



# 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした エルトロンボパグ オラミン (レボレード<sup>®</sup>錠) の 使用実態下における安全性と有効性 :

## 使用成績調査の最終結果報告

赤津成美<sup>1)</sup> / 川口真有<sup>2)</sup> / 張 方紅<sup>3)</sup> / 黄 志芳<sup>4)</sup>

### ● 要旨

**目的:** 慢性特発性血小板減少性紫斑病 (慢性 ITP) 患者を対象に, 使用実態下でエルトロンボパグを長期投与した際の安全性および有効性を評価することを目的とした使用成績調査を実施した。

**方法:** 本調査の実施期間は 2010 年から 2020 年であった。観察期間はエルトロンボパグ投与開始後 1 年間とし, 継続調査が可能な症例は最長 2 年間とした。

**結果:** 安全性解析対象症例 2019 例において, 女性割合が 59.88%, 65 歳以上の高齢者割合が 51.46% であった。497 例に 749 件の副作用が認められ, 副作用発現割合は 24.62% であった。1.00% 以上発現した副作用は, 肝機能異常, 頭痛, 肝障害, 血小板数増加, 深部静脈血栓症, 倦怠感, 脳梗塞であった。重点調査項目に設定した血栓塞栓症の副作用発現割合は 4.36% であった。有効性解析対象症例 2018 例において, 血小板数, 出血傾向, QOL, 全般改善度の 4 項目を評価した結果, 投与継続できた症例においてエルトロンボパグ投与中の長期的な有効性が認められ, 血小板数および出血傾向改善割合は投与中止・終了後 4 週まで維持された。安全性および有効性に影響を及ぼす要因について検討したが, 新たに注意を要する要因は認められなかった。

**結論:** 使用実態下で慢性 ITP 患者に対してエルトロンボパグを長期投与した際の安全性および有効性について, 承認時の臨床試験 (国内第 II / III 相試験) との大きな乖離や, 新たに注目すべき傾向はみられず, 特段対処すべき問題は認められなかった。

**Key words:** 特発性血小板減少性紫斑病, エルトロンボパグ, トロンボポエチン受容体作動薬, 使用成績調査

### はじめに

特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) は, 免疫的機序により血小板減少をきたす後天性疾患である<sup>1)</sup>。ITP は基本的に除外診断され, 血小板減少 (10 万/ $\mu$ L 未満) を認めるが, 赤血球系 (ただし出血あるいは

慢性鉄欠乏による貧血を除く) および白血球系は正常であり, かつ血小板減少をきたすその他の疾患を除外できる場合に, ITP と診断される<sup>1)</sup>。指定難病の医療受給者証発行数より, 日本では約 25000 人が罹患していると考えられ<sup>1)</sup>, 年間の新規発症数は 10 万人あたり 2.16 人と推計されている<sup>2)</sup>。最新の

1) ノバルティスファーマ株式会社 グローバル医薬品開発本部 臨床開発 CDD & 再審査 CDD3

2) ノバルティスファーマ株式会社 グローバル医薬品開発本部 臨床開発血液腫瘍臨床開発

3) ノバルティスファーマ株式会社 グローバル医薬品開発本部 臨床開発生物統計部

4) ノバルティスファーマ株式会社 オンコロジー事業本部 オンコロジーメディカルアフェアーズ統括部  
血液腫瘍メディカルフランチャイズ部

International Working Group 基準によると、ITP はその発症時期により、新規診断 ITP (発症後 3 カ月以内)、持続性 ITP (3 ~ 12 カ月) および慢性 ITP (12 カ月以上) に分類される<sup>3)</sup>。成人 ITP 患者の 9 割が慢性化するとされている<sup>4)</sup>。

ITP 患者では、皮膚の点状出血 (紫斑) や粘膜出血などから、生命を脅かす脳出血などの内臓出血まで幅広い出血症状が発現する<sup>5)6)</sup>。19415 例の成人新規 ITP 患者を解析対象として日本で実施された全国診療実態調査では、血小板数が 1.0 ~ 1.5 万 /  $\mu\text{L}$  未満に減ると粘膜出血や内臓出血のリスクが急激に増加し、血小板数が 0.5 万 /  $\mu\text{L}$  未満の ITP 患者では 5.0 万 /  $\mu\text{L}$  以上の ITP 患者と比べて粘膜出血のリスクが 8.38 倍、内臓出血のリスクが 14.46 倍にもなることが報告されている<sup>6)</sup>。

慢性 ITP に対する治療の目標は、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 (通常、3 万 /  $\mu\text{L}$  以上) に維持することとされている<sup>1)</sup>。ITP の治療は、副腎皮質ステロイドがファーストライン治療、トロンボポエチン (TPO) 受容体作動薬、リツキシマブおよび脾臓摘出術 (摘脾) がセカンドライン治療、エビデンスレベルの低いその他の治療がサードライン治療に位置付けられている<sup>1)</sup>。

エルトロンボパグ オラミン (レボレード<sup>®</sup>錠、以下エルトロンボパグ) は、1 日 1 回経口投与の TPO 受容体作動薬である。エルトロンボパグは TPO 受容体との特異的な相互作用を介して、TPO のシグナル伝達経路の一部を活性化することにより、骨髄前駆細胞から巨核球に至る過程における細胞の増殖および分化を促進させ、その結果として血小板数を増加させると考えられている<sup>7)~10)</sup>。海外では、慢性 ITP 患者 197 例を対象とした第 III 相臨床試験 (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00540423) が実施され、プラセボに対するエルトロンボパグの有意な血小板数の増加効果と出血症状の改善、併用 ITP 治療薬の減量または中止に対する効果および健康関連 Quality of Life (QOL) の改善が示された<sup>11)</sup>。日本では、慢性 ITP 患者 23 例を対象とした第 II / III 相臨床試験 (ClinicalTrials.gov Identifier : NCT00828750) において、プラセボと比べてエルトロンボパグの明らかな血小板数の増加効果が示され、投与中はその効果が持続することが確認され

た<sup>12)</sup>。さらに、出血症状の改善や併用 ITP 治療薬の減量に対する効果が示された<sup>12)</sup>。これらの試験成績に基づき、エルトロンボパグは日本において 2010 年 10 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能又は効果で承認された。

日本におけるエルトロンボパグの承認時の臨床試験では症例数が極めて限られていたことから、慢性 ITP 患者を対象に、使用実態下でエルトロンボパグを長期投与 (観察期間 1 年間、最長 2 年間) した際の安全性および有効性を評価することを目的とした使用成績調査 (以下、本調査) が 2010 年 12 月から開始された。今般、本調査対象の全症例 2163 例の調査票が収集・固定され、2020 年 10 月にデータベースロックされ、調査終了となったため、本調査の最終解析結果を報告する。

## 対象および方法

### 1. 調査対象

エルトロンボパグが投与されたすべての患者を対象とした。

### 2. 調査方法

本調査は対照群を設定しない多施設共同の観察研究であり、調査実施期間は 2010 年 12 月 10 日 (エルトロンボパグの販売開始日) から 2020 年 10 月 16 日 (データベースロック日) であった。各症例の観察期間はエルトロンボパグ投与開始後 1 年間とし、協力が得られ継続調査が可能な症例は 1 年間延長して最長 2 年間とした。本調査は「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令」(「GPSP 省令」) を遵守して実施した使用成績調査である。

### 3. 調査項目

#### 1) 患者背景

性別、エルトロンボパグ投与開始時の年齢、既往歴、合併症 (腎機能障害、肝機能障害、その他)、血栓塞栓症の素因、罹病期間 (原疾患の診断から投与開始までの期間)、投与開始時の重症度 (出血の程度、出血状況)、前治療歴、摘脾の有無、投与開始時の血小板数、抗リン脂質抗体を調査した。

#### 2) エルトロンボパグの投与状況

エルトロンボパグの 1 日投与量、総投与日数、継続 / 中止、中止理由を調査した。併用薬の使用状況および併用薬以外の治療状況も調査した。

### 3) 安全性評価

有害事象, 重篤な有害事象, 副作用および重篤な副作用の発現状況, 重点調査項目を安全性の評価項目とした。観察期間中に発現した有害事象の診断名または症状名, 発現日, 有害事象の転帰, 転帰日, 重要性, 重篤性, 重篤と判断した理由, エルトロンボパグとの関連性, エルトロンボパグ以外に関連が疑われる要因を調査した。副作用は, 有害事象のうちエルトロンボパグとの因果関係が否定されなかったものとした。本調査の重点調査項目として血栓塞栓症を設定し, 血栓塞栓症は MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「塞栓および血栓」により定義した。

### 4) 有効性評価

有効性の評価項目は, 血小板数, 出血傾向改善割合, QOL 改善割合, 全般改善度より定義した有効割合とした。血小板数と出血傾向改善割合については, エルトロンボパグ投与中止後の1カ月間(4週間)は経過観察を行い, 推移図を作成した。出血傾向改善割合は, 投与開始時点より出血傾向の重症度が改善した場合を「改善」, 投与開始時点と出血傾向の重症度が同じ場合を「不変」, 投与開始時点より出血傾向の重症度が悪化した場合を「悪化」と定義し, 各評価時点における症例数および割合を算出した。QOL 改善割合は, 各評価時点で調査担当医師が評価した「改善」, 「不変」, 「悪化」の症例数および割合を算出した。全般改善度の有効割合は, 調査票の最終検査時点での全般改善度が「改善」の場合は有効例, 「不変」「悪化」「その他」の場合は無効例とし, 有効例, 無効例について全般改善度を評価した症例を分母として割合を算出した。

### 4. 解析方法

有害事象および副作用は, ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0 を使用し, 器官別大分類 (SOC) および基本語 (PT) を用いて集計した。同一症例で同一の PT が複数発現した場合, PT での発現症例数は1例とカウントした。連続値のデータは, 平均値および標準偏差, 中央値および最小値~最大値あるいは四分位範囲で示し, 離散値のデータは例数 (%) で示した。安全性の評価項目に対する部分集団解析では, 患者背景別・併用薬の有無別・エルトロンボパグの投与状況別に副作用を発現した症例数を求め, 副作用発現割合に対して単変量ロジスティック解析と多変量ロジスティック

回帰分析を行った。有効性の評価項目に対する部分集団解析では, 患者背景別・併用薬の有無別・エルトロンボパグの投与状況別に全般改善度で有効例と判定された症例数を求め, 有効割合に対して単変量ロジスティック解析と多変量ロジスティック回帰分析を行った。安全性および有効性における患者背景要因別の解析で, カテゴリー間の比較をするため, オッズ比とその95%信頼区間 (CI) を算出した。なお, 要因別の副作用発現割合または有効割合が不明および未記載の症例はオッズ比の算出対象からは除外した。データの解析は SAS<sup>®</sup> ver. 9.4 (SAS Institute Inc.) を用いた。

## 結 果

### 1. 症例構成

本調査の症例構成を図1に示した。調査実施期間の2010年12月10日から2020年10月16日までに, 5843例が登録され, 686施設から2163例の調査票を収集対象としてすべてを固定した。このうち, 同一症例や適応外使用など144例を除いた2019例を安全性解析対象症例とした。また, 安全性解析対象症例のうち, 有効性評価が未実施の1例を除いた2018例を有効性解析対象症例とした。

### 2. 患者背景

安全性解析対象症例2019例における患者背景を表1に示した。女性が59.88%, 65歳以上の高齢者が51.46%と, 過半数を占めた。合併症を有する症例は76.92%で, 腎機能障害が12.23%, 肝機能障害が20.01%, その他の合併症が72.36%であった。血栓塞栓症の素因を有する症例は4.80%であり, その詳細は, 抗リン脂質抗体症候群が1.78%, その他の血栓塞栓症の素因が3.02%であった。

### 3. エルトロンボパグの投与状況

安全性解析対象症例2019例におけるエルトロンボパグの投与状況を表2に示した。平均1日投与量の中央値(最小値~最大値)は21.7 mg (2~50 mg) であった。平均1日投与量は, 12.5 mg < ~ ≤ 25 mg が37.15%で最も多く, 次いで ≤ 12.5 mg が29.27%, 25 mg < ~ ≤ 37.5 mg が22.78%であった。総投与日数の中央値は216.0日であった。最長2年間の観察期間中に中止した症例は42.89% (866例) であり, 中止した866例での中止理由の内訳は, 有害事象発現が28.64%, 効果不十分が

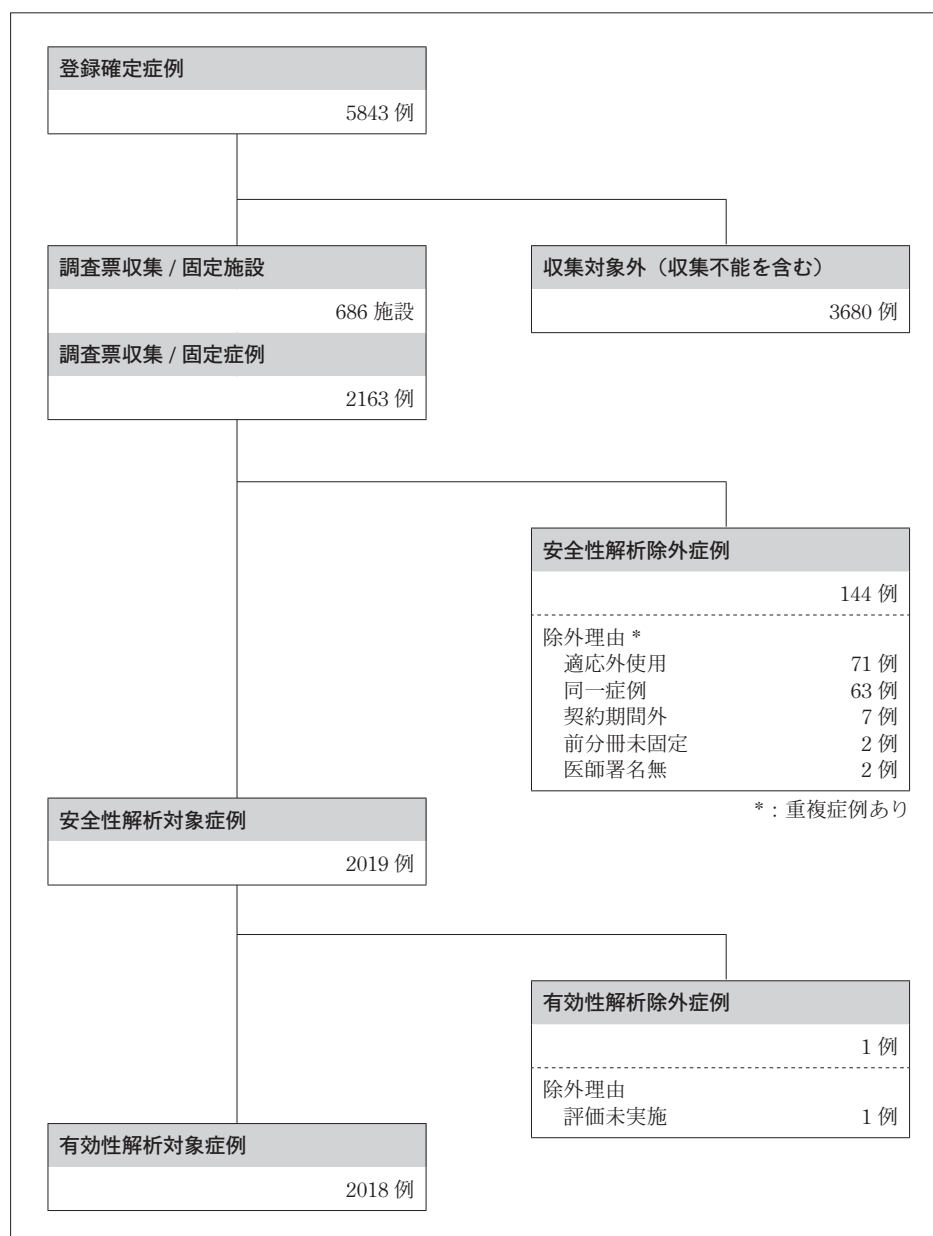


図1 症例構成図

23.79%，その他が25.75%であった。その他で最も多かった理由は、転院（8.08%）であった。投与期間別の中止割合は、 $\leq 52$ 週が95.27%， $52$ 週 $< \sim \leq 104$ 週が4.73%であった（表3）。

#### 4. 安全性

##### 1) 副作用発現状況

安全性解析対象症例2019例中497例（24.62%）に749件の副作用が認められた（表4）。主な副作用（1.00%以上）は、肝機能異常が4.31%，頭痛が1.98%，肝障害が1.73%，血小板数増加が1.49%，深部静脈血栓症が1.44%，倦怠感が1.24%，脳梗塞が1.04%であった。初回の発現時期別の副作用

発現割合は、 $\leq 52$ 週が23.18%， $52$ 週 $< \sim \leq 104$ 週が3.64%であり、副作用を発現した症例の多くが1年（52週）以内に初回の副作用を発現した。 $\leq 52$ 週に初回発現した主な副作用（1.00%以上）は、肝機能異常が4.16%，頭痛が1.98%，肝障害が1.73%，深部静脈血栓症が1.39%，倦怠感および血小板数増加が各1.19%であった。 $52$ 週 $< \sim \leq 104$ 週に初回発現した1.00%以上の副作用はなかった。

重篤な副作用は118例（5.84%）に発現した。主な重篤な副作用（0.50%以上）は、深部静脈血栓症および肺塞栓症が各19例（0.94%），脳梗塞が18

表1 患者背景

要因	カテゴリー	安全性解析対象症例 (n = 2019)
		症例数 (%)
性別	男	810 (40.12)
	女	1209 (59.88)
年齢 (歳)	15歳未満	22 (1.09)
	15歳以上 65歳未満	947 (46.90)
	65歳以上	1039 (51.46)
	不明・未記載	11 (0.54)
既往歴	なし	1136 (56.27)
	あり	883 (43.73)
合併症*1	なし	466 (23.08)
	あり	1553 (76.92)
	腎機能障害	247 (12.23)
	肝機能障害	404 (20.01)
	その他	1461 (72.36)
血栓塞栓症の素因	なし	1922 (95.20)
	あり	97 (4.80)
	AT III欠損症	0
	抗リン脂質抗体症候群	36 (1.78)
	その他	61 (3.02)
罹病期間*2 (原疾患の診断～投薬開始までの期間)	<1年	463 (22.93)
	1年 ≤ ~ <3年	373 (18.47)
	3年 ≤ ~ <5年	193 (9.56)
	5年 ≤	853 (42.25)
	不明・未記載	137 (6.79)
投与開始時の重症度 (出血の程度)	軽度	829 (41.06)
	中等度	385 (19.07)
	高度	102 (5.05)
	不明・未記載	8 (0.40)
前治療薬	なし	33 (1.63)
	あり	1978 (97.97)
	ピロリ除菌療法	801 (39.67)
	副腎皮質ステロイド	1816 (89.95)
	γグロブリン	754 (37.35)
	その他	1653 (81.87)
不明・未記載	8 (0.40)	
薬剤以外の前治療 (血小板輸血) 実施期間	非実施	1291 (63.94)
	実施	699 (34.62)
	1年間未満	570 (28.23)
	1年間以上 5年間未満	79 (3.91)
	5年間以上	44 (2.18)
	不明・未記載	6 (0.30)
不明・未記載	29 (1.44)	
摘脾	なし	1591 (78.80)
	あり	421 (20.85)
	不明・未記載	7 (0.35)
投与開始時の血小板数 (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	<10000	559 (27.69)
	10000 ≤ ~ <20000	544 (26.94)
	20000 ≤ ~ <30000	319 (15.80)
	30000 ≤ ~ <40000	179 (8.87)
	40000 ≤ ~ <50000	126 (6.24)
	50000 ≤	267 (13.22)
	不明・未記載	25 (1.24)
抗リン脂質抗体	陽性	53 (2.63)
	陰性	508 (25.16)
	不明・未記載	1458 (72.21)

\*1: 重複あり

\*2: 罹病期間はエルトロンボパグ投与開始日の年ー原疾患の診断時期の年とした。



表2 エルトロンボパグの投与状況

要因	カテゴリー	安全性解析対象症例 (n = 2019)
		症例数 (%)
平均1日投与量	≤ 12.5 mg	591 (29.27)
	12.5 mg < ~ ≤ 25 mg	750 (37.15)
	25 mg < ~ ≤ 37.5 mg	460 (22.78)
	37.5 mg < ~ ≤ 50 mg	214 (10.60)
	不明・未記載	4 (0.20)
総症例数		2015
平均値 ± 標準偏差		22.7 ± 10.57
中央値 [最小値～最大値]		21.7 [2～50]
総投与日数	≤ 8 週	338 (16.74)
	8 週 < ~ ≤ 16 週	231 (11.44)
	16 週 < ~ ≤ 24 週	207 (10.25)
	24 週 < ~ ≤ 32 週	280 (13.87)
	32 週 < ~ ≤ 40 週	231 (11.44)
	40 週 < ~ ≤ 48 週	175 (8.67)
	48 週 < ~ ≤ 56 週	217 (10.75)
	56 週 < ~ ≤ 64 週	97 (4.80)
	64 週 < ~ ≤ 72 週	85 (4.21)
	72 週 < ~ ≤ 80 週	53 (2.63)
	80 週 < ~ ≤ 88 週	29 (1.44)
	88 週 < ~ ≤ 96 週	22 (1.09)
	96 週 < ~ ≤ 104 週	54 (2.67)
総症例数		2019
平均値 ± 標準偏差		239.9 ± 170.97
中央値 [最小値～最大値]		216.0 [1～728]
投与継続 / 中止	継続	1153 (57.11)
	中止	866 (42.89)

表3 エルトロンボパグ投与中止症例および中止理由の内訳

投与期間	中止理由 症例数 (%)						合計*
	治療計画に伴う変更	症状改善	効果不十分	有害事象発現	その他	不明	
合計	86 (9.93)	116 (13.39)	206 (23.79)	248 (28.64)	223 (25.75)	10 (1.15)	866 (100.00)
≤ 52 週	84 (10.18)	113 (13.70)	195 (23.64)	236 (28.61)	210 (25.45)	10 (1.21)	825 (95.27)
52 週 < ~ ≤ 104 週	2 (4.88)	3 (7.32)	11 (26.83)	12 (29.27)	13 (31.71)	0	41 (4.73)

\*合計列は分母を全体として時期ごとの割合を算出した。

例 (0.89%) であった。これら事象の転帰は、深部静脈血栓症は回復9例、軽快7例、死亡1例、不明2例、肺塞栓症は回復5例、軽快10例、死亡3例、不明1例、脳梗塞は回復4例、軽快7例、死亡2例、後遺症2例、未回復1例、不明2例であった。

## 2) 副作用発現に影響を及ぼす要因

安全性解析対象症例2019例において、患者背景、併用薬の有無および投与状況に関する要因について、副作用発現に影響を及ぼす要因を検討した。単変量ロジスティック解析でオッズ比の95% CIが1を含まなかった要因のうち、相関が強いと思われる要因を除いた8要因を用いて、副作用発現割合に

表4 主な副作用(1.00%以上)および重篤な副作用(0.50%以上)発現状況

	安全性解析対象症例 (n = 2019)	(n = 2019)	(n = 686)	(n = 2019)	安全性解析対象症例 (n = 2019)
	副作用の発現 症例数 (%)	初回発現時期(副作用)			重篤な副作用の発現 症例数 (%)
		≤ 52 週	52 週 < ~ ≤ 104 週	発現時期不明	
合計	497 (24.62)	468 (23.18)	25 (3.64)	4 (0.20)	118 (5.84)
肝機能異常	87 (4.31)	84 (4.16)	3 (0.44)	0	4 (0.20)
頭痛	40 (1.98)	40 (1.98)	0	0	1 (0.05)
肝障害	35 (1.73)	35 (1.73)	0	0	6 (0.30)
血小板数増加	30 (1.49)	24 (1.19)	6 (0.87)	0	0
深部静脈血栓症	29 (1.44)	28 (1.39)	1 (0.15)	0	19 (0.94)
倦怠感	25 (1.24)	24 (1.19)	1 (0.15)	0	0
脳梗塞	21 (1.04)	18 (0.89)	2 (0.29)	1 (0.05)	18 (0.89)
肺塞栓症	20 (0.99)	18 (0.89)	1 (0.15)	1 (0.05)	19 (0.94)

MedDRA/J version 23.0

同一症例で同一のPTが複数発現した場合、PTでの発現症例数は1例とカウントした。

発現時期別の症例数(n)は、該当期間まで安全性解析期間(観察期間終了日+28日)が続いた症例数とし、発現割合算出の分母とした。

表5 要因別の副作用発現状況(多変量ロジスティック回帰分析)

要因	カテゴリー	症例数	副作用発現症例数 (%)	オッズ比 (95% CI)	調整後オッズ比 (95% CI)
対象症例*1		1986	494 (24.87)	-- --	-- --
合併症	なし*2	460	93 (20.22)	-- --	-- --
	あり	1526	401 (26.28)	1.4065 (1.0905 ~ 1.8141)	1.3602 (1.0466 ~ 1.7677)
血栓塞栓症の素因	なし*2	1889	459 (24.30)	-- --	-- --
	あり	97	35 (36.08)	1.7597 (1.1476 ~ 2.6984)	1.5941 (1.0224 ~ 2.4855)
エルトロンボパグ 投与開始時の重症度 (出血状況)	なし*2	679	139 (20.47)	-- --	-- --
	あり	1307	355 (27.16)	1.4486 (1.1593 ~ 1.8099)	1.2983 (1.0206 ~ 1.6516)
摘脾	なし*2	1573	352 (22.38)	-- --	-- --
	あり	413	142 (34.38)	1.8176 (1.4367 ~ 2.2994)	1.8166 (1.4238 ~ 2.3177)
投与開始時の 血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	< 10000*2	559	159 (28.44)	-- --	-- --
	10000 ≤ < 20000	544	133 (24.45)	0.8141 (0.6225 ~ 1.0646)	0.9525 (0.7201 ~ 1.2598)
	20000 ≤ < 30000	318	71 (22.33)	0.7231 (0.5243 ~ 0.9974)	0.9018 (0.6430 ~ 1.2647)
	30000 ≤ < 40000	178	47 (26.40)	0.9026 (0.6169 ~ 1.3206)	1.1552 (0.7751 ~ 1.7216)
	40000 ≤ < 50000	126	23 (18.25)	0.5620 (0.3450 ~ 0.9155)	0.6743 (0.4052 ~ 1.1223)
	50000 ≤	261	61 (23.37)	0.7673 (0.5459 ~ 1.0785)	0.9578 (0.6659 ~ 1.3777)
併用薬: ITP 治療薬	なし*2	431	87 (20.19)	-- --	-- --
	あり	1555	407 (26.17)	1.4017 (1.0797 ~ 1.8196)	1.3108 (1.0015 ~ 1.7156)
総投与日数(月)*3		--	-- --	0.9973 (0.9806 ~ 1.0143)	1.0376 (1.0157 ~ 1.0599)
投与継続/中止	継続*2	1133	222 (19.59)	-- --	-- --
	中止	853	272 (31.89)	1.9211 (1.5641 ~ 2.3595)	2.5422 (1.9490 ~ 3.3159)

\*1: 安全性解析対象症例のうち、ロジスティック回帰分析に用いた症例

\*2: オッズ比の基準とした。

\*3: 28日を1カ月とした連続量を用いた。

--: 算出対象外

対して多変量ロジスティック回帰分析を行った(表5)。その結果、「エルトロンボパグ投与開始時の血小板数」以外の7要因である合併症の有無、血栓塞栓症の素因の有無、投与開始時の重症度(出血状況)、摘脾の有無、併用薬(ITP治療)の有無、総投与日数、投与継続/中止において、調整後オッズ

比の95%CIも1を含まなかった。

### 3) 血栓塞栓症の副作用発現状況(重点調査項目)

安全性解析対象症例2019例において、重点調査項目の血栓塞栓症の副作用は88例(4.36%)に発現し(表6)、非重篤が21例(1.04%)、重篤が67例(3.32%)であった。主な重篤な血栓塞栓症の副

表6 患者背景要因別の血栓塞栓症(重点調査項目)の副作用発現状況

要因	カテゴリー	症例数	血栓塞栓症* <sup>1</sup> 発現症例数 (%)	オッズ比* <sup>2</sup> (95% CI)
安全性解析対象症例		2019	88 (4.36)	-- --
年齢	65歳未満* <sup>3</sup>	969	31 (3.20)	-- --
	65歳以上	1039	57 (5.49)	1.7563 (1.1239 ~ 2.7447)
	不明・未記載	11	0	-- --
合併症	なし* <sup>3</sup>	466	18 (3.86)	-- --
	あり	1553	70 (4.51)	1.1748 (0.6924 ~ 1.9931)
腎機能障害	なし* <sup>3</sup>	1761	72 (4.09)	-- --
	あり	247	15 (6.07)	1.5167 (0.8552 ~ 2.6899)
	不明・未記載	11	1 (9.09)	-- --
肝機能障害	なし* <sup>3</sup>	1604	68 (4.24)	-- --
	あり	404	20 (4.95)	1.1765 (0.7058 ~ 1.9611)
	不明・未記載	11	0	-- --
血栓塞栓症の素因	なし* <sup>3</sup>	1922	63 (3.28)	-- --
	あり	97	25 (25.77)	10.2451 (6.0930 ~ 17.2267)
	ATⅢ欠損症	0	0	-- --
	抗リン脂質抗体症候群	36	10 (27.78)	-- --
	その他	61	15 (24.59)	-- --
罹病期間* <sup>4</sup> (原疾患の診断～ エルトロンボパグ 投与開始までの期間)	<1年* <sup>3</sup>	463	24 (5.18)	-- --
	1年≤～<3年	373	16 (4.29)	0.8197 (0.4289 ~ 1.5667)
	3年≤～<5年	193	9 (4.66)	0.8946 (0.4080 ~ 1.9616)
	5年≤	853	32 (3.75)	0.7129 (0.4147 ~ 1.2255)
	不明・未記載	137	7 (5.11)	-- --
投与開始時の重症度 (出血の程度)	軽度* <sup>3</sup>	829	40 (4.83)	-- --
	中等度	385	26 (6.75)	1.4286 (0.8585 ~ 2.3772)
	高度	102	4 (3.92)	0.8051 (0.2820 ~ 2.2985)
	不明・未記載	8	0	-- --
摘脾	なし* <sup>3</sup>	1591	61 (3.83)	-- --
	あり	421	27 (6.41)	1.7188 (1.0782 ~ 2.7402)
	不明・未記載	7	0	-- --
投与開始時の 血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	<10000* <sup>2</sup>	559	27 (4.83)	-- --
	10000≤～<20000	544	25 (4.60)	0.9491 (0.5436 ~ 1.6571)
	20000≤～<30000	319	10 (3.13)	0.6377 (0.3046 ~ 1.3351)
	30000≤～<40000	179	7 (3.91)	0.8019 (0.3431 ~ 1.8741)
	40000≤～<50000	126	3 (2.38)	0.4806 (0.1435 ~ 1.6097)
	50000≤	267	16 (5.99)	1.2560 (0.6647 ~ 2.3732)
	不明・未記載	25	0	-- --
抗リン脂質抗体	陽性* <sup>3</sup>	53	6 (11.32)	-- --
	陰性	508	29 (5.71)	0.4742 (0.1873 ~ 1.2003)
	不明・未記載	1458	53 (3.64)	-- --
投与開始時の重症度 (出血状況)	なし* <sup>3</sup>	695	18 (2.59)	-- --
	あり	1324	70 (5.29)	2.0995 (1.2403 ~ 3.5538)
	不明・未記載	0	0	-- --

\*<sup>1</sup>: 「血栓塞栓症」の定義は「塞栓および血栓(SMQ)」とした。\*<sup>2</sup>: 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。\*<sup>3</sup>: オッズ比の基準とした。\*<sup>4</sup>: 罹病期間はエルトロンボパグ投与開始日の年ー原疾患の診断時期の年とした。



表7 エルトロンボパグ投与開始後2週目の血小板数別の有害事象 (血栓塞栓症, 出血)

要因	カテゴリー	全症例数	血栓塞栓症* <sup>1</sup>		出血* <sup>1</sup>	
			症例数 (%)	オッズ比* <sup>2</sup> (95% CI)	症例数 (%)	オッズ比* <sup>2</sup> (95% CI)
安全性解析対象症例		2019	93 (4.61)	-- --	93 (4.61)	-- --
投与開始後 2週目の 血小板数	<3万/μL* <sup>3</sup>	715	36 (5.03)	-- --	47 (6.57)	-- --
	3万 ≤ ~ <5万/μL	289	17 (5.88)	1.1788 (0.6511 ~ 2.1344)	13 (4.50)	0.6694 (0.3565 ~ 1.2569)
	5万 ≤ ~ <10万/μL	380	8 (2.11)	0.4056 (0.1866 ~ 0.8817)	10 (2.63)	0.3841 (0.1919 ~ 0.7691)
	10万 ≤ ~ <20万/μL	246	19 (7.72)	1.5787 (0.8877 ~ 2.8076)	7 (2.85)	0.4163 (0.1856 ~ 0.9336)
	20万/μL ≤	77	7 (9.09)	1.8861 (0.8092 ~ 4.3960)	5 (6.49)	0.9870 (0.3804 ~ 2.5610)
	不明・未記載	312	6 (1.92)	-- --	11 (3.53)	-- --

\*<sup>1</sup>: 「血栓塞栓症」の定義は「塞栓および血栓 (SMQ)」, 「出血」の定義は「出血 (SMQ)」とした。エルトロンボパグ投与2週目以降に発現した事象を対象とした。

\*<sup>2</sup>: 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

\*<sup>3</sup>: オッズ比の基準とした。

表8 原疾患診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間別の有害事象 (出血)

要因	カテゴリー	全症例数	出血* <sup>1</sup>	
			症例数 (%)	オッズ比* <sup>2</sup> (95% CI)
安全性解析対象症例		2019	112 (5.55)	-- --
原疾患診断から 投与開始までの期間* <sup>3</sup>	<6カ月	490	26 (5.31)	0.7284 (0.3207 ~ 1.6547)
	6カ月 ≤ ~ <12カ月* <sup>4</sup>	112	8 (7.14)	-- --
	12カ月 ≤ ~ <24カ月	142	10 (7.04)	0.9848 (0.3754 ~ 2.5839)
	24カ月 ≤ ~ <36カ月	109	4 (3.67)	0.4952 (0.1447 ~ 1.6951)
	36カ月 ≤ ~ <48カ月	85	7 (8.24)	1.1667 (0.4058 ~ 3.3540)
	48カ月 ≤ ~ <60カ月	80	6 (7.50)	1.0541 (0.3510 ~ 3.1655)
	60カ月 ≤	618	28 (4.53)	0.6169 (0.2737 ~ 1.3909)
	不明・未記載	383	23 (6.01)	-- --

\*<sup>1</sup>: 「出血」の定義は「出血 (SMQ)」とした。エルトロンボパグ投与開始後すべての期間を対象とした。

\*<sup>2</sup>: 不明・未記載はオッズ比の算出対象外とした。

\*<sup>3</sup>: 原疾患診断から投与開始までの期間は (投与開始日 - 原疾患の診断時期の完全日付) ÷ 28 を1カ月として扱った。

\*<sup>4</sup>: オッズ比の基準とした。

作用 (0.50%以上) およびその転帰は, 前項目の「1) 副作用発現状況」に示す主な重篤な副作用 (0.50%以上) と同一であった。また, 血栓塞栓症の副作用発現に影響を及ぼすと考えられる要因を検討するため, 患者背景要因別に単変量ロジスティック解析を行った。その結果, オッズ比の95% CIが1を含まなかった要因は, 年齢 (高齢者), 血栓塞栓症の素因, エルトロンボパグ投与開始時の重症度 (出血状況), 摘脾の有無の4要因であった。

#### 4) エルトロンボパグ投与開始後2週目の血小板数別の有害事象 (血栓塞栓症, 出血) 発現

血栓塞栓症の有害事象発現割合は, 血小板数が <3万/μL の5.03%に比べ, 5万 ≤ ~ <10万/μL の2.11%が低かった (オッズ比: 0.4056, 95%

CI: 0.1866 ~ 0.8817) (表7)。出血の有害事象発現割合は, <3万/μL の6.57%に比べ, 5万 ≤ ~ <10万/μL の2.63%および10万 ≤ ~ <20万/μL の2.85%が低かった (オッズ比: 0.3841, 95% CI: 0.1919 ~ 0.7691 およびオッズ比: 0.4163, 95% CI: 0.1856 ~ 0.9336)。いずれも, その他の血小板数カテゴリーではオッズ比の95% CIが1を含んでおり, エルトロンボパグ投与開始後2週目の血小板数レベルによる, その後の血栓塞栓症および出血の発現割合の違いに傾向はみられなかった。

#### 5) 原疾患診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間別の出血発現

ITPの原疾患診断からエルトロンボパグ投与開始までの期間別の出血の有害事象発現割合は, 6カ

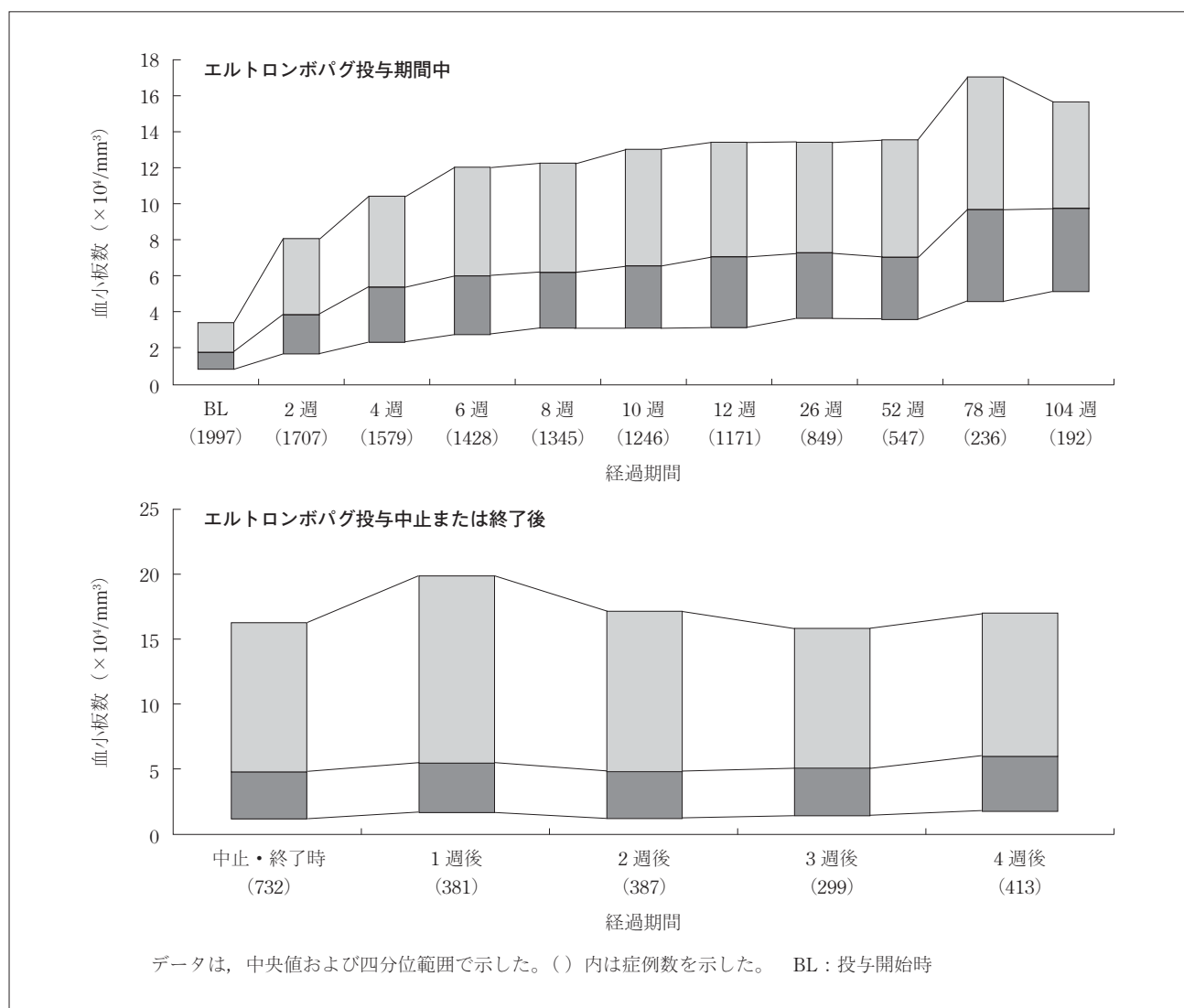


図2 血小板数の推移

月～<12カ月の7.14%に比べ、いずれのカテゴリも出血の有害事象発現割合に有意な傾向はみられなかった(表8)。

#### 6) 特別な背景を有する患者

小児(15歳未満)および15歳以上の患者での副作用発現割合は、22.73%(5/22例)および24.67%(490/1986例)であった(オッズ比:0.8980, 95%CI:0.3296~2.4466)。両者での副作用発現割合に大きな違いは認められず、15歳未満の小児でのみ発現した副作用である咽頭炎(非重篤)および神経芽腫(重篤)はいずれも転帰は回復であった。高齢者(65歳以上)および非高齢者(65歳未満)での副作用発現割合は、25.02%(260/1039例)および24.25%(235/969例)であった(オッズ比:1.0425, 95%CI:0.8508~1.2773)。発現した

副作用の事象にも大きな違いは認められなかった。また、腎機能障害の有無別での副作用発現割合は、ありの患者で25.10%(62/247例)、なしの患者で24.47%(431/1761例)であった(オッズ比:1.0344, 95%CI:0.7606~1.4067)。腎機能障害がなしの症例に比べありの症例で発現割合が1%以上高かった副作用は、貧血(あり:2.83%, なし:0.68%), 肺塞栓症および発疹(あり:2.02%, なし:0.85%)であった。肝機能障害の有無別での副作用発現割合は、それぞれ26.49%(107/404例), 24.13%(387/1604例)であった(オッズ比:1.1329, 95%CI:0.8834~1.4530)。肝機能障害がなしの症例に比べありの症例で発現割合が1%以上高かった副作用は、肝機能異常(あり:5.20%, なし:4.11%), 肝障害(あり:2.72%, なし:1.50%)であった。腎機能お

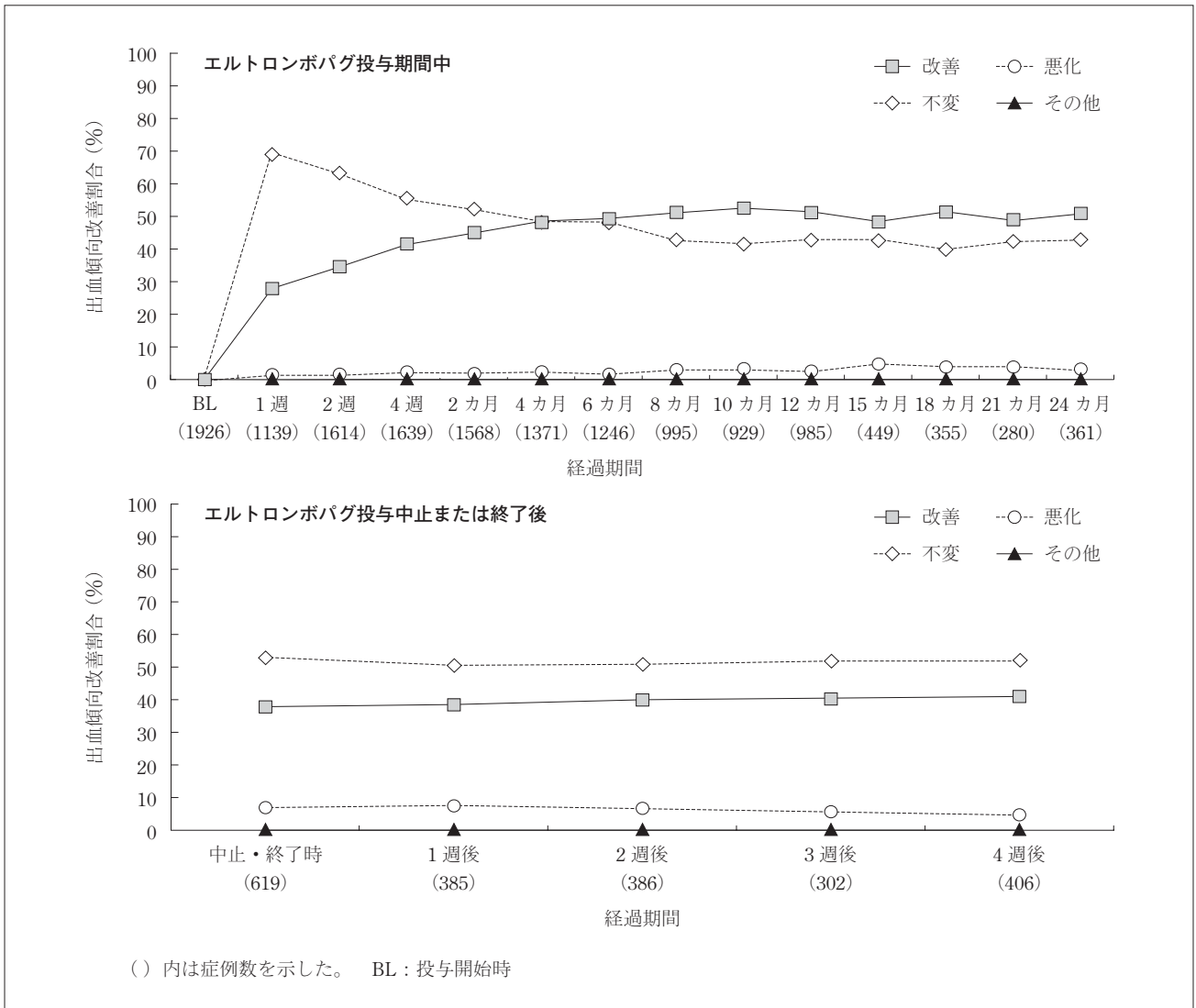


図3 出血傾向改善割合の推移

よび肝機能障害の有無別で副作用の発現割合や事象に大きな違いは認められなかった。妊婦は4例であり、副作用は報告されなかった。

7) 死亡症例

安全性解析対象症例2019例のうち、死亡した症例は119例であった。死亡に至った有害事象は119例に173件発現し、そのうち死亡に至った副作用は16例に25件発現した。死亡に至った主な副作用(2例以上)は、肺塞栓症が3例、播種性血管内凝固、肝障害、間質性肺疾患、呼吸不全および脳梗塞が各2例であった。

5. 有効性

1) 血小板数の推移

有効性解析対象症例の血小板数の推移を図2に示した。血小板数の測定は、エルトロンボパグ投与

開始時点、投与期間中の各時点、投与中止・終了時点、投与中止・終了後4週までの各時点で実施した。投与期間中の血小板数( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )の中央値は、投与開始時が1.70、4週で5.40に達し、6～52週では6.00～7.00、54～104週では8.90～9.75で推移した。投与中止・終了後の血小板数( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )の中央値は、投与中止・終了時点が4.70であり、その後、投与中止・終了後1～4週後まで5.50～6.00で推移した。エルトロンボパグの血小板増加効果が確認され、投与104週まで中央値で $5 \times 10^4/\text{mm}^3$ を超える血小板数が維持された。また、投与中止・終了後4週までは、承認時の臨床試験でみられたようなベースライン付近までの血小板数の低下はみられず、投与中止・終了時の血小板数が維持されていた。

表9 要因別の有効性 (多変量ロジスティック回帰分析)

要因	カテゴリー	症例数	有効例 (%)	オッズ比 (95% CI)	調整後オッズ比 (95% CI)
対象症例*1		1982	872 (44.00)	-- --	-- --
エルトロンボパグ 投与開始時の重症度 (出血の程度)	なし	685	300 (43.80)	1.0147 (0.8268 ~ 1.2455)	0.9783 (0.7847 ~ 1.2197)
	軽度*2	815	354 (43.44)	-- --	-- --
	中等度	382	181 (47.38)	1.1727 (0.9188 ~ 1.4967)	1.3780 (1.0647 ~ 1.7833)
	高度	100	37 (37.00)	0.7648 (0.4981 ~ 1.1745)	1.1162 (0.7096 ~ 1.7556)
投与開始時の 血小板数 ( $\times 10^4/\text{mm}^3$ )	< 10000*2	554	213 (38.45)	-- --	-- --
	10000 $\leq$ $<$ 20000	541	250 (46.21)	1.3754 (1.0813 ~ 1.7494)	1.2091 (0.9361 ~ 1.5616)
	20000 $\leq$ $<$ 30000	318	154 (48.43)	1.5033 (1.1377 ~ 1.9865)	1.2422 (0.9197 ~ 1.6777)
	30000 $\leq$ $<$ 40000	179	88 (49.16)	1.5482 (1.1026 ~ 2.1737)	1.4091 (0.9793 ~ 2.0277)
	40000 $\leq$ $<$ 50000	125	58 (46.40)	1.3859 (0.9374 ~ 2.0489)	1.2495 (0.8232 ~ 1.8965)
	50000 $\leq$	265	109 (41.13)	1.1186 (0.8298 ~ 1.5079)	0.9676 (0.6940 ~ 1.3492)
平均1日投与量	$\leq 12.5 \text{ mg}$ *2	583	267 (45.80)	-- --	-- --
	12.5 mg $<$ $\sim$ $\leq 25 \text{ mg}$	740	335 (45.27)	0.9790 (0.7873 ~ 1.2173)	0.7863 (0.6223 ~ 0.9936)
	25 mg $<$ $\sim$ $\leq 37.5 \text{ mg}$	449	195 (43.43)	0.9086 (0.7092 ~ 1.1640)	0.7301 (0.5570 ~ 0.9569)
	37.5 mg $<$ $\sim$ $\leq 50 \text{ mg}$	210	75 (35.71)	0.6575 (0.4746 ~ 0.9109)	0.4672 (0.3261 ~ 0.6693)
	50 mg $<$	0	0		
総投与日数 (月)*3		--	-- --	1.0625 (1.0465 ~ 1.0788)	1.0313 (1.0115 ~ 1.0515)
投与継続 / 中止	継続*2	1129	617 (54.65)	-- --	-- --
	中止	853	255 (29.89)	0.3539 (0.2933 ~ 0.4269)	0.4190 (0.3327 ~ 0.5277)

\*1: 有効性解析対象症例のうち、ロジスティック回帰分析に用いた症例

\*2: オッズ比の基準とした。

\*3: 28日を1カ月とした連続量を用いた。

--: 算出対象外

## 2) 出血傾向改善割合の推移

有効性解析対象症例の出血傾向改善割合の推移を図3に示した。出血傾向が改善した症例数の割合は、エルトロンボパグ投与開始1, 2, 4週後, 6, 12, 24カ月後で、それぞれ28.18%, 34.82%, 41.79%, 49.28%, 51.27%, 50.69%であった。投与中止・終了後は、投与中止・終了時, 1, 2, 3, 4週後で、それぞれ38.13%, 38.44%, 40.16%, 40.40%, 40.64%であった。投与開始1週後から改善がみられ、8カ月後には改善が過半数を超え、以降は24カ月後まで同程度で推移した。投与中止・終了後も4週まで改善割合に大きな変動はなかった。

## 3) QOL改善割合および全般改善度の有効割合の推移

有効性解析対象症例のQOL改善割合は、エルトロンボパグ投与開始4週後, 6, 12, 18, 24カ月後で、それぞれ33.90%, 39.71%, 45.07%, 45.93%, 44.63%であった。投与開始4週後からQOLの改善が認められ、その後、12カ月後まで漸増し、以降は24カ月まで同程度で推移した。全般改善度の有

効割合は、投与開始4週後, 6, 12, 24カ月後で、それぞれ57.50%, 61.44%, 59.10%, 60.50%であった。投与開始4週後から24カ月までの期間、過半数以上の有効割合を維持した。

## 4) 有効性に影響を及ぼす要因

有効性解析対象症例2018例において、患者背景、併用薬の有無およびエルトロンボパグ投与状況に関する要因が有効割合に与える影響を検討した。単変量ロジスティック解析でオッズ比の95% CIが1を含まなかった要因のうち、相関が強いと思われる要因を除いた5要因を用いて、有効割合に対して多変量ロジスティック回帰分析を行った(表9)。その結果、投与開始時の血小板数を除き、投与開始時の重症度(出血の程度)、平均1日投与量、総投与日数、投与継続/中止の4要因において、調整後オッズ比の95% CIも1を含まなかった。

## 5) 特別な背景を有する患者

小児(15歳未満)および15歳以上の患者での有効割合は、36.36% (8/22例) および43.88% (871/1985例)であり、両者の有効割合に大きな違いは認められなかった。高齢者(65歳以上)およ

び非高齢者(65歳未満)での有効割合は、44.41%(461/1038例)および43.14%(418/969例)であり、両者の有効割合に大きな違いは認められなかった。また、腎機能障害の有無別での有効割合は、ありの症例で42.51%(105/247例)、なしの症例で43.92%(773/1760例)であった。肝機能障害の有無別では、それぞれ40.84%(165/404例)、44.60%(715/1603例)であった。腎機能および肝機能障害の有無別での有効割合に大きな違いは認められなかった。妊婦は4例であり、有効割合は50.00%(2/4例)であった。

## 考 察

本調査は、2010年12月から2020年10月までに国内でエルトロンボパグが投与されたすべての慢性ITP患者を対象に実施された。観察期間はエルトロンボパグ投与開始後1年間とし、協力が得られ継続調査が可能な症例は1年間延長して最長2年間とした。本調査は、2010年12月10日(販売開始日)より開始され、本調査対象の全症例2163例の調査票が収集・固定され、2020年10月16日にデータベースロックされ調査終了となった。本調査の最終解析結果として、安全性解析対象症例2019例、有効性解析対象症例2018例について、使用実態下でエルトロンボパグを長期投与した際の安全性および有効性を検討した。

エルトロンボパグの承認時の臨床試験である国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は日本人の慢性ITP患者23例の極めて限られた対象患者数で実施されており<sup>12)</sup>、2000例を超える安全性および有効性解析対象症例を集積した本調査の安全性および有効性データは、エルトロンボパグによる慢性ITP治療を行う上での極めて有用な情報になり得ると考えられる。本調査と国内第Ⅱ/Ⅲ相試験との違いとして、本調査は国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では除外された特別な背景を有する患者(小児、高齢者、妊婦、腎機能および肝機能障害を合併する患者)も対象としていること、また国内第Ⅱ/Ⅲ相試験よりも観察期間が長いことなどが挙げられる。本調査の患者背景については、安全性解析対象症例2019例での女性割合が59.88%、65歳以上の高齢者割合が51.46%と過半数を占めており、ITPが女性および高齢者で好発すると報告されているように<sup>1)</sup>、国内の慢性ITP患者の実態を反映

していると推測される。本調査では15歳未満の小児が1.09%、罹病期間(原疾患の診断から投薬開始までの期間)が1年未満の患者が22.93%含まれており、結果を解釈する上で留意が必要である。

エルトロンボパグの投与状況については、平均1日投与量の中央値(最小値~最大値)は21.7mg(2~50mg)で、ほとんどすべての症例で添付文書に規定した用法及び用量の範囲内で使用されていた。

本調査では、安全性解析対象症例2019例中497例に副作用が認められ、副作用発現割合は24.62%であった。慢性ITP患者対象の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の副作用発現割合は48%(11/23例)(26週のデータ)<sup>12)13)</sup>、国内第Ⅲ相長期継続投与試験(投与期間の中央値:27.5カ月)の副作用発現割合は26%(5/19例)と報告されており<sup>13)14)</sup>、本調査における副作用発現割合がこれら承認時の臨床試験における副作用発現割合を上回ることにはなかった。また、本調査で認められた主な副作用(1.00%以上)は、肝機能異常が4.31%、頭痛が1.98%、肝障害が1.73%、血小板数増加が1.49%、深部静脈血栓症が1.44%、倦怠感が1.24%、脳梗塞が1.04%であった。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験の主な副作用は、alanine aminotransferase (ALT)増加、血小板数増加、低カリウム血症および疲労が各9%(2/23例)、国内第Ⅲ相長期継続投与試験では、白内障および胸痛が各11%(2/19例)と報告されている<sup>13)</sup>。患者背景や観察期間が異なることから、本調査と承認時の臨床試験を一概に比較することはできないが、本調査で認められた副作用発現割合や事象については、国内で実施された承認時の臨床試験と大きな違いは認められなかった。

本調査では、重点調査項目である血栓塞栓症の副作用の発現症例数は安全性解析対象症例2019例中88例(4.36%)であり、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、23例中1例(一過性脳虚血発作)であった<sup>12)</sup>。本調査と国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では、患者背景や観察期間が異なること、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験は症例数が少ないことから一概に比較することはできないが、血栓塞栓症の副作用に関する大きな違いは認められなかった。本調査における血栓塞栓症の重篤な副作用の発現割合は3.32%であり、主な血栓塞栓症の重篤な副作用(0.50%以上)は、深部静脈血栓症および肺塞栓症が各0.94%、脳梗塞が0.89%であった。



血栓塞栓症の副作用発現については、継続して注意喚起を行う必要があると考えられる。また、患者背景要因が血栓塞栓症の副作用発現に及ぼす影響を検討するため、要因ごとに単変量ロジスティック解析を行った結果、オッズ比の95% CIが1を含まなかった要因は、年齢（高齢者）、血栓塞栓症の素因、投与開始時の重症度（出血状況）および摘脾の有無の4要因であった。これら4要因のいずれかを背景に有する患者にエルトロンボパグを投与する際には、血栓塞栓症の副作用発現に特に注意が必要であることが示唆された。

副作用発現割合に対する要因解析の結果、多変量ロジスティック回帰分析の調整後オッズ比の95% CIが1を含まなかった要因は、合併症の有無、血栓塞栓症の素因の有無、エルトロンボパグ投与開始時の重症度（出血状況）、摘脾の有無、併用薬（ITP治療）の有無、総投与日数、投与継続/中止の7要因であった。合併症ありの症例では、合併症なしの症例に比べて患者の健康状態が悪かったと考えられるため、本調査での副作用発現割合に影響した可能性が考えられる。血栓塞栓症の素因ありの症例では、エルトロンボパグの添付文書の使用上の注意（慎重投与）の記載のとおり血栓塞栓症が発現する可能性があるため<sup>13)</sup>、素因ありの症例で血栓塞栓症の副作用発現割合が高くなったと考えられる。投与開始時に出血ありの症例では、既存治療での原疾患の疾患コントロールが不十分であった可能性があり、出血なしの症例に比べて患者の健康状態が悪かったこと、また、一般的に出血により凝固系が活性化することなどにより、本調査での副作用発現割合に影響した可能性が考えられる。摘脾ありの症例では、脾臓摘出術を実施したことによる血小板数の増加が認められ、血栓症などに注意が必要とされている<sup>11,15)</sup>。併用薬（ITP治療）の有無、総投与日数、投与継続/中止の要因についても、副作用発現割合に影響を及ぼすことが予想される要因であり、エルトロンボパグの新たな安全性上の懸念はないと考えられる。よって、本調査からはいずれの要因においてもエルトロンボパグの新たな安全性上の懸念となる要因は認められなかった。

本調査では、エルトロンボパグ投与開始後2週目の血小板数別に血栓塞栓症の有害事象発現割合を比較した結果、血栓塞栓症の有害事象発現割合は、血

小板数が $<3$ 万/ $\mu\text{L}$ に比べ、 $5$ 万 $\leq$   $<10$ 万/ $\mu\text{L}$ で低かった（オッズ比：0.4056, 95% CI：0.1866～0.8817）。また、エルトロンボパグ投与開始後2週目の血小板数別に出血の有害事象発現割合を比較した結果、出血の有害事象発現割合は、血小板数が $<3$ 万/ $\mu\text{L}$ に比べ、 $5$ 万 $\leq$   $<10$ 万/ $\mu\text{L}$ および $10$ 万 $\leq$   $<20$ 万/ $\mu\text{L}$ で低かった（オッズ比：0.3841, 95% CI：0.1919～0.7691およびオッズ比：0.4163, 95% CI：0.1856～0.9336）。血小板数と血栓塞栓症の発現リスクに関しては、これまでに実施された試験においても一貫した見解が得られておらず<sup>17)~19)</sup>、血小板数のみからその後の血栓塞栓症の発症リスクを予測することは難しく、疫学調査で予測を可能にするためには、真のリスク因子を検討することが重要と考えられる。血小板数と出血の発現リスクに関しては、「はじめに」の項で言及したように、19415例の成人新規ITP患者を解析対象として日本で実施された全国診療実態調査では、初発診断時の血小板数が5万/ $\mu\text{L}$ 未満のITP患者では5万/ $\mu\text{L}$ 以上のITP患者と比べて、初発診断時に呈した出血症状で解析した出血リスクが有意に高かった<sup>6)</sup>。また、北欧の3カ国で1996年から2015年に慢性ITP患者3584例を登録して実施された大規模レジストリー調査では、慢性ITPと診断された時点あるいは調査時直近3カ月の血小板数で解析した結果、正常な血小板数（15万/ $\mu\text{L}$ 以上）のITP患者と比較して血小板数5万/ $\mu\text{L}$ 未満のITP患者では、有意に出血イベントが多かったことが報告されている<sup>16)</sup>。これらの調査と本調査では、エルトロンボパグの投与有無や、血小板数測定時点などが異なるため一概に比較することは難しいものの、本調査結果はこれらの調査結果と大きく異なる傾向ではなかった。

なお、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、腎機能および肝機能障害を合併する患者、妊婦）における、エルトロンボパグの新たな安全性上の懸念は認められなかった。

エルトロンボパグの有効性については、血小板数、出血傾向改善割合、QOL改善割合、全般改善度の有効割合の4項目を評価した結果、いずれも国内第II/III相試験と比較して大きな乖離や特定の傾向は認められず<sup>12)</sup>、投与継続できた症例では、エルトロンボパグ投与中の長期的な有効性が認められ

た。なお、本調査では投与中止・終了後4週まで血小板数および出血傾向改善割合が維持された。これは国内第Ⅱ/Ⅲ相試験と異なる傾向であったが<sup>12)</sup>、患者背景の違いや、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験では26週間の投与期間であるのに対し、本調査では観察期間が1年間(継続調査可能な症例は最長2年間)であったことなどがその理由として考えられる。

有効割合に対する要因解析の結果、多変量ロジスティック回帰分析の調整後オッズ比の95% CIが1を含まなかった要因は、エルトロンボパグ投与開始時の重症度(出血の程度)、平均1日投与量、総投与日数、投与継続/中止の4要因であった。投与開始時の重症度(出血の程度)別の有効割合は、軽度と比べ、中等度で高かったが(調整後オッズ比: 1.3780, 95% CI: 1.0647 ~ 1.7833)、高度ではオッズ比の95% CIが1を含むことから(調整後オッズ比: 1.1162, 95% CI: 0.7096 ~ 1.7556)、投与開始時の出血の重症度に伴った有効割合の違いに傾向が示されなかった。エルトロンボパグの平均1日投与量、総投与日数、投与継続/中止の要因については、エルトロンボパグの薬理作用から有効割合に影響を及ぼすことは妥当と考えられる。よって、本調査からはいずれの要因においてもエルトロンボパグの新たな有効性上の懸念となる要因は認められなかった。

なお、特別な背景を有する患者(小児、高齢者、腎機能および肝機能障害を合併する患者、妊婦)における、エルトロンボパグの新たな有効性上の懸念は認められなかった。

本調査の限界として、本調査は比較対照群を設定しない観察研究であり、エルトロンボパグに曝露していない患者についての情報は収集していないため、エルトロンボパグへの曝露と得られた結果の因果を推論するうえで限界がある。しかしながら、本調査は一定期間エルトロンボパグを投与した慢性ITP患者の全症例を対象とした調査であることから、日本での使用実態下における安全性および有効性を一般的に反映していると考えられる。

## 結 論

エルトロンボパグの使用成績調査から、使用実態下で慢性ITP患者に対してエルトロンボパグを長期投与した場合の安全性および有効性について、承

認時の臨床試験(国内第Ⅱ/Ⅲ相試験)と比較して大きな乖離や、新たに注目すべき傾向はみられず、特段対処すべき問題は認められなかった。また、承認時の臨床試験では除外された特別な背景を有する患者(小児、高齢者、腎機能および肝機能障害を合併する患者、妊婦)でも、安全性および有効性に特段の懸念は認められなかった。

## 謝 辞

本調査にご協力いただき、貴重なデータをご提供いただいている多くの医師および医療スタッフの皆様にご心より感謝申し上げます。

## 利 益 相 反

本論文の著者はすべてノバルティスファーマ株式会社の社員である。本論文の作成にあたっては、ノバルティスファーマ株式会社より資金提供を受けて株式会社インターサイエンス社が執筆・編集の支援を行った。

## 引 用 文 献

- 1) 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**: 877-96.
- 2) Kurata Y, Fujimura K, Kuwana M, et al: Epidemiology of primary immune thrombocytopenia in children and adults in Japan: a population-based study and literature review. *Int J Hematol.* 2011; **93**: 329-35.
- 3) Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al: Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009; **113**: 2386-93.
- 4) 宮川義隆: 【免疫・炎症疾患のすべて】免疫・炎症疾患各論/血液疾患 特発性血小板減少性紫斑病(ITP). 日本医師会雑誌. 2020; **149** (特別2): 294-6.
- 5) Arnold DM: Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2015; **2015**: 237-42.
- 6) Hato T, Shimada N, Kurata Y, et al: Risk factors for skin, mucosal, and organ bleeding in adults with primary ITP: a nationwide study in Japan. *Blood Adv.* 2020; **4**: 1648-55.
- 7) Geddis AE, Linden HM, Kaushansky K, et al: Thrombopoietin: a pan-hematopoietic cytokine. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2002; **13**: 61-73.
- 8) Sun H, Tsai Y, Nowak I, et al: Eltrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, enhances human umbilical cord blood hematopoietic stem/primitive progenitor cell expansion and promotes multi-lineage hematopoiesis. *Stem Cell Res.* 2012; **9**: 77-86.

- 9) Erickson-Miller CL, Delorme E, Tian SS, et al: Preclinical activity of eltrombopag (SB-497115), an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Stem Cells*. 2009; **27**: 424-30.
- 10) Olnes MJ, Scheinberg P, Calvo KR, et al: Eltrombopag and improved hematopoiesis in refractory aplastic anemia. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 11-9.
- 11) Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011; **377**: 393-402.
- 12) Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al: A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2012; **10**: 799-806.
- 13) ノバルティスファーマ株式会社: レボレード錠 12.5 mg 25 mg 医薬品添付文書 改訂第8版. 2018年11月
- 14) Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, et al: Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol*. 2013; **98**: 323-30.
- 15) 松原修二, 松野正紀: 脾摘後の血小板増多症. *臨床外科*. 1991; **46**: 314-5.
- 16) Adelborg K, Kristensen NR, Nørgaard M, et al: Cardiovascular and bleeding outcomes in a population-based cohort of patients with chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2019; **17**: 912-24.

## Real World Safety and Effectiveness of Eltrombopag Olamine (Revolade® Tablet) in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: the Final Report of Drug Use-results Survey

Shigemi AKATSU<sup>1)</sup> / Mayu KAWAGUCHI<sup>2)</sup> / Fanghong ZHANG<sup>3)</sup> / Tze Fang WONG<sup>4)</sup>

- 1) CDD3, CDD and Re-examination, Clinical Development & Analytics Japan, Global Drug Development, Novartis Pharma K.K.  
2) Hematology Clinical Development, Clinical Development & Analytics Japan, Global Drug Development, Novartis Pharma K.K.  
3) Integrated Biostatistics Japan Department, Novartis Pharma K.K.  
4) Hematology Medical Franchise, Oncology Medical Affairs Department, Novartis Pharma K.K.

### Abstract

**Objectives:** A drug use-results survey was conducted in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) to investigate the safety and effectiveness of long-term administration of eltrombopag in the real-world setting.

**Methods:** The period of this survey was from 2010 to 2020. The observation period was 1 year after the start of eltrombopag administration, and was extended up to 2 years in patients who could participate in the survey for more than 1 year.

**Results:** The safety analysis set (SAF) included 2019 patients, female patients accounted for 59.88%, and patients aged 65 or older accounted for 51.46%. In the SAF, 749 adverse drug reactions (ADRs) occurred in 497 patients, and the incidence of ADRs was 24.62%; the ADRs reported in  $\geq 1.00\%$  of patients were hepatic function abnormality, headache, liver disorder, platelet count increased, deep vein thrombosis, malaise, and cerebral infarction. The incidence of thromboembolism, which was set as a priority survey item, was 4.36%. The effectiveness analysis set included 2018 patients, and the four items of platelet count, frequency of bleeding episode, QOL, and overall improvement were evaluated. Long-term effectiveness of eltrombopag was observed in patients who could continue the eltrombopag administration, and the improvements in platelet count and frequency of bleeding episode were maintained up to 4 weeks after discontinuation or termination of eltrombopag. Factors affecting the safety and effectiveness of eltrombopag were examined, however no new factors of concern were identified.

**Conclusions:** In this survey, the safety and effectiveness of long-term administration of eltrombopag were investigated in patients with chronic ITP in the real-world setting, and there were no significant differences in the results compared with the previous clinical trials (phase II/III study conducted in Japan). Furthermore, no new safety factors were observed. Therefore, no new concerns regarding eltrombopag were identified in this survey.

**Key words:** idiopathic thrombocytopenic purpura, eltrombopag, thrombopoietin receptor agonist, drug use-results survey