスタチンを単独投与したときと比べて、ロスバスタチンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.96 倍及び 1.88 倍であった [10]（外国人データ）。［10.2 参照］

16.7.6 その他の薬剤

(1) 健康被験者 15 例を対象に本剤 150 mg（単回投与）と中程度の CYP3A 阻害剤であるベラパミル 80 mg（1 日 3 回反復投与）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.39 倍及び 1.06 倍であった [9]（外国人データ）。

(2) 健康被験者 16 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と CYP3A 基質であるミダゾラム 7.5 mg（単回投与）を併用投与したとき、ミダゾラムを単独投与したときと比べて、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.25 倍及び 1.09 倍であった [12]（外国人データ）。

(3) 健康被験者 33 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.03 mg/レボノルゲストレル 0.15 mg、1 日 1 回反復投与）を併用投与したとき、経口避妊薬を単独投与したときと比べて、エチニルエストラジオールの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、それぞれ 1.28 倍及び 1.34 倍であり、レボノルゲストレルの AUC_{ss} 及び $C_{max,ss}$ は、それぞれ 1.05 倍及び 0.97 倍であった [10]（外国人データ）。

(4) 健康被験者 28 例を対象に本剤 150 mg（単回投与）と H_2 受容体拮抗剤であるラニチジン 150 mg（単回投与）を併用投与したとき、本剤を単独投与したときと比べて、R406 の $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 0.97 倍及び 0.98 倍であった [5]（外国人データ）。

(5) リウマチ患者 12 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と OAT1/3 の基質であるメトトレキサート 5～25 mg/週（単回投与）を併用投与したとき、メトトレキサートを単独投与したときと比べて、メトトレキサートの AUC_{0-48} 及び C_{max} は、それぞれ 1.12 倍及び 1.01 倍であり、7-ヒドロキシメトトレキサートの AUC_{0-48} 及び C_{max} は、それぞれ 1.06 倍及び 1.06 倍であった [13]（外国人データ）。

(6) 健康被験者 15 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）とワルファリン 25 mg（単回投与）を併用投与したとき、ワルファリンを単独投与したときと比べて、R-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.18 倍及び 1.02 倍であり、S-ワルファリンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.13 倍及び 0.99 倍であった [10]（外国人データ）。

(7) 健康被験者 15 例を対象に本剤 100 mg（1 日 2 回反復投与）と CYP2C8 基質であるピオグリタゾン 30 mg（単回投与）を併用投与したとき、ピオグリタゾンを単独投与したときと比べて、ピオグリタゾンの $AUC_{0-\infty}$及び C_{max} は、それぞれ 1.18 倍及び 0.83 倍であり、ヒドロキシピオグリタゾンの AUC_{0-t} 及び C_{max} は、それぞれ 0.90 倍及び 0.91 倍であった [14]（外国人データ）。

(8) R406 は UGT1A1、MATE1 及び MATE2-K に対し阻害作用を示した [6]（*in vitro*）。［8.5、12. 参照］

注）本剤の承認されている用法及び用量は「通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。投与開始後 4 週までに血小板数増加効果が認められず、安全性に問題ない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。」である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第 III 相臨床試験（二重盲検期）

同意取得の 6 ヵ月以上前に ITP と診断され、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬、リツキシマブ又は IVIG 製剤）を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた 20 歳以上の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が 30,000/μL 未満）34 例（本剤群 22 例、プラセボ群 12 例）を対象に、ホスタマチニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg 1 日 2 回に増量して 24 週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100 mg 1 日 1 回～150 mg 1 日 2 回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目である Stable platelet response（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上）の達成割合は、下表のとおりであり本剤群でプラセボ群と比較して高かった [15)]。

副作用発現割合は、本剤群 77.3%（17/22 例）、プラセボ群 8.3%（1/12 例）であった。本剤群の主な副作用は、下痢 31.8%（7/22 例）、高血圧 27.3%（6/22 例）及び好中球数減少 13.6%（3/22 例）であった。中等度又は高度の出血関連の副作用は認められなかった。

	ホスタマチニブ群 N=22				プラセボ群 N=12			
	n	達成割合	95%信頼区間		n	達成割合	95%信頼区間	
			下限	上限			下限	上限
Stable platelet response 達成	8	36.4%	17.2%	59.3%	0	0%	0.0%	26.5%
プラセボとの差	---	36.4%	3.1%	59.3%	---	---	---	---

17.1.2 国内第 III 相臨床試験（長期投与期）

上記の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 34 例のうち、二重盲検期で本剤群に割り付けられた 22 例において長期投与時（最大 52 週間）の有効性及び安全性を評価した。血小板数の維持期間（血小板数が 28 日以上連続で 50,000/μL 以上を達成した最初の測定日から 28 日以上連続して血小板数が 50,000/μL 未満となった最初の測定日までの期間）の中央値は、309 日（範囲：113～358 日）であった [15)]。

副作用発現割合は、77.3%（17/22 例）であった。主な副作用は、下痢 31.8%（7/22 例）、高血圧 27.3%（6/22 例）及び好中球数減少 13.6%（3/22 例）であった。

17.1.3 海外第 III 相検証試験（C788-047 試験）

3 ヵ月以上前に ITP と診断され、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬又は IVIG 製剤等）を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた 18 歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が 30,000/μL 未満）76 例（本剤群 51 例、プラセボ群 25 例）を対象に、ホスタマチニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150

mg 1 日 2 回に増量して 24 週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100 mg 1 日 1 回～150 mg 1 日 2 回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目である Stable platelet response（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上）の達成割合は、本剤群 17.6%（9/51 例）及びプラセボ群 0%（0/25 例）であり、プラセボ群と比較して本剤群で有意に高かった（P=0.0261、群間差（本剤−プラセボ）：17.6%、95%信頼区間: 7.2%, 28.1%）。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群 11.8%及びプラセボ群 20.0%、重篤な出血関連事象は本剤群 5.9%及びプラセボ群 12.0%であった [16),17)]。

副作用発現割合は、本剤群 76.5%（39/51 例）及びプラセボ群 28.0%（7/25 例）であった。

17.1.4 海外第 III 相検証試験（C788-048 試験）

3 ヵ月以上前に ITP と診断され、少なくとも 1 種類の ITP 治療薬（副腎皮質ステロイド、TPO 受容体作動薬又は IVIG 製剤等）を使用しても十分な効果が得られなかった又は忍容性に問題があると考えられた 18 歳以上の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者（血小板数が 30,000/μL 未満）74 例（本剤群 50 例、プラセボ群 24 例）を対象に、ホスタマチニブ 1 回 100 mg 1 日 2 回より投与を開始し、血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg 1 日 2 回に増量して 24 週間経口投与した。血小板数及び安全性等に応じて、100 mg 1 日 1 回～150 mg 1 日 2 回の範囲で用量調整した。その結果、主要評価項目である Stable platelet response（投与 14 週から 24 週までの 6 回の来院のうち 4 回以上で血小板数が 50,000/μL 以上）の達成割合は、本剤群 18.0%（9/50 例）及びプラセボ群 4.2%（1/24 例）であった（P=0.1519、群間差（本剤−プラセボ）：13.8%、95%信頼区間: 0.5%, 27.1%）。また、中等度又は高度の出血関連事象は本剤群 8.0%及びプラセボ群 12.5%、重篤な出血関連事象は本剤群 4.0%及びプラセボ群 8.3%であった [17),18)]。

副作用発現割合は、本剤群 39.2%（20/51 例[注)]）及びプラセボ群 26.1%（6/23 例）であった。

注）プラセボ群に割り付けられ、誤って本剤が投与された 1 例について、安全性解析対象集団では本剤群として、ITT 集団ではプラセボ群として解析された。

17.1.5 海外第 III 相長期継続投与試験

海外第 III 相検証試験（C788-047 試験及び C788-048 試験）から移行した上記の持続性/慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 123 例を対象に長期継続投与時の有効性及び安全性を検討した。その結果、57 例が本剤の投与開始から 12 週以内に血小板数 50,000/μL 以上を達成し、血小板数維持期間（初めて血小板数が 50,000/μL 以上を達成した日から、4 週以上間隔を空けた 2 回の来院で血小板数が 50,000/μL 未満となった最初の来院日までの期間）は、127.0 日（範囲：71～483 日）であった。

副作用発現割合は 54.5%（67/123 例）であり、主な副作用は下痢 24.4%（30/123 例）及び高血圧 10.6%（13/123 例）であった [3)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

本剤は生体内で活性本体である R406 に代謝され、脾臓チロシンキナーゼを阻害する。

R406 は脾臓チロシンキナーゼを阻害することでマクロファージに発現する Fcγ 受容体を介し

たシグナル伝達を抑制し、抗血小板自己抗体が結合した血小板のマクロファージによる貪食及び破壊を軽減する[19]。

また、B 細胞に発現する B 細胞受容体を介したシグナル伝達を抑制することで、B 細胞の抗血小板抗体産生を抑制する可能性がある[19]。

18.2 マクロファージに対する作用

ヒト初代培養マクロファージにおいて、R406 は抗 IgG 抗体により誘導される Fcγ 受容体シグナルの活性化を抑制した[19]（*in vitro*）。

18.3 B 細胞に対する作用

ヒト初代培養 B 細胞において、R406 は抗 IgG 抗体又は抗 IgM 抗体により誘導される B 細胞受容体シグナルの活性化を抑制した[19]（*in vitro*）。

18.4 ITP モデルに対する作用

マウスに抗血小板抗体を投与して作製した ITP モデルにおいて、本剤は血小板数の減少を用量依存的に抑制した[19]。

18.5 正常血小板機能に対する影響

血小板数が正常なマウスにおいて、R406 は出血時間に影響を与えなかった[19]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ホスタマチニブナトリウム水和物（Fostamatinib Sodium Hydrate）（JAN）

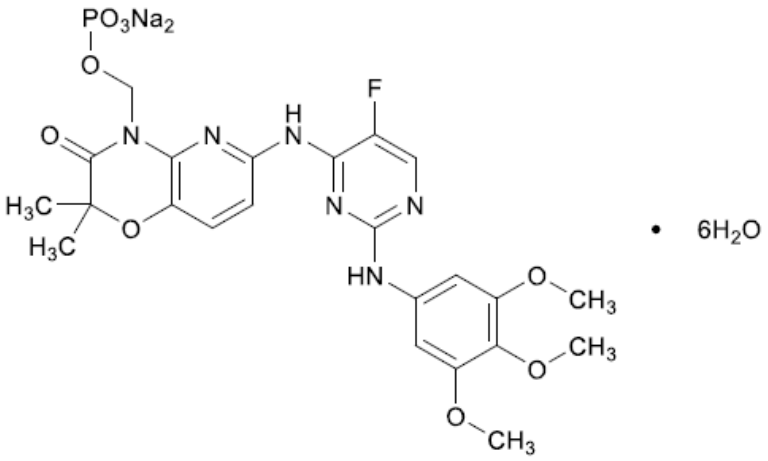
化学名：Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

分子式：$C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$

分子量：732.51

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

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

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

21. 承認条件

22. 包装

〈タバリス錠100 mg〉

60錠［10錠（PTP）×6］

〈タバリス錠150 mg〉

60錠［10錠（PTP）×6］

23. 主要文献

1) 社内資料：白人及び日本人の健康成人を対象とした第I相臨床試験（202x年x月x日承認、CTD 2.7.6.9）
2) 社内資料：日本人の健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.10）
3) 社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第 III 相継続投与試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.27）
4) 社内資料：バイオアベイラビリティ評価試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.1）
5) Flanagan T, et al. ：Eur J Clin Pharmacol. 2017；73：185–195
6) 社内資料：薬物動態試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.6.4）
7) Sweeny DJ, et al. ：Drug Metab Dispos.2010；38：1166–1176
8) Martin P, et al. ：Clin Ther. 2015；37：2823–2836
9) Martin P, et al. ：Drugs R D.2016；16：81–92
10) Martin P, et al. ：Drugs R D.2016；16：93–107
11) Martin P, et al. ：Clin Ther.2015；37：2811–2822
12) 社内資料：薬物相互作用試験（ミダゾラム）（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.14）
13) Baluom M, et al. ：J Clin Pharmacol. 2011；51：1310–1318
14) Martin P, et al. ：Clin Pharmacol Drug Dev. 2016；5：170–179
15) 社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の国内第 III 相臨床試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.23）
16) 社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験 1（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.24）
17) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 統合解析 ISE（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 5.3.5.3.1）
18) 社内資料：特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした本剤の海外第 III 相臨床試験 2（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.7.6.25）
19) 社内資料：薬理試験（202x 年 x 月 x 日承認、CTD 2.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社　くすり相談センター
〒112-0002　東京都文京区小石川 3 丁目 1 番 3 号
フリーダイヤル：0120-007-622

25. 保険給付上の注意

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野 19 番 48 号

キッセイ薬品工業株式会社

26.2 提携先

rigel®

目次

1.8 添付文書（案）について 2
1.8.1 効能又は効果（案） 2
1.8.2 効能又は効果（案）の設定根拠 2
1.8.3 用法及び用量（案） 2
1.8.4 用法及び用量（案）の設定根拠 3
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠 4

1.8 添付文書（案）について

R788 の効能・効果（案）の設定根拠、用法・用量（案）の設定根拠、並びに使用上の注意（案）の設定根拠を以下に示した。

1.8.1 効能又は効果（案）

慢性特発性血小板減少性紫斑病

1.8.2 効能又は効果（案）の設定根拠

ITP は、血小板膜糖蛋白に対する自己抗体が発現し、血小板や巨核球に結合する結果、脾臓の網内系細胞における血小板破壊の亢進及び骨髄における血小板産生の抑制により、血小板減少を来す後天性の自己免疫性疾患である。ITP では、網内系マクロファージが抗血小板自己抗体によりオプソニン化された血小板を大量に貪食することで、自己反応性 T 細胞が活性化され、B 細胞からの抗血小板自己抗体産生を刺激する。マクロファージ、T 細胞及び B 細胞による病的ループが成立し、抗血小板自己抗体の過剰な産生が維持されることが、ITP の病態の維持機構であると考えられる。ITP の病態を是正するためには、この病的ループの遮断が有効な治療法となる。

R788 はマクロファージに発現する Fcγ 受容体及び B 細胞に発現する B 細胞受容体のシグナル伝達を抑制することで、マクロファージによる血小板の貪食及び破壊を抑制する。これより、本剤は ITP の病態維持機構である抗血小板自己抗体産生の病的ループを直接抑制することで、自己免疫病態を是正する作用機序を有する薬剤であると考えられた。

少なくとも 1 つの既存 ITP 治療薬にて効果不十分であった持続性/慢性 ITP 患者を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）において、本剤を 24 週間投与した結果、主要評価項目 Stable platelet response にてプラセボに対して有意に高い達成割合が認められ、レスポンダーにおいて出血症状の改善が示された。また、海外第 III 相継続投与試験（C788-049）において、本剤長期投与時の安全性及び効果の持続性が確認された。これらの海外臨床試験の結果をもって、米国及びカナダではそれぞれ 2018 年 4 月及び 2020 年 11 月に「既存療法で効果が不十分であった慢性免疫性血小板減少症の成人患者における血小板減少症の治療」の効能・効果で、欧州（EU）では 2020 年 1 月に「既存療法が無効であった成人慢性免疫性血小板減少症患者における血小板減少症の治療」の効能・効果で承認されている。

本邦では、少なくとも 1 つの既存 ITP 治療にて効果不十分であった慢性 ITP 患者を対象に国内第 III 相臨床試験（R788-1301）を実施した。海外第 III 相臨床試験と同様に、主要評価項目 Stable platelet response を用いて本剤の有効性を評価した結果、本剤群にてプラセボを上回る達成率が示され、その他の評価項目においても海外第 III 相臨床試験と同様の改善傾向が認められた。また、本試験にて長期投与による安全性及び効果の持続性が認められ、薬物動態プロファイルは欧米人患者と同様であった。これらの R788-1301 試験成績より、日本人 ITP 患者における本剤の有効性及び安全性が確認できたと考えられた。

以上より、本剤は既存治療にて効果不十分であった慢性 ITP 患者に対して高い有用性を示すことが示されたため、効能・効果を「慢性特発性血小板減少性紫斑病」とした。

1.8.3 用法及び用量（案）

通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初

回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。

1.8.4 用法及び用量（案）の設定根拠

難治性 ITP 患者を対象に安全性及び有効性を確認しながら本薬を漸増投与した海外第 II 相臨床試験（D4300-022）は、開始用量が R788 75 mg 1 日 2 回のコホート 1 から R788 200 mg 1 日 2 回投与のコホート 6 までの 6 つの用量群で構成され、被験者数は最大 18 例で実施した。各コホートの被験者数は、3 例中 2 例以上が持続的に血小板数 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上の増加を示した場合、3 例を追加登録可能とした。各被験者の用量は、問題となる有害作用（基準値上限の 3 倍を超える ALT、1000/mm^3 未満の多形核好中球、及び/又は National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria における Grade 2 に相当する毒性）が認められなければ、2 週間以上の間隔を空けて 25 mg 1 日 2 回ずつ増量可能とした。

本試験に 18 例が組み入れられ、初回投与量に関して、R788 75 mg 1 日 2 回は登録された 3 例のいずれも血小板数の持続的な血小板数の増加を認めなかったことから、被験者の追加登録は行われなかった。R788 100 mg 1 日 2 回から R788 150 mg 1 日 2 回は、3 例中 2 例以上に持続的な血小板数増加を認めたことから、被験者の追加登録が行われた。R788 175 mg 1 日 2 回以降のコホートは、最大被験者数に達したため実施しなかった。各被験者の漸増後の最大用量は、全被験者が R788 100 mg 1 日 2 回以上であり、8 例（44.4%）が R788 175 mg 1 日 2 回に到達した。主要評価項目である血小板数 30000/mm^3 以上かつベースラインから 20000/mm^3 以上増加した被験者をレスポンダーとした場合のレスポンダーの割合は、投与 12 週で 50.0%（5/10 例）、投与 24 週で 57.1%（4/7 例）であった。各開始用量の被験者数が少なく明確な用量反応性は認められなかったものの、血小板数増加が認められた開始用量は R788 100、125 又は 150 mg 1 日 2 回であった。

持続性/慢性 ITP 患者 150 例を対象とした海外第 III 相臨床試験（C788-047 及び C788-048）では、開始用量として 100 mg 1 日 2 回又はプラセボを、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50,000/μL 未満である場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とし、24 週間投与した。その結果、主要評価項目である Stable platelet response の達成割合は、本剤群 17.8%（18/101 例）、プラセボ群 2.0%（1/49 例）であり、本剤群で有意に高かった（Fisher の正確検定、P=0.0003）。重篤、高度及び中等度の出血関連有害事象の発現頻度は、プラセボ群と比較して本剤群で低かった。安全性においては、副作用発現率は本剤群 58.8%（60/102 例）及びプラセボ群 27.1%（13/48 例）であり、本剤群で高かった。本剤投与により下痢、高血圧、肝機能検査値異常等が高頻度に認められたが、ほとんどの事象は本剤の減量、休薬によりコントロール可能であり、投与継続が可能であった。これより、欧米における用法・用量は、100 mg 1 日 2 回を開始用量として、血小板数の増加が不十分な場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とした。また、血小板数や有害事象等の発現状況により、100 又は 150 mg 1 日 1 回に減量可能とした。血小板数の増加が認められなかった場合の開始用量からの増量の判断の時期としては、第 I 相臨床試験成績（C788-001、C788-003、D4300-007 及び D4300-032 試験）より、100～250 mg 1 日 2 回の投与量では 1 週間程度で血漿中 R406 濃度が定常状態に到達することを踏まえて、定常状態に至ってからの血小板数に対する反応性及び安全性が確認できる最短の期間である 4 週間を設定した。

日本人及び白人健康成人を対象とした第 I 相臨床試験（D4300-007 及び D4300-032）において、日本人と白人の R406（活性本体）の薬物動態に大きな差は認められず、類似していると考えられたこと、また、脾臓チロシンキナーゼの発現に民族差があるとの報告はなされていないことから、国内外で本剤の曝露-反応関係に大きな差はないと考えられた。疾患は異なるものの、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験にて、日本人患者に対する本剤 100 mg 1 日 2 回投与時の安全性が確認できていると考えられた。これより、国内第 III 相臨床試験（R788-1301）の用法・用量は、海外第 III 相臨床試験と同様に、開始用量を 100 mg 1 日 2 回、投与開始から 4 週以降に血小板数が 50,000/μL 未満かつ忍容性が良好である場合は 150 mg 1 日 2 回に増量可能とした。また、有害事象又は有害事象に伴う検査値異常や異常所見が認められた場合は、用量調節基準に従い減量した。その結果、Stable platelet response の達成割合は、本剤群 36.4%（8/22 例）、プラセボ群 0%であり、本剤群で有意に高かった（Fisher の正確検定、P=0.030）。安全性においては、副作用発現率は本剤群 77.3%（17/22 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例）であり、本剤群で高かった。また、海外第 III 相臨床試験に比べて R788-1301 試験で副作用発現率が高かったものの、日本人 ITP 患者における特定の安全性上のリスクはなく、長期投与においてもおおむね良好な安全性プロファイルが認められた。

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

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意	設定根拠
2. 禁忌 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	医薬品の一般的な注意事項として設定した。
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］	非臨床試験及び臨床試験結果から妊婦又は妊娠している可能性のある女性への影響が懸念されることから設定した。
5. 効能又は効果に関連する注意 以下の場合で、診療ガイドライン等の最新の情報を参考に、本剤の投与が適切と判断される患者に投与すること。 ・他の治療にて十分な効果が得られない場合、又は忍容性に問題があると考えられる場合	本剤の臨床的位置づけ及び国内外臨床試験の対象患者を踏まえて設定した。
・血小板数、臨床症状からみて出血リスクが高いと考えられる場合	本剤は、血小板数、臨床症状などを考慮の上、出血リスクの高い患者に対して投与されるべき薬剤であることから設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 本剤の投与中は、血液学的検査、肝機能検査及び血圧測定を定期的に実施し、本剤の用量を調節すること。本剤は、血小板数及び症状に応じて、下表を参考に適宜 1 段階ずつ増減する。[7.5、8.2-8.5、11.1.2、11.1.3、11.1.5、12.参照]
<table>
<tr><th>1 日投与量</th><th>用法</th></tr>
<tr><td>300 mg/日</td><td>150 mg を 1 日 2 回 a)</td></tr>
<tr><td>200 mg/日</td><td>100 mg を 1 日 2 回 a)</td></tr>
<tr><td>150 mg/日</td><td>150 mg を 1 日 1 回</td></tr>
<tr><td>100 mg/日 b)</td><td>100 mg を 1 日 1 回</td></tr>
</table>
a) 1 日 2 回投与では 8 時間を目安に間隔を空けて投与すること。
b) 100 mg/日未満への減量が必要な場合は、投与を中止すること。</td><td>欧米の添付文書及び国内外第 III 相臨床試験で設定した用量調節基準を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>7.2 本剤は治療上必要最小限の用量で使用すること。</td><td>本剤投与による副作用発現抑制の観点より、治療上必要最小限の用量を使用することが望ましいことから設定した。</td></tr>
<tr><td>7.3 血小板数 50,000/μL 以上を目安とし、血小板数がそれを下回る場合には増量を考慮すること。血小板数が 250,000/μL 超に増加した場合には、本剤の減量又は休薬を検討すること。</td><td>国内第 III 相臨床試験において使用した、血小板数の目安と血小板数が過剰増加した場合の投与量調節の基準を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>7.4 本剤を 12 週間投与しても臨床的に重要な出血を回避するのに十分なレベルまで血小板数が増加しない場合、本剤の投与中止を考慮すること。</td><td>国内外臨床試験成績より、本剤の効果は 12 週までにあらわれることが示されたこと、臨床的に問題となる出血傾向の改善が認められない場合に、本剤を漫然に投与すべきでないことから設定した。</td></tr>
<tr><td>7.5 本剤の投与により、下痢、高血圧、好中球減少及び肝機能障害が発現するおそれがある。これらの事象が発現した場合は、以下の基準を参考に、本剤を減量、休薬又は中止すること。
<table>
<tr><th>発現事象</th><th>対処方法（目安）</th></tr>
<tr><td colspan="2">下痢［7.1、11.1.1 参照］</td></tr>
<tr><td>グレード注) 3 又は 4
以下のいずれかに該当する場合等
- 投与開始前と比較して 1 日 7 回以上の排便回数の増加
- 入院を要する
- 日常生活動作の制限が必要となるほどの下痢が発現した場合</td><td>本剤を休薬する。
グレード 1 以下に下痢が改善した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td colspan="2">高血圧［7.1、8.3、11.1.2 参照］</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧 140 mmHg 以上又は拡張期血圧 90 mmHg 以上に上昇した場合</td><td>必要に応じて降圧薬の投与等を行う。
適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を減量又は休薬する。
休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>収縮期血圧 160 mmHg 以上又は拡張期血圧 100 mmHg 以上に上昇した場合</td><td>降圧薬の投与等を行う。
適切な降圧療法にもかかわらず、血圧をコントロールできない場合は、本剤を休薬する。
休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
</table></td><td>国内第 III 相臨床試験において使用した、特定の有害事象（下痢、高血圧、好中球減少、肝機能異常）が発現した際の投与量調節の基準及び欧米の添付文書の推奨用法用量調節を参考に、本剤の減量・休薬・中止が必要となる場合の対処方法を、目安として医療機関に情報提供することは意味があると考え設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th>発現事象</th><th>対処方法（目安）</th></tr>
<tr><td>収縮期血圧 180 mmHg 以上又は拡張期血圧 110 mmHg 以上に上昇した場合</td><td>本剤を休薬又は中止し、降圧薬の投与等を行う。
休薬により血圧がコントロールされた場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>好中球減少［7.1、8.4、11.1.3 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>好中球数が 1,000/μL 未満に減少した場合</td><td>好中球数を追加で測定し、1,000/μL 未満であった場合は、本剤を休薬する。
休薬により好中球数が 1,500/μL 超まで回復したら、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>肝機能障害［7.1、8.5、11.1.5 参照］</td><td></td></tr>
<tr><td>以下のいずれかを満たし、悪心、嘔吐、腹痛等の症状が認められる場合
- AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満
- 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超</td><td>本剤を休薬する。
休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>以下のいずれかを満たし、症状が認められない場合
- AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上 5 倍未満
- 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超</td><td>AST 又は ALT の上昇が持続する場合は、本剤を減量又は休薬する。
休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。</td></tr>
<tr><td>以下を満たす場合
- AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上</td><td>本剤を休薬する。
休薬により AST、ALT 及び総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍未満に回復した場合は、7.1 項の表を参照して 1 日投与量を 1 段階下げて、本剤の投与を再開する。
AST 又は ALT が基準値上限の 5 倍以上で持続する場合は、本剤を中止する。</td></tr>
<tr><td>以下のいずれも満たす場合
- AST 又は ALT が基準値上限の 3 倍以上
- 総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超</td><td>本剤を中止する。</td></tr>
</table>
注）グレードは CTCAE ver 5.0 による。
</td><td></td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
8.1 本剤は、血液疾患の治療に十分な経験を持つ医師のもとで使用すること。</td><td>本剤を投与する医師には、診断基準等に基づき適切な患者選択を行い、患者の状態に応じて適切な治療を行う等、血液疾患の治療に関する一定の知識や経験が必要と考える。したがって、適正使用の観点から、重要な基本的注意として設定した。</td></tr>
<tr><td>8.2 血小板数が少なくとも 50,000/μL 以上に安定するまで、2 週間ごとに血液学的検査を実施し、安定した後は定期的に血液学的検査を実施すること。血小板数の増加に伴い、血栓症又は血栓塞栓症のリスクが増加する可能性があることから、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。［7.1、7.3 参照］</td><td>本剤は血小板数を目安に用量を調節するため設定した。</td></tr>
<tr><td>8.3 本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるので、血圧が安定するまでは 2 週間ごとに血圧を測定し、安定した後は定期的に測定すること。［7.1、7.5、11.1.2 参照］</td><td>本剤の投与により血圧上昇があらわれることがあるため設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意	設定根拠
8.4 本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるので、2 週間ごとに好中球数を測定し、安定した後は定期的に測定すること。［7.1、7.5、11.1.3 参照］	本剤の投与により好中球数減少があらわれることがあるため設定した。
8.5 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるので、2 週間ごとに AST、ALT 及びビリルビンなどの肝機能検査を実施し、安定した後は定期的に肝機能検査を実施すること。［7.1、7.5、11.1.5、12.参照］	本剤の投与により肝機能障害があらわれることがあるため設定した。
8.6 本剤の投与により感染症があらわれることがあるので、定期的に血液検査を実施し、観察を十分に行うこと。［11.1.4 参照］	本剤の投与により感染症があらわれることがあるため設定した。
9. 特定の背景を有する患者に関する注意 9.1 合併症 ・既往歴等のある患者 9.1.1 血栓症又は血栓塞栓症の既往歴（動脈及び静脈血栓塞栓症など）や素因（第 V 因子ライデン変異、アンチトロンビン III 欠損症など）を有する患者 血栓塞栓症があらわれるおそれがある。血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。	血栓症又は血栓塞栓症の既往歴や素因を有する患者では、本剤の投与により血栓塞栓症があらわれる可能性があるため設定した。
9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者（HBs 抗原陰性、かつ HBc 抗体又は HBs 抗体陽性） 患者の臨床症状と臨床検査値の観察を十分に行い、B 型肝炎の再燃の徴候に注意すること。	B 型肝炎ウイルスキャリアの患者又は既往感染者では、ウイルスの再活性化があらわれる可能性があるため設定した。
9.3 肝機能障害患者 9.3.1 重度の肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 C） 本剤投与の可否を慎重に判断し、投与する場合には初回投与量の減量を考慮するとともに、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。非結合形 R406 の血中濃度が上昇するおそれがある。［16.6.2 参照］	臨床薬理試験において、重度の肝機能障害を有する被験者で肝機能正常被験者と比較して非結合形 R406 の血中濃度が増加したことから、重度の肝機能障害を有する ITP 患者の安全性を確保するために設定した。
9.4 生殖能を有する者 本剤投与中及び最終投与後一定期間は適切な避妊を徹底するように指導すること。ヒトの受胎能への影響に関するデータは得られていない。動物実験（雌ラット）において受胎率の低下が報告されていることから、本剤は女性の受胎能に影響を及ぼす可能性がある。［9.5 参照］ 9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。また、投与中に妊娠が判明した場合には、直ちに投与を中止すること。海外の臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告がある。動物実験（ラット及びウサギ）において、臨床推奨用量を下回る曝露で胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重並びに骨格及び内臓異常（変異及び奇形）が認められた。［2.2、9.4 参照］	臨床試験において、妊娠した患者で死産/自然流産の報告があること、動物実験において胚・胎児死亡率の増加、胎児の低体重、受胎率の低下等が報告されていることから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に投与しないよう設定した。
9.6 授乳婦 授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されている。また、動物実験（ラット）において、乳汁を介した曝露に起因すると考えられる出生児の死亡率の増加及び低体重が認められた。	ヒトにおける乳汁中移行に関するデータはない。動物実験において乳汁中移行及び新生児の死亡率の増加等が認められたため、授乳婦に対する注意喚起を設定した。
9.7 小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。動物実験（ラット、マウス及び幼若ウサギ）において、活発に成長している骨への影響として、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨近位及び大腿脛骨関節の成長板異形成、並びに大腿骨及び胸骨の骨髄細胞密度の減少が認められた。	動物実験において、活発に成長している骨への影響が認められたことから、18 歳未満の患者に対する注意喚起を設定した。
9.8 高齢者 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。	一般に高齢者では生理機能が低下していることが考えられるため設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>10. 相互作用
ホスタマチニブは P-糖蛋白質（P-gp）及び乳がん耐性蛋白質（BCRP）に対して阻害作用を有する。また、本剤の活性本体である R406 は主として CYP3A4 により代謝され、BCRP に対して阻害作用を有し、CYP3A に対して弱い阻害作用を有する。

10.2 併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>強い CYP3A 阻害剤
イトラコナゾール
クラリスロマイシン
リトナビル等
[16.7.1 参照]</td><td>R406 の血漿中濃度が上昇し、本剤の副作用が増強される可能性がある。
併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じて本剤の減量を考慮すること。</td><td>これらの薬剤の強い CYP3A 阻害作用による。</td></tr>
<tr><td>強い CYP3A 誘導剤
カルバマゼピン
フェニトイン
リファンピシン等
[16.7.2 参照]</td><td>R406 の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱する可能性がある。
本剤投与時はこれらの薬剤等を投与しないことが望ましい。</td><td>これらの薬剤の強い CYP3A 誘導作用による。</td></tr>
<tr><td>シンバスタチン
[16.7.3 参照]</td><td>シンバスタチン及びシンバスタチン酸の血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。
併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてシンバスタチンの減量を考慮すること。</td><td>ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有し、R406 は CYP3A の弱い阻害作用を有する。</td></tr>
<tr><td>ジゴキシン
[16.7.4 参照]</td><td>ジゴキシンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。
併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてジゴキシンの減量を考慮すること。</td><td>ホスタマチニブは P-gp の阻害作用を有する。</td></tr>
<tr><td>ロスバスタチン
[16.7.5 参照]</td><td>ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用が増強される可能性がある。
併用時には患者の状態を慎重に観察して副作用の発現に十分注意し、必要に応じてロスバスタチンの減量を考慮すること。</td><td>ホスタマチニブ及び R406 は BCRP の阻害作用を有する。</td></tr>
</table></td><td>本剤は強い CYP3A 阻害剤との併用により R406 の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。
本剤は強い CYP3A 誘導剤との併用により R406 の血漿中濃度が低下するおそれがあることから、該当の薬剤等との併用について注意喚起した。
本剤及び R406 が BCRP の阻害作用を有し、R406 は CYP3A の阻害作用を有するため、BCRP の基質となり CYP3A4 で代謝される薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤との併用について注意喚起した。
本剤が P-gp の阻害作用を有するため、P-gp の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤との併用について注意喚起した。
本剤及び R406 が BCRP の阻害作用を有するため、BCRP の基質となる薬剤との併用により、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがあることから、該当の薬剤との併用について注意喚起した。</td></tr>
<tr><td>11.1 重大な副作用
11.1.1 重度の下痢（1.7%）
必要に応じて電解質や腎機能検査を行い、患者の状態により止瀉薬の投与、補液などの適切な処置を行うこと。［7.1、7.5 参照］
11.1.2 高血圧
高血圧（21.2%）、高血圧クリーゼ（0.6%）があらわれることがある。必要に応じて降圧剤の投与などの適切な処置を行うこと。［7.1、7.5、8.3 参照］
11.1.3 好中球減少
好中球減少（5.6%）、発熱性好中球減少症（0.6%）があらわれることがある。［7.1、7.5、8.4 参照］
11.1.4 感染症
肺炎（1.1%）等の感染症があらわれることがある。患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合は、抗菌剤の投与などの適切な処置を行うこと。[8.6 参照]
11.1.5 肝機能障害（17.3%）
ALT（8.4%）、AST（5.6%）、ビリルビン（2.2%）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。［7.1、7.5、8.5、12.参照］</td><td>国内第 III 相臨床試験又は海外第 III 相臨床試験で重篤な下痢、高血圧、好中球減少、肺炎が認められたことから設定した。</td></tr>
</table>

<table>
<tr>
<td>11.2 その他の副作用
<table>
<tr><td></td><td>10%以上</td><td>5～10%未満</td><td>5%未満</td></tr>
<tr><td>神経系</td><td></td><td>浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>下痢（31.3%）、悪心</td><td>腹痛</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td></td><td>発疹</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td></td><td>白血球減少</td></tr>
<tr><td>その他</td><td></td><td></td><td>胸痛、疲労</td></tr>
</table></td>
<td>国内外第 III 相臨床試験で認められた副作用の発現状況に基づき設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>12. 臨床検査値結果に及ぼす影響
本剤は UGT1A1 を阻害することから、本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合（間接）ビリルビンの上昇が認められることがある。［7.1、7.2、8.5、11.1.5、16.7.6 参照］</td>
<td>本剤の投与により総ビリルビン及び非抱合（間接）ビリルビンの上昇が認められることがあることから設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>14. 適用上の注意
14.1 薬剤調製時の注意
PTP シートから取り出し一包化調剤することは避けること。[20.参照]</td>
<td>本剤は吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、設定した。</td>
</tr>
<tr>
<td>14.2 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。</td>
<td>本剤は PTP 包装であることから、一般的な注意事項として設定した。</td>
</tr>
</table>

1.9 一般的名称に係る文書

1) JAN（一般的名称）

本薬の JAN（一般的名称）は、「医薬品の一般的名称について（令和 2 年 1 月 9 日付　薬生薬審発 0109 第 1 号)」により通知された。

JAN　：（日本名）ホスタマチニブナトリウム水和物

（英名）　Fostamatinib Sodium Hydrate

化学名：（日本名）リン酸(6-{[5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-4-イル)メチル二ナトリウム 六水和物

（英名）Disodium (6-{[5-fluoro-2-(3,4,5-trimethoxyanilino)pyrimidin-4-yl]amino}-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl)methyl phosphate hexahydrate

2) INN（国際一般名）

INN　：fostamatinib

化学名：[6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl]methyl dihydrogen phosphate

（r-INN List62, WHO Drug Information Vol.23, No.3, 2009）

薬生薬審発 0109 第１号
令 和 ２ 年 １ 月 ９ 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年３月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところです。今般、我が国における医薬品の一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願います。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

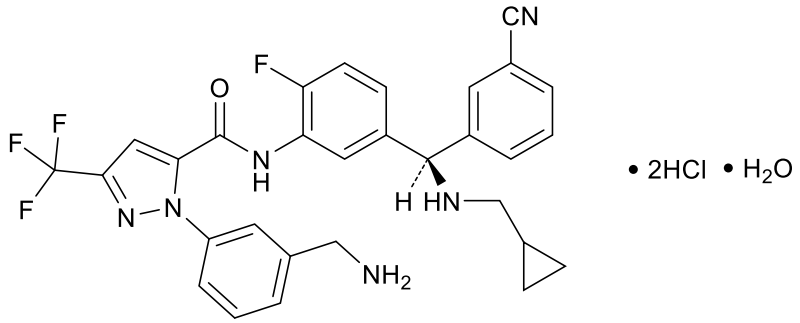
（別表１）INN との整合性が図られる可能性のあるもの

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　301-3-A3

JAN（日本名）：ベロトラルスタット塩酸塩水和物

JAN（英　名）：Berotralstat Hydrochloride Hydrate



$C_{30}H_{26}F_4N_6O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

1-[3-(アミノメチル)フェニル]-*N*-(5-{(1*R*)-(3-シアノフェニル)[(シクロプロピルメチル)アミノ]メチル}-2-フルオロフェニル)-3-(トリフルオロメチル)-1*H*-ピラゾール-5-カルボキシアミド　二塩酸塩一水和物

1-[3-(Aminomethyl)phenyl]-*N*-(5-{(1*R*)-(3-cyanophenyl)[(cyclopropylmethyl)amino]methyl}-2-fluorophenyl)-3-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-5-carboxamide dihydrochloride monohydrate

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　30-6-B14

JAN（日本名）：アビシパル　ペゴル（遺伝子組換え）

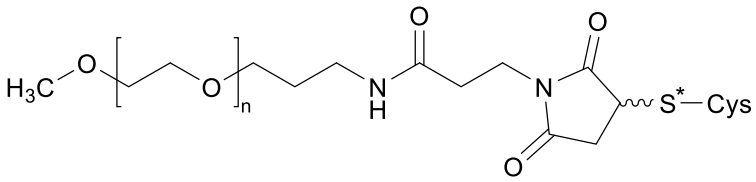
JAN（英　名）：Abicipar Pegol (Genetical Recombination)

アミノ酸配列

GSDLDKKLLE AARAGQDDEV RILMANGADV NARDSTGWTP LHLAAPWGHP
EIVEVLLKNG ADVNAADFQG WTPLHLAAAV GHLEIVEVLL KYGADVNAQD
KFGKTAFDIS IDNGNEDLAE ILQKAAGGGS GGGSC

C135：PEG化部位

ポリエチレングリコールの結合様式



＊Cys残基の硫黄原子

$C_{617}H_{969}N_{173}O_{199}S_2$（タンパク質部分）

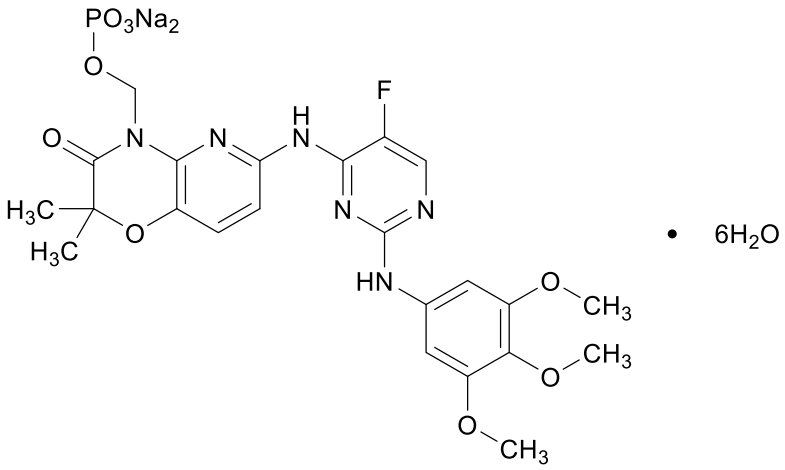
アビシパル　ペゴルは PEG 化された遺伝子組換えタンパク質（分子量：約 34,000）であり，ヒト血管内皮細胞増殖因子 A（VEGF-A）に結合するアンキリンリピート構造を有する．タンパク質部分は，135 個のアミノ酸残基からなり，C 末端 Cys に PEG（平均分子量：約 20,000）がリンカーを介して結合している．

Abicipar Pegol is a pegylated recombinant protein (molecular weight: ca. 34,000) containing ankyrin repeats binding to human vascular endothelial growth factor A (VEGF-A). The protein moiety consists of 135 amino acid residues, and a PEG (average molecular weight: ca. 20,000) is attached to the C-terminal Cys via a linker.

登録番号　301-3-B6

JAN（日本名）：ホスタマチニブナトリウム水和物

JAN（英　名）：Fostamatinib Sodium Hydrate



$C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$

リン酸(6-{[5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4*H*-ピリド[3,2-*b*][1,4]オキサジン-4-イル)メチル二ナトリウム　六水和物

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

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 62

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–96) and Recommended (1–57) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 12, 2007* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 62

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–96) et recommandées (1–57) dans la *Liste récapitulative No. 12, 2007* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 62

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–96) y Recomendadas (1–57) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 12, 2007* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula*
DCI Recommandée	*Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée*
DCI Recomendada	*Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

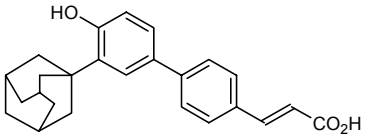
adarotenum

adarotene — (2*E*)-3-[3'-(adamantan-1-yl)-4'-hydroxy-1,1'-biphenyl-4-yl]prop-2-enoic acid

adarotène — acide (2*E*)-3-[4'-hydroxy-3'-(adamantan-1-yl)biphényl-4-yl]prop-2-énoïque

adaroteno — ácido 3-[3'-(adamantan-1-il)-4'-hidroxi-1,1'-bifenil-4-il]prop-2-enoico

$C_{25}H_{26}O_3$



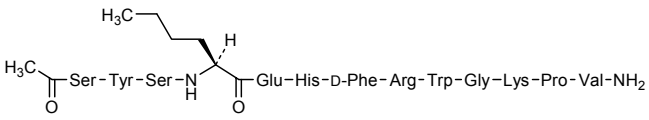
afamelanotidum

afamelanotide — *N*-acetyl-L-serinyl-L-tyrosyl-L-seryl-(2*S*)-2-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-histidyl-D-phenylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanylglycyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valinamide

afamélanotide — *N*-acétyl-L-sérinyl-L-tyrosyl-L-séryl-(2*S*)-2-aminohexanoyl-L-glutamyl-L-histidyl-D-phénylalanyl-L-arginyl-L-tryptophanylglycyl-L-lysyl-L-prolyl-L-valinamide

afamelanotida — *N*-acetil-L-serinil-L-tirosil-L-seril-(2*S*)-2-aminohexanoil-L-glutamil-L-histidil-D-fenilalanil-L-arginil-L-triptofanilglicil-L-lisil-L-prolil-L-valinamida

$C_{78}H_{111}N_{21}O_{19}$



alisporivirum

alisporivir — [8-(*N*-methyl-D-alanine),9-(*N*-ethyl-L-valine)]cyclosporine

alisporivir — [8-(*N*-méthyl-D-alanine),9-(*N*-éthyl-L-valine)]cyclosporine

alisporivir — [8-(*N*-metil-D-alanina),9-(*N*-etil-L-valina)]ciclosporina

figitumumab

inmunoglobulina G2-kappa, anti-[*Homo sapiens* receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1 de *Homo sapiens* (conocido como: IGF-1R, CD221)], anticuerpo monoclonal de *Homo sapiens*; cadena pesada gamma2 (1-450) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-23*01 (93.90%) -(IGHD)-IGHJ6*01) [8.8.18] (1-125) -IGHG2*01, CH3 K130>del (126-450)], (139-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* V-KAPPA (IGKV1-17*01 (95.80%) -IGKJ2*04) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01] (108'-214'); dímero (227-227'':228-228'':231-231'':234-234'')-tetradisulfuro

$C_{6450}H_{9924}N_{1732}O_{2018}S_{54}$

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCTASGFTFS SYAMNWVRQA PGKGLEWVSA   50
ISGSGGTTFY ADSVKGRFTI SRDNSRTTLY LQMNSLRAED TAVYYCAKDL  100
GWSDSYYYYY GMDVWGQGTT VTVSSASTKG PSVFPLAPCS RSTSESTAAL  150
GCLVKDYFPE PVTVSWNSGA LTSGVHTFPA VLQSSGLYSL SSVVTVPSSN  200
FGTQTYTCNV DHKPSNTKVD KTVERKCCVE CPPCPAPPVA GPSVFLFPPK  250
PKDTLMISRT PEVTCVVVDV SHEDPEVQFN WYVDGVEVHN AKTKPREEQF  300
NSTFRVVSVL TVVHQDWLNG KEYKCKVSNK GLPAPIEKTI SKTKGQPREP  350
QVYTLPPSRE EMTKNQVSLT CLVKGFYPSD IAVEWESNGQ PENNYKTTPP  400
MLDSDGSFFL YSKLTVDKSR WQQGNVFSCS VMHEALHNHY TQKSLSLSPG  450
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
DIQMTQFPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIR NDLGWYQQKP GKAPKRLIYA   50
ASRLHRGVPS RFSGSGSGTE FTLTISSLQP EDFATYYCLQ HNSYPCSFGQ  100
GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV  150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG  200
LSSPVTKSFN RGEC                                         214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

```
Intra-H  22-96    152-208    265-325    371-429
         22"-96"  152"-208"  265"-325"  371"-429"
Intra-L  23'-88'   134'-194'
         23'"-88'" 134'"-194'"
Inter-H-L  139-214'  139"-214'"
Inter-H-H  227-227"  228-228"  231-231"  234-234"
```

N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
301, 301"

fosbretabulinum

fosbretabulin

2-methoxy-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethenyl]phenyl dihydrogen phosphate

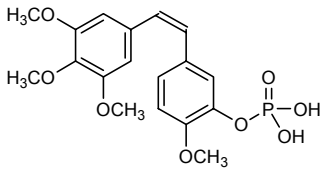
fosbrétabuline

dihydrogénophosphate de 2-méthoxy-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-triméthoxyphényl)éthényl]phényle

fosbretabulina

dihidròg enofosfato de 2-metoxi-5-[(1*Z*)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)etenil]fenilo

$C_{18}H_{21}O_8P$



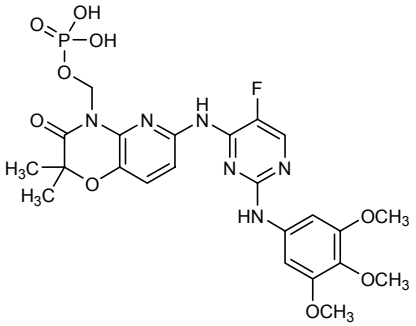
fostamatinibum

fostamatinib

[6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimethoxyphenyl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,2-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl]methyl dihydrogen phosphate

fostamatinib	dihydrogénophosphate de [6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-triméthoxyphényl)amino]pyrimidin-4-yl}amino)-2,2-diméthyl-3-oxo-2,3-dihydro-4*H*-pyrido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-yl]méthyle
fostamatinib	dihidròg enofosfato de [6-({5-fluoro-2-[(3,4,5-trimetoxifenil)amino]pirimidin-4-il}amino)-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4*H*-pirido[3,2-*b*][1,4]oxazin-4-il]metilo

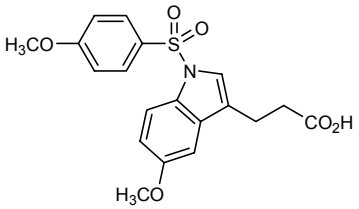
$C_{23}H_{26}FN_6O_9P$



indeglitazarum

indeglitazar	3-[5-methoxy-1-(4-methoxybenzenesulfonyl)-1*H*-indol-3-yl]propanoic acid
indéglitazar	acide 3-{5-méthoxy-1-(4-méthoxybenzènesulfonyl)-1*H*-indol-3-yl}propanoïque
indeglitazar	ácido 3-[5-metoxi-1-(4-metoxibencenosulfonil)-1*H*-indol-3-il]propanoico

$C_{19}H_{19}NO_6S$

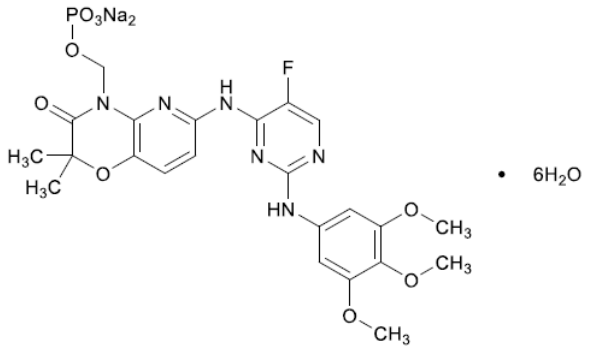


ingenoli mebutatum

ingenol mebutate	(1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1,1,7,9-tetramethyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-methanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulen-6-yl (2*Z*)-2-methylbut-2-enoate
mébutate d'ingénol	(2*Z*)-2-méthylbut-2-énoate de (1a*R*,2*S*,5*R*,5a*S*,6*S*,8a*S*,9*R*,10a*R*)-5,5a-dihydroxy-4-(hydroxyméthyl)-1,1,7,9-tétraméthyl-11-oxo-1a,2,5,5a,6,9,10,10a-octahydro-1*H*-2,8a-méthanocyclopenta[*a*]cyclpropa[*e*][10]annulén-6-yle

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>リン酸(6-{[5-フルオロ-2-(3,4,5-トリメトキシアニリノ)ピリミジン-4-イル]アミノ}-2,2-ジメチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-4H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-4-イル)メチル二ナトリウム　六水和物（別名ホスタマチニブナトリウム水和物）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>慢性特発性血小板減少性紫斑病</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には、ホスタマチニブとして初回投与量 100 mg を 1 日 2 回、経口投与する。初回投与量を 4 週間以上投与しても目標とする血小板数の増加が認められず、安全性に問題がない場合は 150 mg を 1 日 2 回に増量する。なお、血小板数、症状に応じて適宜増減するが、最高投与量は 1 回 150 mg を 1 日 2 回とする。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体：ホスタマチニブナトリウム水和物
製剤：タバリス錠 100 mg（1 錠中にホスタマチニブ 100 mg 含有）
　　タバリス錠 150 mg（1 錠中にホスタマチニブ 150 mg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>被験物質</th><th>投与量（mg/kg）</th><th>概略の致死量（mg/kg）</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>雌雄</td><td>経口</td><td>R406 ベシル酸塩</td><td>200、
400（200 bid）</td><td>M：400
F：>400</td></tr>
</table>
R406 ベシル酸塩：R788 の活性本体である R406 のベシル酸塩
M：雄性、F：雌性

亜急性及び慢性毒性試験
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>被験物質</th><th>投与量（mg/kg/日）</th><th>無毒性量（mg/kg/日）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>マウス</td><td>13 週間</td><td>経口</td><td>R788</td><td>10、30、100、300
（5、15、50、150 bid）</td><td>100</td><td>300（mg/kg/日）：大腿骨及び胸骨の骨髄細胞の減少、脾臓のリンパ球の減少</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間及び 2 週間回復</td><td>経口</td><td>R406 ベシル酸塩</td><td>10、30、100
（5、15、50 bid）</td><td>10</td><td>≥30（mg/kg/日）：白血球及びリンパ球の低値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞密度の低下</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>4 週間及び 2 週間回復</td><td>経口</td><td>ホスタマチニブカルシウム塩</td><td>2.5、10、30、100（M）又は 100/50（F）[a]
（1.25、5、15、50（M）又は 50/25（F）bid）</td><td>10</td><td>100（mg/kg/日）：死亡又は切迫屠殺
100（mg/kg/日）（M）又は 100/50（mg/kg/日）（F）：体重及び摂餌量の低値、尿中結晶の増加、大腿骨頭の軟骨形成異常、胃粘膜の変性及び炎症
≥30（mg/kg/日）：白血球、赤血球、Hb、Ht、リンパ球の低値、血小板の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨及</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

							び胸骨骨髄の造血細胞密度の低下、脾臓及び胸腺の萎縮、肺胞マクロファージの増加
	ラット	4 週間及び 2 週間回復	経口	R788	5、17、60（2.5、8.5、30 bid）	17	60（mg/kg/日）：体重及び摂餌量の低値、白血球、赤血球、Hb 及び Ht の低値、血小板の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨頭の軟骨形成異常、大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞密度の低下
	ラット	13 又は 26 週間及び 4 週間回復	経口	R788	5、17、60/40（M）又は 60/30（F）[b)]（2.5、8.5、30/20（M）又は 30/15（F）bid）	17	60（mg/kg/日）：一般状態悪化 60/40（mg/kg/日）（M）又は 60/30（mg/kg/日）（F）：体重の低値、白血球及びリンパ球の低値、血小板の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨頭の低形成、大腿骨及び胸骨骨髄の造血細胞密度の低下
	サル	4 週間及び 2 週間回復	経口	R406 ベシル酸塩	10、30、100（5、15、50 bid）	100	毒性学的に重要な所見なし
	サル	13 又は 39 週間及び 4 週間回復	経口	R788	5、17、60/34[c)]（2.5、8.5、30/17 bid）	17	60（mg/kg/日）：切迫屠殺 60/34（mg/kg/日）：体重の低値、赤血球、Hb、Ht 及びリンパ球の低値、血小板及び好中球の高値、トランスアミナーゼの高値、大腿骨骨髄の造血細胞密度の低下

R788：ホスタマチニブナトリウム水和物
R406 ベシル酸塩：R788 の活性本体である R406 のベシル酸塩
ホスタマチニブカルシウム塩：R788 の遊離酸であるホスタマチニブのカルシウム塩
M：雄性、F：雌性、bid：1 日 2 回投与、Hb：ヘモグロビン、Ht：ヘマトクリット
a）：投与 5～7 日目に、雌のみ 50 mg/kg/日に減量
b）：投与 12～27 日目に、雄は 40 mg/kg/日、雌は 30 mg/kg/日に減量
c）：投与 14 週目に、雌雄とも 34 mg/kg/日に減量

副作用	副作用発現率　120/179=67.0% 副作用の種類　例数（%） 下痢　56（31.3%） 高血圧　39（21.8%） 肝機能検査値異常　28（15.6%） 悪心　19（10.6%） 感染症　12（6.7%） 腹痛　11（6.1%） 好中球減少　11（6.1%） 浮動性めまい　9（5.0%）等
会社	キッセイ薬品工業株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
3. 品質に関する文書						
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報						
3.2.S.1.1	Nomenclature	—	—	海外	評価	—
3.2.S.1.2	Structure	—	—	海外	評価	—
3.2.S.1.3	General Properties	—	—	海外	評価	—
3.2.S.2 製造						
3.2.S.2.1	Manufacturer(s)	—	—	海外	評価	—
3.2.S.3 特性						
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and Other Characteristics	—	—	海外	評価	—
3.2.S.3.2	Impurities	—	—	海外	評価	—
3.2.S.4 原薬の管理						
3.2.S.4.1	Specification	—	—	海外	評価	—
3.2.S.4.2	Analytical Procedures	—	—	海外	評価	—
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures					
3.2.S.4.3-1	Validation Report_Identity by FTIR	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.3-2	Validation Report_Assay and Purity	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.3-3	Validation Report_Assay of residual solvents	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.3-4	Validation Report_Sodium content	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.3-5	Validation Report_Water content	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.3-6	Validation Report_Residual [redacted]	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.3-7	Validation Report_Microbiological examination	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.S.4.4	Batch Analyses	—	—	海外	評価	—
3.2.S.4.5	Justification of Specification	—	—	海外	評価	—
3.2.S.5 標準品又は標準物質						
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	—	—	海外	評価	—
3.2.S.6 容器及び施栓系						
3.2.S.6	Container Closure System	—	—	海外	評価	—
3.2.S.7 安定性						
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions	—	—	海外	評価	—
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment	—	—	海外	評価	—
3.2.S.7.3	Stability Data	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P 製剤						
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1-1	製剤及び処方	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.1-2	Description and Composition of the Drug	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.2-2	Pharmaceutical Development Report Fostamatinib Tablet	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.3 製造						
3.2.P.3.1-1	製造者	—	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.3.1-2	Manufacturers	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.3.2-1	製造処方	—	—	国内	評価	
3.2.P.3.2-2	Batch Formula	—	—	海外	参考	—
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	国内	評価	
3.2.P.3.3-2	Description of Manufacturing Process and Process Controls	—	—	海外	参考	—
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	国内	評価	—
3.2.P.3.4-2	Control of Critical Steps and Intermediates	—	—	海外	参考	—
3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	国内	評価	—
3.2.P.3.5-2	Process Validation and/or Evaluation	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.3.5-3	Process Validation Report for the Manufacture of Fostamatinib 100 mg and 150mg OFC tablets	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.3.5-4	Process Verification Report for the Manufacture of Fostamatinib 150mg OFC tablets - [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.3.5-5	GAP Analysis: Scale Up Strategy	—	—	海外	参考	—
3.2.P.3.5-6	Process Feasibility Report	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.4 添加剤の管理						
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.1-2	Specifications	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.2-2	Analytical Procedures	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.3-2	Validation of Analytical Procedures	—	—	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.4-2	Justification of Specifications	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.5-2	Excipients of Human or Animal Origin	—	—	海外	参考	—
3.2.P.4.6-1	新規添加剤	—	—	国内	評価	—
3.2.P.4.6-2	Novel Excipients	—	—	海外	参考	—
3.2.P.5 製剤の管理						
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法	—	—	国内	評価	—
3.2.P.5.1-2	Specifications	—	—	海外	参考	—
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）	—	—	国内	評価	—
3.2.P.5.2-2	Analytical Procedures	—	—	海外	参考	—
3.2.P.5.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	国内	評価	—
3.2.P.5.3-2	Validation Analytical Procedures		—	海外	評価	—
3.2.P.5.3-3	Validation Report for the Identity by HPLC-UV/DAD of Fostamatinib Orange Film-Coated Tablets ([redacted])		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-4	Assay and Impurities Drug Product Method Validation - Specificity ([redacted])		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-5	Identification Method Validation - UV Spectrum Reference Document ([redacted])		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-6	Validation Report for the Determinatinon of Active Agent Content and Degradation Products by HPLC in Fostamatinib Orange Film-Coated Tablets ([redacted])		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-7	Robustness Report for the Chromatographic Conditions of Assay and Degradation Products by HPLC, Fosatamatinib OFC Tablets ([redacted]) and Fostamatinib Disodium Assay and Impurities by HPLC ([redacted]) ([redacted])		[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.3-8	Validation Report for [redacted]: Determination of the Dissolution of Fostamatinib OFC Tablets in [redacted] ([redacted])	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-9	Robustness Report for [redacted]: Determinationn of the Dissolution of Fostamatinib OFC Tablets in [redacted] ([redacted])		[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.3-10	Method Transfer Report (Phase 3) for Determination of Water Conatent in Fostamatinib Orange Film Coated Tablets, 100 mg and 150 mg, [redacted] ([redacted])		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-11	Validation Report for the Analytical Method for Blend Uniformity and Content Uniformity of Fostamatinib in Fostamatinib Tablets, 100 mg and 150 mg by HPLC Analysis ([redacted])		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.3-12	Method Verification of the Microbial Enumeration Tests and the Tests for the Specified Microorganisms ([redacted], Revision 2)		[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.4-1	ロット分析	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国内	評価	—
3.2.P.5.4-2	Batch Analyses	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.5-1	不純物の特性	—	—	国内	評価	—
3.2.P.5.5-2	Characterisation of Impurities	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.5-3	Postmarketing Commitment Final Report [redacted]	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.5.5-4	Drug Product Nitrosamine Assessment	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.5-5	*N*-Nitrosamine Risk Analysis for Fostamatinib Disodium Hexahydrate (Fostamatinib; RIG-G)	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.5-6	*N*-Nitrosamine Risk Evaluation Fostamatinib Disodium Hexahydrate (RIG-G)	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.5-7	ニトロセルロース不使用証明書([redacted])	—	[redacted]	国内	参考	—
3.2.P.5.5-8	ニトロセルロース不使用証明書([redacted])	—	[redacted]	国内	参考	—
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
3.2.P.5.6-2	Justification of Specifications	—	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.5.6-3	Quality Standard Document_Fostamatinib 100 mg Orange Film Coated Tablets, Debossed, Bulk ([redacted])	—	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
3.2.P.5.6-4	Quality Standard Document_Fostamatinib 150 mg Orange Film Coated Tablets, Debossed, Bulk ([redacted])	—	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
3.2.P.6 標準品又は標準物質						
3.2.P.6-1	標準品及び標準物質	—	—	国内	評価	
3.2.P.6-2	Reference Standards or Materials	—	[redacted]	海外	評価	—
3.2.P.7 容器及び施栓系						
3.2.P.7-1	容器及び施栓系	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.7-2	Container Closure System	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.P.8 安定性						
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論	—	—	国内	評価	—
3.2.P.8.1-2	Stability Summary and Conclusions	—	—	海外	参考	—
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	国内	評価	—
3.2.P.8.3-1	R788錠の長期保存試験_試験報告書（中間報告3）（DPRO20[redacted]-0004）	20[redacted]年[redacted]月- 継続中	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内	評価	—
3.2.P.8.3-2	R788錠の長期保存試験（微生物限度試験）_[redacted]ヵ月中間報告書([redacted])	20[redacted]年[redacted]月- 継続中	[redacted]	国内	評価	—
3.2.P.8.3-4	R788錠の加速試験_試験報告書（DPRO2[redacted]-0005）	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	キッセイ薬品工業株式会社 [redacted]	国内	評価	—
3.2.P.8.3-5	R788錠の有効期間の設定_試験報告書（中間報告2）（DPRO20[redacted]-0018）	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
3.2.P.8.3-6	Stability Data	20[redacted]年[redacted]月 - 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	海外	参考	—
3.2.A その他						
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	—	—
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	—	—
3.2.A.3	添加剤	—	—	国内	評価	—
3.2.R 各極の要求資料						
	該当なし					
3.3 参考文献						
	該当なし					
4. 非臨床試験報告書						
4.2 試験報告書						
4.2.1 薬理試験						
4.2.1.1 効力を裏付ける試験						
4.2.1.1.1	R940406 Mechanism of Action: Inhibition of Syk Kinase - Report Amendment ([redacted]0008)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 変更書）	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.1.1.2	Effect of R940406 on Human Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Phosphorylation of Peptide EEPLYWSFPAKKK CONH2*In Vitro* ([redacted]14378-71)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.1.3	Effect of R940406 on Mouse Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Phosphorylation of Peptide EEPLYWSFPAKKK CONH2*In Vitro* ([redacted]14378-72)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.1.4	Effect of R940406 on Rat Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Phosphorylation of Peptide EEPLYWSFPAKKK CONH2*In Vitro* ([redacted]14378-73)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.1.5	R940406 Inhibits Syk-Dependent FcγR Signaling and B-Cell Receptor Signaling - Report Amendment ([redacted]0009)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 変更書）	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.1.6	Effect of R940406 on Anti-Human IgG/IgM Mediated CD69 Up-Regulation in B-Cells in Human Blood *In Vitro* ([redacted]14200-53)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.1.7	Effect of R940406 on Anti-IgG/IgM Mediated p-SYK Activation in B-Cells in Human Blood *In Vitro* (14200-52)	20 年 月 日- 20 年 月 日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.1.8	R788の抗CD41抗体誘発マウス特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) モデルにおける薬効評価 (R788-11002)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.1.9	R788の抗CD42抗体誘発マウス特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) モデルにおける薬効評価 (R788-11001)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
4.2.1.2 副次的薬理試験						
4.2.1.2.1	R940406 Effects on Platelet Function (0011)	20 年 月 日- 20 年 月 日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2.2	R940406 Effects on Macrophage and Neutrophil Function - Report Amendment (0010)	20 年 月 - 20 年 月 日 (20 年 月 日 変更書)	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2.3	R940406 Selectivity: Biochemical Assays Screen - Report Amendment (0006)	20 年 月 日 - 20 年 月 日 (20 年 月 日 変更書)	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.1.2.4	R940406: Selectivity Screening in Radioligand Binding, Enzyme, Functional and Electrophysiological Assays *in vitro* (1015)	20 年 月 日- 20 年 月 日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.1.2.5	R940406: Selectivity Screening in Kinase Assays *in vitro* (1062)	20 年 月 日- 20 年 月 日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.1.2.6	R940406: Selectivity Screening in Kinase Assays *in vitro* (2983)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.2.7	R940406 Selectivity: *In Vitro* Kinase Selectivity (0013)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.1.2.8	INHIBITION OF VEGFR2 ACTIVITY BY R940406, THE ACTIVE METABOLITE OF R935788 (0092)	20 年 月	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.1.2.9	INHIBITION OF RET, A RECEPTOR TYROSINE KINASE, BY R940406, THE ACTIVE METABOLITE OF R935788 (0054)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	評価	—
4.2.1.2.10	: Effect of Syk Inhibition on Thrombosis and Bleeding in the Anaesthetized Rat *In Vivo* (10251)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3 安全性薬理試験						
4.2.1.3.1	The Effects of R940406 Besylate in the Irwin Test in Sprague Dawley Rats (G-940406-0002)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.1.3.2	The Effects of R940406 Besylate on Respiration Rate and Tidal Volume in Sprague Dawley Rats (G-940406-0003)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.1.3.3	Effects of R940406 on HERG Currents Recorded from Stably Transfected HEK293 Cells (N-940406-0003)	20 年 月 日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.4	Cardiovascular Effects of R940406 Besylate in Conscious, Telemetered Cynomolgus Monkeys (G-940406-0001)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.1.3.5	Fostamatinib disodium: Effects On Blood Pressure, Heart Rate, and Core Body Temperature In Male Sprague-Dawley Rats, In Vivo (3164)	20 年 月 日 - 20 年 月 日 (20 年 月 日改定)	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.6	Fostamatinib: Effect of 28 days of bid dosing on blood pressure, heart rate, QA interval, and Core Body Temperature in Conscious Male Sprague-Dawley Rats (3391)	20 年 月 日 - 20 年 月 日	[redacted]	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.1.3.7	R940406: Cardiovascular Effects in Anaesthetised Sprague Dawley Rat following Intravenous Infusion (3150[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日改定)	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.8	R940406: Cardiovascular Effects in the Anaesthetised Sprague Dawley Rat following a Single Intravenous Infusion (3232[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.9	R406: Effects on Vascular Tone of Human Subcutaneous Resistance Arteries In Vitro ([redacted]005)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.10	R940406: Effects on rat isolated heart (3228[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 -20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.11	R940406: Endothelial Function Tests in the Anaesthetised Sprague Dawley Rat (3488[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.12	R406: Effects on Vascular Endothelial Growth Factor-Induced Nitric Oxide Synthesis and Kinase Signalling Pathways in Human Endothelial Cells In Vitro (1083[redacted])	20[redacted]年[redacted]月- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.3.13	Fostamatinib disodium: Effects of nifedipine intervention on blood Pressure, Heart Rate, the ECG, and Core Body Temperature In Male Sprague-Dawley Rats, In Vivo (3249[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験						
4.2.1.4.1	該当なし					
4.2.2 薬物動態試験						
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書						
4.2.2.1.1	Validation of a Method for the Determination of R940406 in K_2EDTA CD-1 Mouse Plasma by LC-MS/MS (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.2	LC/MS/MS Assay Validation of R940406 in Rat Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.3	Partial Validation of R940406 in Rat Plasma by LC/MS/MS (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.4	LC/MS/MS Assay Validation of R935788 in Rat Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.5	LC/MS/MS Assay Partial Validation of R940406 in Fetal Rat Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.6	Determination of R935788 in Fetal Rat Plasma by LC/MS/MS (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.7	Partial Validation of a Method for the Determination of R940406 in Rat Milk by LC-MS/MS (138N-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.8	LC/MS/MS Assay Validation of R940406 in Rabbit Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.9	Partial LC/MS/MS Assay Validation of R935788 in Rabbit Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.10	LC/MS/MS Assay Partial Validation of R940406 in Fetal Rabbit Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.11	LC/MS/MS Assay Partial Validation of R935788 in Fetal Rabbit Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.12	Fostamatinib RIG-C (R940406): Validation of Method BA-688 for the Determination of Fostamatinib RIG-C (R940406) in Rat and Rabbit K2-EDTA Plasma using Supported-Liquid Extraction followed by Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection ([redacted]-01)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.1.13	LC/MS/MS Assay Validation of R940406 in Monkey Plasma (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]	[redacted]	海外	評価	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.1.14	Partial Validation of R940406 in Monkey Plasma by LC/MS/MS (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.1.15	Partial Validation of R935788 in Monkey Plasma by LC/MS/MS (138-[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.2 吸収						
4.2.2.2.1	Bi-Directoional MDR-MDCK Permeability of R940406 with and without a PGP Inhibitor, Cyclosporin A (N-940406-0014)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日署名）	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.2.2	Fostamatinib Disodium: Determination of Whether R935788 and R940406 are Inhibitors and If R940406 is a Substrate of the Human P-Glycoprotein (ABCB1) Efflux Transporter In Vitro using Caco-2 Cell Monolayers ([redacted] 203037)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.2.3	The Pharmacokinetics of R940406 after Oral Administration of R935788 Na Salt to Male and Female CD-1 Mice ([redacted]0352)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc [redacted]	海外	参考	—
4.2.2.2.4	The Pharmacokinetics of R935788 and R940406 in CD-1 Mice Following a Single Oral or Bolus Intravenous Dose ([redacted]0205)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.5	An Evaluation of the Absorption and First-Pass Metabolism of R935788 (Prodrug of R940406), an Inhibitor of IgE Induced Mast Cell Degranulation, when Administered as a Discrete Dose Intravenously and Orally in Rats ([redacted]0212)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.6	An Evaluation of the Bioavailability of R940406 besylate, an Inhibitor of lgE Induced Mast Cell Degranulation, When Administered Orally and Intravenously to Rats ([redacted]0223)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.7	An Evaluation of the Bioavailability of R932118 (Besylate Salt of R940406) When Administered Orally to Rats at Different Doses ([redacted]0260)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.8	An Evaluation of the Plasma R940406 Exposure Following Oral Administration of R935788 Calcium Salt (R935794) and R940406 Besylate Salt (R932118) in Rats ([redacted]0003)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.9	An Evaluation of the Exposure of R940406 Following Oral Administration of R935794 (Calcium Salt of R935788) and R932118 (besylate salt of R940406) in Male Sprague-Dawley Rats ([redacted]0091)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.10	Fostamatinib Disodium. Total Radioactivity Pharmacokinetics Following Single and Repeat Oral Administration of [^{14}C]R935788 to Male Rat ([redacted] 203145)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.2.11	The Pharmacokinetics of R935788 and R940406 in Female Rabbits Following a Single Oral or Bolus Intravenous Dose (P-935788-0047)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日- 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.12	An Evaluation of the Bioavailability of R932118 (besylate salt of R940406), an Inhibitor of IgE-Induced Mast Cell Degranulation, when Administered Orally and Intravenously to Cynomolgus Monkeys (N-940406-0017)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.2.13	An Evaluation of the Pharmacokinetics of R940406 Besylate and the Calcium Salt of R935788 Following Oral Administration to Cynomolgus Monkeys (P-935788-0046)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.3 分布						
4.2.2.3.1	R940406 Plasma Protein Binding in Human, Monkey, Rabbit, Rat, and Mouse (N-935788-0020)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.3.2	Fostamatinib: Investigation of the Plasma/Blood Cell Partitioning, the Distribution into Human Blood Cells and the Binding to Human Albumin and Alpha 1-Acid Glycoprotein of [^{14}C]-Fostamatinib-R940406 ([redacted]002)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.3.3	Investigation of the Reversibility of Blood Cell Partitioning into Human Blood Cells of [^{14}C]-Fostamatinib- R940406 ([redacted]004)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.3.4	Quantitative Tissue Distribution of Drug-Related Material Using Whole-Body Autoradiography Following a Single Oral Dose of [^{14}C]-R935788 (20 mg/kg) to Male Sprague Dawley and Long-Evans Rats with Human Dosimetry Determination (G-935788-0011)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.4 代謝						
4.2.2.4.1	Metabolism of R940406 in Hepatic Microsomes from Male and Female ICR/CD-1 Mice (N-935788-0025)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.2	*In vitro* Examination for Sex Differences in the Metabolism of R940406 using Hepatic Microsomes from Male and Female Rats, Monkeys and Humans (N-940406-0020)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.3	*In vitro* Metabolism of R935788 by Purified Bovine Alkaline Phosphatase and Human Intestinal Microsomes (N-935788-0003)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.4	Identification of the O-Demethylated Metabolite of R940406 Formed in Human Hepatic Microsomes (N-935788-0024)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.5	Metabolism of R935788, R940406, and R949529 by Monkey and Human Gut Bacteria i*n vitro* (N-935788-0038)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.6	Metabolism of R940406 by c-DNA Expressed CYP3A4 and CYP3A5 Enzymes (N-935788-0039)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.7	Pattern of Metabolites in CD-1 Mouse Plasma Following Oral Administration of R935788 (N-935788-0018)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.8	Pattern of Metabolites in Sprague Dawley Rat Plasma Following Oral Administration of R935788 (N-935788-0021)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.9	Metabolite Profiling of Urine, Bile and Feces Samples Following a Single Intravenous Bolus or Oral Dose of [^{14}C]R940406 to Male Rats (N-940406-0019)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.10	Investigating the *in vivo* Metabolism of [^{14}C]R935788 in Mouse, Rabbit and Rat (R935788[redacted]001)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.4.11	Identification of Metabolites in Cynomolgus Monkey Plasma Following Oral Administration of R940406 (Besylate Salt) (N-935788-0023)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.12	Pattern of Metabolites in Human Plasma Following Oral Administration of R935788 (N-935788-0022)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.13	Identification of the R940406 Metabolites in Urine Obtained From Humans Dosed With R935788 During a Methotrexate Interaction Study (C935788-004) (N-935788-0015)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.14	Identification of the Major Metabolite of R935788 in Human Feces (N-935788-0036)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.4.15	R935788: Re-analysis of Selected Human Plasma Samples after a Single Oral Dose of [^{14}C]-R935788 from [redacted] Study No. [redacted]168 ([redacted]203111)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.5 排泄						
4.2.2.5.1	Fostamatinib Disodium: Excretion Balance and Pharmacokinetics Following Single Oral Administration of [^{14}C]R935788 to Male and Female Mouse ([redacted]203144)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.2.5.2	Mass Balance and Excretion of Radioactivity Following a Single Intravenous Bolus or Oral Dose of [^{14}C]R940406 to Male Sprague-Dawley Rats (N-940406-0015)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.5.3	Fostamatinib Disodium. Excretion Balance and Pharmacokinetics Following Single Oral Administration of [^{14}C]R935788 to Female Rabbit ([redacted]203139)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.5.4	Mass Balance and Metabolism of R935788 in Male Cynomolgus Monkeys (N-935788-0037)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用						
4.2.2.6.1	Effect of R935788 on CYP3A4-Mediated Metabolism of Midazolam and Testosterone by Human Hepatic Microsomes (N-935788-0011)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.6.2	*In vitro* Characterization of the Hepatic Microsomal Metabolism, CYP450 Inhibition Potential and Plasma Protein Binding of R940406 (N-940406-0016)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.6.3	Fostamatinib Disodium: Competitive and Time Dependent CYP Inhibition of CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 and CYP2E1 and Time Dependent Inhibition of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 by R940406 ([redacted] 203034)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.6.4	Examination of the Potential for R940406 to Produce Mechanism Based Inhibition of CYP3A4 (N-935788-0035)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.6.5	Fostamatinib Disodium: An *in vitro* Investigation to Assess the Potential Inhibition of Microsomal Cytochrome P450 Enzymes by R940406 N-glucuronide ([redacted]203035)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.6.6	Effect of R940406 on *in vitro* Glucuronidation of Bilirubin (N-935788-0019)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Rigel Pharmaceuticals, Inc.	海外	参考	—
4.2.2.6.7	*In vitro* Evaluation of R940406 and R932333 as Inducers of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes (G-935788-0012)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.6.8	Fostamatinib Disodium: Determination of Whether R935788 and R940406 are Substrates and Inhibitors of Human BCRP in Vesicles ([redacted]203039)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.6.9	*In vitro* Interaction Studies of R406 with human MRP2 (ABCC2) ABC (efflux) Transporter and with Human OATP1B1 (OATP2, OATP-C) Uptake Transporter (N-935788-0034)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.6.10	Assessment of the OATP1B1 (SLCO1B1) Inhibition Potential of [redacted] (R940406) in HEK293-OATP1B1 Cells (05102012_OATP1B1_inhib_[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.6.11	*In vitro* Interaction Studies of R940406 with the Human OATP1B3 Uptake Transporter (N-935788-0040)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.6.12	R940406: Evaluation of OCT2-mediated Transport of R940406 and its Potential Inhibitory Effect on Metformin Transport in HEK293 Cells Expressing OCT2 ([redacted]-07)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.2.6.13	Fostamatinib: Assessment of R940406 as a Substrate and Inhibitor of Human OAT1 and OAT3 in Oocytes ([redacted]203040)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.2.6.14	Fostamatinib: Assessment of the OATP1B1 substrate and MATE1/2-K inhibition potential of R940406 ([redacted]1708[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	評価	—
4.2.2.7 その他の薬物動態試験						
4.2.2.7.1	該当なし					
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.1 単回投与毒性試験						
4.2.3.1.1	MAMMALIAN ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS TEST WITH R940406 Besylate (G-940406-0008)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2 反復投与毒性試験						

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.2.1	R940406 (besylate salt): A 14 DAY ORAL DOSE RANGE-FINDING TOXICITY STUDY IN CYNOMOLGUS MONKEYS (N-940406-0010)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.2.2	R788 NA: A 13-WEEK ORAL GAVAGE TOXICITY STUDY IN MICE (G-935788-0010)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.3	R940406 Besylate: A 28-DAY REPEAT DOSE ORAL TOXICITY (INCLUDING IMMUNOTOXICOLOGY ASSESSMENT) STUDY FOLLOWED BY A 14-DAY RECOVERY PERIOD IN SPRAGUE DAWLEY RATS (G-940406-0004)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.4	R935788 CALCIUM SALT: A 28-DAY REPEAT DOSE ORAL TOXICITY STUDY FOLLOWED BY A 14-DAY RECOVERY PERIOD IN SPRAGUE DAWLEY RATS (G-935788-0001)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.5	R935788 SODIUM SALT: A 4 WEEK REPEAT DOSE ORAL TOXICITY STUDY, INCLUDING TOXICOKINETICS, FOLLOWED BY 2 WEEK RECOVERY PERIOD IN SPRAGUE DAWLEY RATS (G-935788-0004)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.6	R935788 SODIUM SALT: A 13 AND 26-WEEK REPEAT DOSE ORAL TOXICITY STUDY, INCLUDING TOXICOKINETICS, FOLLOWED BY 4 WEEK RECOVERY PERIODS IN SPRAGUE DAWLEY RATS (G-935788-0003)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.7	R940406 Besylate : A 28-DAY REPEAT DOSE ORAL TOXICITY STUDY FOLLOWED BY A 14-DAY RECOVERY PERIOD IN CYNOMOLGUS MONKEYS (G-940406-0005)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.2.8	R935788 SODIUM SALT: A 13 AND 39 WEEK REPEAT DOSE ORAL TOXICITY STUDY, INCLUDING TOXICOKINETICS, FOLLOWED BY 4-WEEK RECOVERY PERIODS IN CYNOMOLGUS MONKEYS (G-935788-0005)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.3 遺伝毒性試験						
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験						
4.2.3.3.1.1	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R788 Sodium Salt (G-935788-0009)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.3.1.2	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R935788 Calcium Salt (G-935788-0002)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.3.1.3	GLP Bacterial Reverse Mutation Assay of R940406 Besylate (G-940406-0006)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.3.1.4	GLP *IN VITRO* MAMMALIAN CHROMOSOME ABERRATION TEST OF R940406 Besylate (G-940406-0007)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験						
4.2.3.3.2.1	MAMMALIAN ERYTHROCYTE MICRONUCLEUS TEST WITH R940406 Besylate (G-940406-0008)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.4 がん原性試験						
4.2.3.4.1 長期がん原性試験						
4.2.3.4.1.1	R788 NA: A 104-WEEK ORAL GAVAGE CARCINOGENICITY STUDY IN MICE (G-935788-0015)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日変更書）	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.4.1.2	R788 NA: A 104-WEEK ORAL GAVAGE CARCINOGENICITY STUDY IN RATS (G-935788-0013)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日変更書）	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験						
4.2.3.4.2.1	該当なし					
4.2.3.4.3 その他の試験						

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.4.3.1	該当なし					
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験						
4.2.3.5.1.1	FERTILITY AND GENERAL REPRODUCTION TOXICITY STUDY OF R935788 Na ADMINISTERED ORALLY (GAVAGE) (b.i.d.) IN RATS (G-935788-0008)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験						
4.2.3.5.2.1	Oral Gavage Dose Range-finding Developmental Toxicity Study with R935788 Ca in Rats (N-935788-0006)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.5.2.2	R935788 CA: PILOT EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL STUDY IN RABBITS VIA ORAL ADMINISTRATION (N-935788-0005)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.5.2.3	Oral Gavage Study for Effects on Embryo-Fetal Development and Toxicokinetic Study with R935788 Na in Rats (G-935788-0007)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 (20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 変更書)	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.5.2.4	R935788 Na: EMBRYO-FETAL DEVELOPMENTAL STUDY IN RABBITS VIA ORAL ADMINISTRATION (G-935788-0006)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験						
4.2.3.5.3.1	Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of R935788 Na Administered Orally (Gavage) (b.i.d.) in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional and Developmental Immunotoxicity Evaluation (G-935788-0014)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験						
4.2.3.5.4.1	Fostamatinib Disodium (R935788): Oral Dose Range Finding Toxicity Study in the Juvenile Rabbit (0305[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.5.4.2	Fostamatinib disodium (R935788): One Month Toxicity Study in the Juvenile Rabbit (0306[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.6 局所刺激性試験						
4.2.3.6.1	該当なし					
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.1 抗原性試験						
4.2.3.7.1.1	該当なし					
4.2.3.7.2 免疫毒性試験						
4.2.3.7.2.1	Effect of R935788 in the Mouse Streptococcal Host Resistance Model (N-935788-0009)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.7.2.2	R935788 Na in the Mouse Influenza Host Resistance Model (N-935788-0013)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.7.2.3	Effect of R935788 on Listeria Host Resistance Model (N-935788-0007)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3.1	該当なし					
4.2.3.7.4 依存性試験						
4.2.3.7.4.1	該当なし					
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5.1	該当なし					
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験						
4.2.3.7.6.1	不純物B* : Genetic Toxicity Evaluation using a Limited Bacterial Reverse Mutation Test (2590[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.2.3.7.6.2	不純物D* : Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test (2607[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.7.6.3	不純物E* : Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test (2923[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.7.6.4	不純物F* : Genetic Toxicity Evaluation using a Bacterial Reverse Mutation Test (2924[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.7.6.5	Bacterial Reverse Mutation Assay (G-935788-0017)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—

＊新薬承認情報提供時に置き換え

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
4.2.3.7.6.6	Bacterial Reverse Mutation Assay (G-935788-0018)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7.1	Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay of R406 Besylate in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts (G-940406-0009)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	評価	—
4.2.3.7.7.2	Investigating the cause of death after combination treatment with fostamatinib + rosuvastatin in APOE*3Leiden mice (0934[redacted])	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日-20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	参考	—
4.3参考文献						
2.4-1	柏木浩和, 桑名正隆. 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 2019;60(8):877-96.					
2.4-2	桑名正隆. 免疫性血小板減少症. 最新医学 2013;68(6):170-8.					
2.4-3	Nieswandt B, Bergmeier W, Rackebrandt K, et al. Identification of critical antigen-specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice. Blood. 2000;96(7):2520-7.					
2.4-4	Webster ML, Sayeh E, Crow M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIbIIIa versus GPIbalpha antibodies. Blood. 2006;108(3):943-6.					
2.4-5	Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, et al. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. Blood. 2009;113(14):3154-60.					
2.4-6	Rigel社 社内資料 マウスがん原性試験の米国食品医薬品局とのSpecial Protocol Assessment に関する資料.					
2.4-7	Rigel社 社内資料 ラットがん原性試験の米国食品医薬品局とのSpecial Protocol Assessment に関する資料.					
2.4-8	Lengel D, Lamm Bergström E, Barthlow H, et al., Prevention of fostamatinib-induced blood pressure elevation by antihypertensive agents. Pharmacol Res Perspect. 2015;3(5):e00176.					
2.4-9	Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. Toxicol Pathol. 2006;34(2):131-47.					
2.4-10	Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et. al., Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature. 1994;367(6461):380-3.					
2.4-11	Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, et al. Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k- mutant mice result from defects in ureteric buc development. Development. 1996;122(6):1919-29.					
2.4-12	Batourina E, Choi C, Paragas N, et al., Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. Nat Genet. 2002;32(1):109-15.					
2.4-13	Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. Arch Neurol. 2006;63(10):1475-8.					
2.4-14	Clemens GR, Schroeder RE, Magness SH, et al., Developmental toxicity associated with receptor tyrosine kinase Ret inhibition in reproductive toxicity testing. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85(2):130-6.					
2.4-15	Turner M, Mee PJ, Costello PS, et al., Perinatal lethality and blocked B-cell development in mice lacking the tyrosine kinase Syk. Nature. 1995;378(6554):298-302.					
2.4-16	Rigel社 社内資料 Evaluation of the effects of different doses of the SYK inhibitor fostamatinib disodium alone and on top of a statin, on PK, plasma lipids and atherosclerosis development in APOE*3Leiden Study No. 051.02149, 2013.					
2.4-17	柏木浩和, 西浦伸子. 慢性ITP患者における血小板機能. 血栓止血誌. 2020;31(5):498-504.					
2.4-18	Langeberg WJ, Schoonen WM. Eisen M, et al. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia(ITP): a meta-analysis of observational studies. Int J Hematol. 2016;103(6):655-64.					
2.4-19	Anderson M., Messner MB., Green WT. DISTRIBUTION OF LENGTHS OF THE NORMAL FEMUR AND TIBIA IN CHILDREN FROM ONE TO EIGHTEEN YEARS OF AGE. J Bone Joint Surg Am. 1964;46:1197-202.					
2.4-20	Feldesman MR. Femur/stature ratio and estimates of stature in children. Am J Phys Anthropol. 1992;87(4):447-59.					
2.4-21	Gerber HP, Vu TH, Ryan AM, et al., VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. Nat Med. 1999;5(6):623-8.					
2.4-22	Ryan AM, Eppler DB, Hagler KE, et al., Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized monoclonal antibody. Toxicol Pathol. 1999;27(1):78-86.					
2.4-23	Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al., ZD4190: an orally active inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling with broad-spectrum antitumor efficacy. Cancer Res. 2000;60(4):970-5.					
2.4-24	Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, et al., ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. Cancer Res. 2002;62(16):4645-55.					
2.4-25	Beebe JS, Jani JP, Knauth E, et al., Pharmacological characterization of CP-547,632, a novel vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for cancer therapy. Cancer Res. 2003;63(21):7301-9.					
2.4-26	Brown AP, Courtney CL, King LM, et al., Cartilage dysplasia and tissue mineralization in the rat following administration of a FGF receptor tyrosine kinase inhibitor. Toxicol Pathol. 2005;33(4):449-55.					
2.4-27	Wedge SR, Kendrew J, Hennequin LF, et al., AZD2171: a highly potent, orally bioavailable, vascular endothelial growth factor receptor-2 tyrosine kinase inhibitor for the treatment of cancer. Cancer Res. 2005;65(10):4389-400.					
2.4-28	Patyna S, Arrigoni C, Terron A, et al., Nonclinical safety evaluation of sunitinib: a potent inhibitor of VEGF, PDGF, KIT, FLT3, and RET receptors. Toxicol Pathol. 2008;36(7):905-16.					
2.4-29	Bunchorntavakul C, Reddy KR. Drug Hepatotoxicity: Newer Agents. Clin Liver Dis. 2017 ;21(1):115-134.					
2.6.2-1	Newland A, Lee EJ, McDonald V, et al. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2018;10(1):9-25.					
2.6.2-2	Nagelkerke SQ, Dekkers G, Kustiawan I, et al. Inhibition of FcγR-mediated phagocytosis by IVIg is independent of IgG-Fc sialylation and Fc γRIIb in human macrophages. Blood. 2014;124(25):3709-18.					
2.6.2-3	Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2019;133(19):2027-30.					
2.6.2-4	Newland A, McDonald V. Fostamatinib: a review of its clinical efficacy and safety in the management of chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2020;12(18):1325-40.					
2.6.2-5	Crowley MT, Costello PS, Fitzer-Attas CJ, et al. A Critical role for Syk in signal transduction and phagocytosis mediated by Fcgamma receptors on macrophages. J Exp Med. 1997;186(7):1027-39.					
2.6.2-6	Kiefer F, Brumall J, Al-Alawi N, et al. The Syk protein tyrosine kinase is essential for Fcgamma receptor signaling in macrophages and neutrophils. Mol Cell Biol. 1998;18(7):4209-20.					
2.6.2-7	Braselmann S, Taylor V, Zhao H, et al. R406, an orally available spleen tyrosine kinase inhibitor blocks fc receptor signaling and reduces immune complex-mediated inflammation. J Phamacol Exp Ther. 2006;319(3):998-1008.					

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
2.6.2-8	Ozaki N, Suzuki S, Ishida M, et al. Syk-dependent signaling pathways in neutrophils and macrophages are indispensable in the pathogenesis of anti-collagen antibody-induced arthritis. Int Immunol. 2012;24(9):539-50.					
2.6.2-9	Geahlen RL. Getting Syk: spleen tyrosine kinase as a therapeutic target. Trends Pharmacol Sci. 2014;35(8):414-22.					
2.6.2-10	Nieswandt B, Bergmeier W, Rackebrandt K, et al. Identification of critical antigen-specific mechanisms in the development of immune thrombocytopenic purpura in mice. Blood. 2000; 96(7): 2520-7.					
2.6.2-11	Webster ML, Sayeh E, Crow M, et al. Relative efficacy of intravenous immunoglobulin G in ameliorating thrombocytopenia induced by antiplatelet GPIIbIIIa versus GPIbalpha antibodies. Blood. 2006;108(3):943-6.					
2.6.2-12	Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, et al. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. Blood. 2009;113(14):3154-60.					
2.6.2-13	難病情報センター. 特発性血小板減少性紫斑病 認定基準 概要・診断基準等 [homepage on the Internet]. 東京：公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター [cited 2018 年4 月19 日]. Available from http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/063-201704-kijyun.pdf.					
2.6.2-14	柏木浩和, 桑名正隆. 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. 2019;60(8):877-96.					
2.6.2-15	冨山佳昭. 新規薬剤による免疫性血小板減少症の治療. 日本内科学会雑誌. 2012;101(9):2725-32.					
2.6.2-16	Skinner M, Philp K, Lengel D, et al., The contribution of VEGF signalling to fostamatinib-induced blood pressure elevation. Br J Pharmacol. 2014;171(9):2308-20.					
2.6.2-17	Lengel D, Lamm Bergström E, Barthlow H, et al., Prevention of fostamatinib-induced blood pressure elevation by antihypertensive agents. Pharmacol Res Perspect. 2015;3(5):e00176.					
2.6.2-18	Shih A, Nazi I, Kelton JG, et al. Novel treatments for immune thrombocytopenia. Presse Med. 2014;43(4Pt2):e87-95.					
2.6.2-19	柏木浩和, 西浦伸子. 慢性ITP患者における血小板機能. 血栓止血誌. 2020;31(5):498-504.					
2.6.2-20	Langeberg WJ, Schoonen WM. Eisen M, et al. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia(ITP): a meta-analysis of observational studies. Int J Hematol. 2016;103(6):655-64.					
2.6.2-21	Bhargava P. VEGF kinase inhibitors: how do they cause hypertension? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2009;297(1):R1-5.					
2.6.4-1	Sweeny DJ., Li W., Grossbard E. et al. Contribution of gut bacteria to the metabolism of the spleen tyrosine kinase (Syk) inhibitor R406 in cynomolgus monkey. Xenobiotica.2010;40:415-23.					
2.6.4-2	Sweeny DJ., Li W., Clough J. et al. Metabolism of fostamatinib, the oral methylene phosphate prodrug of the spleen tyrosine kinase inhibitor R406 in humans: contribution of hepatic and gut bacterial processes to the overall biotransformation. Drug Metab Dispos.2010;38:1166-76.					
2.6.4-3	Martin P., Gillen M., Millson D. et al. Effects of CYP3A4 inhibitors ketoconazole and verapamil and the CYP3A4 inducer rifampicin on the pharmacokinetic parameters of fostamatinib: results from in vitro and phase I clinical studies. Drugs R D.2016;16:81-92.					
2.6.4-4	Martin P., Gillen M., Millson D. et al. Effects of fostamatinib on the pharmacokinetics of digoxin (a P-glycoprotein substrate): results from in vitro and phase I clinical studies. Clin Ther.2015;37:2811-22.					
2.6.4-5	Martin P., Gillen M., Ritter J. et al. Effects of fostamatinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive, warfarin, and the statins rosuvastatin and simvastatin: results from phase I clinical studies. Drugs R D.2016;16:93-107.					
2.6.6-1	Rigel社 社内資料 Evaluation of the effects of different doses of the SYK inhibitor fostamatinib disodium alone and on top of a statin, on PK, plasma lipids and atherosclerosis development in APOE*3Leiden Study No. 051.02149, 2013.					
2.6.6-2	Gopinath, C., Prentice, D.E. and Lewis, D.J. In: Atlas of Experimental Toxicological Pathology. 1987 (Current Histopathology; V. 13), pp 105, 110.					
2.6.6-3	Rigel社 社内資料 マウスがん原性試験の米国食品医薬品局とのSpecial Protocol Assessment に関する資料.					
2.6.6-4	Hall AP, Westwood FR, Wadsworth PF. Review of the effects of anti-angiogenic compounds on the epiphyseal growth plate. Toxicol Pathol. 2006;34(2):131-47.					
2.6.6-5	Bendele A.M., Carlton W.W. Urologic Syndrome, Mouse. In: Jones T.C., Mohr U., Hunt R.D. (eds) Urinary System. Monographs on Pathology of Laboratory Animals. 1986, pp. 369-75.					
2.6.6-6	Rigel社 社内資料 ラットがん原性試験の米国食品医薬品局とのSpecial Protocol Assessment に関する資料.					
2.6.6-7	Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, et. al., Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. Nature. 1994;367(6461):380-3.					
2.6.6-8	Schuchardt A, D'Agati V, Pachnis V, et al. Renal agenesis and hypodysplasia in ret-k- mutant mice result from defects in ureteric bud development. Development. 1996;122(6):1919-29.					
2.6.6-9	Batourina E, Choi C, Paragas N, et al., Distal ureter morphogenesis depends on epithelial cell remodeling mediated by vitamin A and Ret. Nat Genet. 2002;32(1):109-15.					
2.6.6-10	Allen JA, Adlakha A, Bergethon PR. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome after bevacizumab/FOLFIRI regimen for metastatic colon cancer. Arch Neurol. 2006;63(10):1475-8.					
2.6.6-11	Clemens GR, Schroeder RE, Magness SH, et al., Developmental toxicity associated with receptor tyrosine kinase Ret inhibition in reproductive toxicity testing. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009;85(2):130-6.					
2.6.6-12	Turner M, Mee PJ, Costello PS, et al., Perinatal lethality and blocked B-cell development in mice lacking the tyrosine kinase Syk. Nature. 1995;378(6554):298-302.					
5. 臨床試験報告書						
5.2 臨床試験一覧表						
5.2	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—
5.3 臨床試験報告書及び関連情報						
5.3.1 生物薬剤学試験報告書						
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書						
5.3.1.1.1	A Study to Assess the Absolute Bioavailability of a Single Oral Dose of Fostamatinib with Respect to an Intravenous Micro Tracer Dose of [^{14}C] R406 in Healthy Male Volunteers (D4300-027)	2012年7月13日 - 2012年8月10日	[redacted]（英国）	海外	参考	—
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書						

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.2.1	An Open-label, Single-center, Randomized, 4-way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of R406 in Healthy Volunteers When 100 and 150 mg of Fostamatinib are Administered as the [redacted]% Drug-loaded Tablet Versus the [redacted]% Drug-loaded Tablet in the Fasted State (Part A) An Open-label, Single-center, Randomized, 2-way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of R406 in Healthy Volunteers When 150 mg of Fostamatinib is Administered as the [redacted]% Drug-loaded Tablet Versus the [redacted]% Drug-loaded Tablet in the Fed State (Part B) (D4300-020)	2012年7月19日 - 2013年3月5日	[redacted] (米国)	海外	参考	—
5.3.1.2.2	An Open-Label, Single-Center, Randomized, Partial Replicate, 3-Way Crossover Study to Assess the Bioequivalence of Orange Film-Coated [redacted] and [redacted] 150 mg Fostamatinib Tablets (C788-054)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.1.2.3	[redacted]の溶出挙動の同等性評価(DPRO20[redacted]-0017)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	キッセイ薬品工業株式会社	国内	評価	—
5.3.1.3 In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書						
5.3.1.3.1	An Open-label, Single-center, 2-Part, Randomized Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Healthy Subjects when Fostamatinib 150 mg is Administered Alone in Fed and Fasted State and in Combination with Ranitidine in Fasted State, and to Assess the Relative Bioavailability of Process Variants of Tablets (D4300-019)	2012年9月11日 - 2012年12月21日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書						
5.3.1.4.1	LC/MS/MS Assay Validation of R935788 in Human Plasma ([redacted] 138-[redacted])	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.2	R788: Validation of a Method for the Determination of R788 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]440)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.3	LC/MS/MS Assay Validation of R940406 in Human Plasma ([redacted] 138-[redacted])	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.4	R406: Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Over the Range of 0.250 to 250 ng/mL ([redacted]177)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.5	Partial Validation of a Method for the Determination of R940406 in Human Plasma by LC-MS/MS ([redacted] 138-[redacted])	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.6	R406: Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Plasma by HPLC with MS/MS Detection Over the Range of 2.50 to 2500 ng/mL ([redacted]178)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.7	Validation of a Method for the Determination of R940406 in Human Plasma by LC-MS/MS ([redacted] 138-[redacted])	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.8	Validation of an Analytical Method for the Determination of R940406 in Human Plasma using LC-MS/MS ([redacted]7347[redacted])	—	[redacted]	国内	評価	—
5.3.1.4.9	Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Plasma Ultrafiltrate by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]291)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.10	Fostamatinib Disodium: Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Blood Dialysate Following Hemodialysis by LC-MS/MS ([redacted]252)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.11	Partial Validation of a Method for the Determination of R940406 in Human Urine by LC-MS/MS ([redacted] 138-[redacted])	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.12	R406: Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection Over the Range of 1.00 to 1000 ng/mL ([redacted]438)	—	[redacted]	海外	参考	—

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.1.4.13	R406: Validation of a Method for the Determination of R406 N-Glucuronide in Human Urine by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]439)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.14	Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Semen by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]269)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.15	R406: Validation of a Method for the Determination of R406 in Human Whole Blood by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]513)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.1.4.16	R406: Validation of a Method for the Determination of R406 in Dry Spots of Human Whole Blood by HPLC with MS/MS Detection ([redacted]510)	—	[redacted]	海外	参考	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書						
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書						
5.3.2.1.1	該当なし					
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書						
5.3.2.2.1	該当なし					
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書						
5.3.2.3.1	該当なし					
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1.1	A Single Center, Phase I, Double-Blind, Randomised, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Profile of Single and Multiple Doses of R940406 in Young, Healthy, Male Subjects (C406-001)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（英国）	海外	参考	—
5.3.3.1.2	A Single Centre, Randomized, Phase I Protocol to Investigate Tolerability, Pharmacokinetic Profile and Interactions with Food and Ketoconazole of Single and Multiple Doses of R935788 in Young Healthy Male Subjects (C788-001)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（英国）	海外	参考	有
5.3.3.1.3	A Single Center, Phase I, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerance and Pharmacokinetic Profile of 21 Days of Dosing of R935788 in Healthy Adult Volunteers (C788-003)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（英国）	海外	参考	—
5.3.3.1.4	A Phase I Study to Investigate the Absorption, Metabolism, and Excretion of Radiolabeled [^{14}C]-R935788 Following Single Oral Dose Administration in Healthy Male Subjects (C788-014)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]（米国）	海外	参考	—
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.2.1	該当なし					
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書						
5.3.3.3.1	A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Fostamatinib Disodium in Healthy Japanese and White Subjects After Single and Multiple Ascending Doses (D4300-007)	2010年7月26日 - 2011年5月22日	[redacted]（米国）	海外	評価	有
5.3.3.3.2	A Phase I, Open-label Study to Assess the Pharmacokinetics of Oral Fostamatinib in Healthy Japanese Subjects After Single and Multiple Doses (D4300-032)	2012年6月11日 - 2012年9月6日	[redacted]（米国）	海外	評価	有
5.3.3.3.3	An Open-label, Phase I Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Subjects with Renal Impairment Compared to Healthy Subjects following Administration of a Single Dose of Fostamatinib 150 mg (D4300-009)	2010年11月29日 - 2011年6月17日	[redacted]（米国）	海外	参考	有
5.3.3.3.4	An Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Subjects with Hepatic Impairment and in Healthy Subjects Following Administration of a Single Dose of Fostamatinib 150 mg (D4300-010)	2010年10月18日 - 2011年6月3日	[redacted]（米国）	海外	参考	有
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書						

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.3.4.1	A Phase I Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multiple Dose Study to Evaluate the Pharmacokinetics of R935788 in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Methotrexate Treatment and the Potential Pharmacokinetic Interaction Between R935788 and Methotrexate (C788-004)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4.2	A Phase I Open-Label, Multiple Dose Study to Evaluate the Potential Pharmacokinetic Interaction between CYP3A4 Substrate (Midazolam) and R935788 in Healthy Adult Subjects (C788-018)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 -20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4.3	An Open-label, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of R406 in Healthy Volunteers when Fostamatinib Disodium 150 mg is Administered Alone and in Combination with Verapamil (D4300-011)	2010年9月13日 - 2010年11月1日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4.4	A Single-blind, Placebo-controlled, 2-period, Fixed Sequence Study to Determine the Effects of Coadministration of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on the Pharmacokinetics of an Oral Contraceptive in Healthy Female Volunteers (D4300-012)	2011年3月9日 - 2011年11月13日	[redacted] (英国)	海外	参考	有
5.3.3.4.5	An Open-Label, Single Centre Study to Assess the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Warfarin when Co-Administered with Fostamatinib in Healthy Subjects (D4300-013)	2011年3月16日 - 2011年6月2日	[redacted] (英国)	海外	参考	—
5.3.3.4.6	An Open-label, Single Center Study to Assess the Pharmacokinetics of Pioglitazone in Healthy Subjects when Administered Alone and in Combination with Fostamatinib 100 mg Twice Daily (D4300-014)	2011年3月23日 - 2011年5月16日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4.7	An Open-label, Non-randomized, 2-period, Single-center Study to Assess the Single-dose Pharmacokinetics of R406 in Healthy Subjects when Fostamatinib 150 mg is Administered Alone and in Combination with Rifampicin (D4300-015)	2011年4月26日 -2011年7月1日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.4.8	An Open-Label, Non-Randomised, 2-Period, Single Centre Study to Assess the Pharmacokinetics of Digoxin in Healthy Subjects when Administered Alone and in Combination with Fostamatinib 100 mg Twice Daily (D4300-026)	2011年6月29日 - 2011年9月15日	[redacted] (英国)	海外	参考	有
5.3.3.4.9	An Open-label, Nonrandomized, 2-Period, Fixed Sequence, Single-center Study to Assess the Pharmacokinetics of Rosuvastatin and Simvastatin in Healthy Subjects when Administered Alone and in Combination with Fostamatinib 100 mg Twice Daily (D4300-039)	2012年11月12日 -2013年1月18日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書						
5.3.3.5.1	Population Analysis of the Pharmacokinetics of Fostamatinib in Healthy Subjects and Patients with Rheumatoid Arthritis (Rig-03-16), Assessment of the Similarity of the Pharmacokinetics of R406 following Fostamatinib Administration in Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) and Patients with Rheumatoid Arthritis (Rig-04-16)	—	—	海外	参考	有
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書						
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.1.1	A Double-Blind, Double-Dummy, Randomized, Positive and Placebo Controlled, Parallel-Study of the Effects of Oral R935788, at the Proposed Therapeutic and at a Supra-Therapeutic Dose, on the QT/QTc Intervals in Healthy Subjects (C788-013)	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 - 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] (米国)	海外	参考	有
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書						
5.3.4.2.1	Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analysis of Fostamatinib (Rig-05-16)	—	—	海外	参考	有
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書						

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書						
5.3.5.1.1-1	R788 の慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした第III 相臨床試験 (R788-1301) 追加データ	2019年12月24日 - 継続中	日本の42施設	国内	評価	有
5.3.5.1.2	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (C788-047)	2014年7月14日 - 2016年4月21日	オーストラリア、カナダ、デンマーク、ハンガリー、イタリア、オランダ、英国及び米国の35施設	海外	評価	有
5.3.5.1.3	A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (C788-048)	2015年1月9日 - 2016年8月31日	チェコ、スペイン、ポーランド、オーストリア、ブルガリア、ドイツ、ルーマニア及びノルウェーの23施設	海外	評価	有
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2.1	A Phase II, Open-Label, Efficacy and Safety, Ascending Dose, Pilot Study of R935788 for the Treatment of Adult Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura (D4300-022)	2007年1月3日 - 2010年5月3日	米国の2施設	海外	評価	有
5.3.5.2.2	A Phase 3 Open-Label Extension Study of Fostamatinib Disodium in the Treatment of Persistent/Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (C788-049)	2014年10月15日 - 2020年6月1日	チェコ、スペイン、ポーランド、オーストリア、ブルガリア、ルーマニア、ノルウェー、オーストラリア、カナダ、デンマーク、ハンガリー、イタリア、オランダ、英国及び米国の54施設	海外	評価	有
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3.1	Integrated Summary of Efficacy	—	—	—	評価	有
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Safety	—	—	—	評価	有
5.3.5.4 その他の臨床試験報告書						
5.3.5.4.1	A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Dose Ranging Study in Asia Evaluating Efficacy and Safety of Fostamatinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis Who are Inadequate Responders to Methotrexate Therapy (D4300-008)	2012年4月9日 - 2013年7月17日	香港、韓国、台湾、タイ、ベトナム及び日本の42施設	国内及び海外	参考	—
5.3.5.4.2	A Long-term Study to Assess the Safety of Fostamatinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis in Asia (D4300-029)	2012年7月19日 - 2013年7月23日	香港、韓国、台湾、タイ、ベトナム及び日本の35施設	国内及び海外	参考	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6.1	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT	2020年10月17日 - 2022年4月16日	—	—	—	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1	被験者ごとの有害事象一覧（R788-1301、C788-047、C788-048、D4300-022、C788-049）	—	—	—	—	—
5.3.7.2	被験者ごとの重篤な有害事象一覧（R788-1301、C788-047、C788-048、D4300-022、C788-049）	—	—	—	—	—
5.3.7.3	被験者ごとの臨床検査値一覧（R788-1301、C788-047、C788-048、D4300-022、C788-049）	—	—	—	—	—
5.4 参考文献						
2.5-1	Newland A, Lee EJ, McDonald V, et al. Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy. 2018;10(1):9-25.					
2.5-2	Connell NT, Berliner N. Fostamatinib for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Blood. 2019;133(19):2027-30.					
2.5-3	Davidzohn N, Biram A, Liat Stoler-Barak L, et al. Syk degradation restrains plasma cell formation and promotes zonal transitions in germina centers. J Exp Med. 2020;217(3).					
2.5-4	Inagaki Y, Hayakawa F, Hirano D, et al. PAX5 tyrosine phosphorylation by SYK co-operatively functions with its serine phosphorylation to cancel the PAX5-dependent repression of BLIMP1: A mechanism for antigen-triggered plasma cell differentiation. Biochem Biophys Res Commun. 2016;475(2):176-81.					
2.5-5	Roders N, Herr F, Ambroise.G, et al. SYK inhibition induces apoptosis in germinal center-like B cells by modulating the antiapoptotic protein myeloid cell leukemia-1, affecting B-cell activation and antibody production. Front Immunol. 2018;9:787.					
2.5-6	Colonna L, Catalano G, Chew C, et al. Therapeutic targeting of Syk in autoimmune diabetes. The Journal of Immunol. 2010;185:1532-43.					
2.5-7	難病情報センター. 特発性血小板減少性紫斑病 認定基準 概要・診断基準等 [homepage on the Internet]. 東京：公益財団法人 難病医学研究財団／難病情報センター [cited 令和3年9月]. Available from http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/File/063-201704-kijyun.pdf					
2.5-8	冨山佳昭. ITP－最新の話題－. 臨床血液. 2017;58(5):537-41.					
2.5-9	藤村欣吾. 特発性血小板減少性紫斑病. 日本内科学会雑誌. 2009;98(7):1619-26.					
2.5-10	桑名正隆. ITPの診断と治療. 血栓止血誌. 2008;19(2):199-201.					
2.5-11	厚生労働科学研究費助成金難治性疾患政策研究事業 血液凝固異常症等に関する研究 平成29年度 総括分担研究報告書					

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
2.5-12	Cohen YC, Dijulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, et al. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura ir patients with persistent low platelet counts. Arch Intern Med. 2000;160(11):1630-8.					
2.5-13	桑名正隆. 免疫性血小板減少症. 最新医学. 2013;68:1362-70.					
2.5-14	Kuwana M, Okazaki Y, Ikeda Y. Splenic macrophages maintain the anti-platelet autoimmune response via uptake of opsonized platelets in patients with immune thrombocytopenic purpura. J Thromb Haemost. 2009;7(2):322-9.					
2.5-15	Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, et al. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica. 2006;91(10):1436-7.					
2.5-16	冨山佳昭. 自己免疫性血小板減少性紫斑病に対するリツキシマブ療法. 血液内科. 2012;65(6):832-7.					
2.5-17	柏木浩和、桑名正隆、羽藤高明、他. 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. 2019;60(8):877-96.					
2.5-18	厚生労働省衛生行政報告例（令和元年度末現在）					
2.5-19	Depré F, Aboud N, Ringel F, et al. Thrombopoietin Receptor Agonists Are Often Ineffective in Immune Thrombocytopenia and/or Cause Adverse Reactions: Results from One Hand. Transfus Med Hemother. 2016;43:375-9.					
2.5-20	Carpenedo M, Cantoni S, Coccini V, et al. Response loss and development of neutralizing antibodies during long-term treatment with romiplostim in patients with immune thrombocytopenia: a case series. European Journal of Haematology. 2016;96:101-3.					
2.5-21	Rodeghiero F. Is ITP a thrombophilic disorder? Am J Hematol. 2016;91(1):39-45.					
2.5-22	池田康夫 編. トロンボポエチン受容体作動薬のすべて. 東京. 先端医学社. 2012;62-86.					
2.5-23	Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, et al. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. Haematologica. 2019 Jun;104(6):1112-23.					
2.5-24	Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, et al. Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow up. Haematologica. 2014;99(5):937-44.					
2.5-25	Wang T, Wang Z, Yang R. Thrombopoietic growth factors in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. Crit Rev Oncol/Hematol. 2011;77:172-83.					
2.5-26	レボレード®錠 申請資料概要（2010年10月27日承認）. M2.7.4. p. 91.					
2.5-27	Cuker A. Toxicities of the thrombopoietic growth factors. SeminHematol. 2010;47(3):289-98.					
2.5-28	ロミプレート250μg調整用に係る医薬品リスク管理計画書（2021年6月提出）.					
2.5-29	Nishiura N, Kashiwagi H, Akuta K et al. Reevaluation of platelet function in chronic immune thrombocytopenia: impacts of platelet size, platelet-associated anti-aIIbb3 antibodies and thrombopoietin receptor agonists. Br J Haematol, 2020;189(4):760-71.					
2.5-30	柏木浩和、西浦伸子. 慢性ITP患者における血小板機能. 血栓止血誌. 2020;31(5):498-504.					
2.5-31	石田陽治、高見昭良、半下石明、他. 自己免疫性血液疾患の治療のポイント. 日内科会誌2014;103:1677-88.					
2.5-32	Miyakawa Y, Katsutani S, Yano T, et al. Efficacy and safety of rituximab in Japanese patients with relapsed chronic immune thrombocytopenia refractory to conventional therapy. Int Hematol. 2015;102:654-61.					
2.5-33	リツキサン® 点滴静注 添付文書（2021年4月改訂）					
2.5-34	Ghanima W, Khelif A, Waage A, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (RITP trial): a multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. Lancet. 2015;385(9978):1653-61.					
2.5-35	Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119(6):1356-62.					
2.5-36	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書 リツキシマブ（遺伝子組換え）慢性特発性血小板減少性紫斑病.					
2.5-37	Patel VL, Mahévas M, Lee SY, et al. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood. 2012;119(25):5989-95.					
2.5-38	Rørholt M, Ghanima W, Farkas DK. Risk of cardiovascular events and pulmonary hypertension following splenectomy-a Danish population-based cohort study from 1996-2012. Haematol. 2017;102(8):1333-41.					
2.5-39	池田正考、関本貢嗣、瀧口修司、他. 腹腔鏡下脾臓摘出術後に門脈、脾静脈血栓症を合併した1例. 日本外科系連合学会誌. 2001;26(6):1497-500.					
2.5-40	楠元規生、黒木昌幸、梅北邦彦、他. 脾臓摘出22年後に発症したoverwhelming postsplenectomy infection. 感染症学雑誌. 2009;83(3):261-5.					
2.5-41	Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(23):3829-66.					
2.5-42	Grace RF, Neunert C. Second-line therapies in immune thrombocytopenia. Hematology. 2016(1):698-706.					
2.5-43	Lambert MP and Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. Blood.2017;129(21):2829-35.					
2.5-44	Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. Oncol Res Treat. 2018;41 Suppl 5:1-30.					
2.5-45	Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3(22):3780-817.					
2.5-46	Bussel JB, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. Am J Hematol. 2018;93(7):921-30.					
2.5-47	Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019;94(5):546-53.					
2.5-48	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」. 薬生薬審発0723第4号. 平成30年7月23日.					
2.5-49	THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTC INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS E14, INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 12 May 2005.					
2.5-50	Boccia R, Cooper N, Ghanima W, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(6):933-8.					
2.5-51	Andre P, Morooka T, Sim D, et al. Critical role for Syk in responses to vascular injury. Blood. 2011;118:5000-10.					
2.5-52	van Eeuwijk JMM, Stegner D, Lamb DJ, et al. The Novel Oral Syk Inhibitor, Bl1002494, Protects Mice From Arterial Thrombosis and Thromboinflammatory Brain Infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016;36:1247-53.					
2.5-53	ロミプレート®皮下注250 μg調整用 医薬品インタビューフォーム. 2021年4月改定（第4版）					
2.5-54	レボレード®錠 審議結果報告書. 平成22年9月2日.					
2.5-55	B型肝炎治療ガイドライン（第4版）2022年6月.					
2.5-56	Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2012 Jan 24;9(3):156-66.					
2.5-57	楠本 茂、田中 靖人. 免疫抑制剤使用時の肝炎ウイルス再活性化. 日内会誌. 2014;103(7) :1645-53.					
2.5-58	Lucchini E, Zaja F, Bussel J. Rituximab in the treatment of immune thrombocytopenia: what is the role of this agent in 2019? Haematologica. 2019;104:1124-35.					

添付資料番号	タイトル	試験実施期間	試験実施場所	報種類	評価資料・参考資料	申請電子データの提出有無
2.5-59	Kuwana M, Nomura S, Fujimura K, et al. Effect of a single injection of humanized anti-CD154 monoclonal antibody on the platelet-specific autoimmune response in patients with immune thrombocytopenic purpura. Blood. 2004;103:1229-36.					
2.5-60	Consolini R, Legitimo A, Caparello MC. The Centenary of Immune Thrombocytopenia – Part 1: Revising Nomenclature and Pathogenesis. Front. Pediatr. 2016 Oct 19 ;4:102.					
2.5-61	Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized Phase III clinical trial. Int J Hematol. 2011;94:71–80.					
2.5-62	Raymond S, Mansoor N, Abderrahim K, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7; 130(23):2527-36.					
2.5-63	Cooper N, Altomare I, Thomas MR, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. Ther Adv Hematol. 2021;12:1-12.					
2.5-64	Swan D, Newland A, Rodegheiro F, et al. Thrombosis in immune thrombocytopenia - current status and future perspectives. Br J Haematol. 2021;194(5):822-834.					
2.5-65	レボレード®錠 申請資料概要(2010年10月27日承認). M2.7.4. p. 199-202.					
2.7.1-1	「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成24年2月29日薬食審査発0229第10号)					
2.7.2-1	D J. Sweeny, W Li, J Clough, et al. Metabolism of Fostamatinib, the Oral Methylene Phosphate Prodrug of the Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor R406 in Humans: Contribution of Hepatic and Gut Bacterial Processes to the Overall Biotransformation. Drug Metab Dispos 2010;38:1166–76.					
2.7.2-2	H Wiesinger, M Berse, S Klein, et al. Pharmacokinetic interaction between the CYP3A4 inhibitor ketoconazole and the hormone drospirenone in combination with ethinylestradiol or estradiol. Br J Clin Pharmacol 2015;80;1399-410.					
2.7.2-3	D Zhang, D Zhang, D Cui, et al. Characterization of the UDP Glucuronosyltransferase Activity of Human Liver Microsomes Genotyped for the UGT1A1*28 Polymorphism. Drug Metab Dispos 2007;35;2270–80.					
2.7.2-4	M Niemi. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. Clin Pharmacol Ther. 2010;87;130-3.					
2.7.2-5	「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成30年7月23日付け 薬生薬審発0723第4号).					
2.7.2-6	Clinical Drug Interaction Studies Cytochrome P450 Enzyme- and Transporter-Mediated Drug Interactions Guidance for Industry. January 2020.					
2.7.2-7	日本イーライリリー株式会社. オルミエント錠2 mg、同錠4 mg 審査報告書. 平成29年6月7日					
2.7.2-8	第一三共株式会社. タリージェ錠 審査報告書. 平成30年12月4日					
2.7.2-9	塩野義製薬株式会社. ビバンセカプセル20 mg、同カプセル30 mg 審査報告書. 平成31年2月26日					
2.7.2-10	アストラゼネカ株式会社. ビベスピエアロスフィア28吸入、同エアロスフィア120吸入 審査報告書. 令和元年6月3日					
2.7.2-11	第一三共株式会社. エンハーツ点滴静注用100 mg 審査報告書. 令和2年3月3日					
2.7.2-12	科研製薬株式会社. エクロックゲル5% 審査報告書. 令和2年9月3日					
2.7.2-13	ヴィーブヘルスケア株式会社. エピビル錠150/300 医薬品インタビューフォーム. 2020年9月改訂(第13版)					
2.7.2-14	MSD株式会社. レカルブリオ配合点滴静注用 審査報告書. 令和3年4月21日					
2.7.2-15	大日本住友製薬株式会社. ツイミーグ錠500 mg 審査報告書. 令和3年6月1日					
2.7.2-16	日本イーライリリー株式会社. レイボー錠50 mg、同錠100 mg 審査報告書. 令和3年11月16日					
2.7.2-17	Yonezawa A, Masuda S, Yokoo S, et al. Cisplatin and oxaliplatin, but not carboplatin and nedaplatin, are substrates for human organic cation transporters (SLC22A1-3 and multidrug and toxin extrusion family). J Pharmacol Exp Ther. 2006 Nov;319(2):879-86.					
2.7.2-18	Yonezawa A, Inui K. Importance of the multidrug and toxin extrusion MATE/SLC47A family to pharmacokinetics, pharmacodynamics/toxicodynamics and pharmacogenomics. Br J Pharmacol. 2011 Dec;164(7):1817-25.					
2.7.2-19	Kajiwara M, Masuda S, Watanabe S, et al. Renal tubular secretion of varenicline by multidrug and toxin extrusion (MATE) transporters. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(6):563-9.					
2.7.2-20	Shen H, Yao M, Sinz M, et al. Renal Excretion of Dabigatran: The Potential Role of Multidrug and Toxin Extrusion (MATE) Proteins. Mol Pharm. 2019 Sep 3;16(9):4065-76.					
2.7.2-21	住友ファーマ株式会社. メトグルコ®錠 250 mg/500 mg 添付文書. 2022年5月改訂(第3版)					
2.7.2-22	THE CLINICAL EVALUATION OF QT/QTC INTERVAL PROLONGATION AND PROARRHYTHMIC POTENTIAL FOR NON-ANTIARRHYTHMIC DRUGS E14, INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE, 12 May 2005.					
2.7.3-1	Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR. et.al. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. Blood 2009;113(14):3154-60.					
2.7.3-2	藤村 欣吾, 宮川 義隆, 倉田 義之, 他. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド2012年度. 臨床血液53(4):433-42.					
2.7.3-3	Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011;117(16):4190-207.					
2.7.3-4	Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. 20 February 2014 EMA/CHMP/153191/2013 Oncology Working Party 2014.					
2.7.3-5	Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. Br J Haematol. 2020;190(6):933–8.					
2.7.3-6	Guidance for Industry Pharmacokinetics in Patients with Impaired Renal Function - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing. Revision 2. DRAFT GUIDANCE. September 2020.					
2.7.3-7	日本腎臓学会. CKD 診療ガイド2012.					
2.7.3-8	医薬品等の副作用の重篤度分類基準について. 平成4 年6 月29 日薬安第80 号.					
2.7.4-1	医薬品等の副作用の重篤度分類基準について. 平成4 年6 月29 日薬安第80 号.					