

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口造血刺激薬/トロロンボエチン受容体作動薬
エルトロロンボパグ オラミン錠レボレード[®]錠12.5mgレボレード[®]錠25mgREVOLADE[®] Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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)
規格・含量	レボレード錠 12.5mg : 1 錠中エルトロロンボパグ オラミン 15.9mg (エルトロロンボパグとして 12.5mg) を含有 レボレード錠 25mg : 1 錠中エルトロロンボパグ オラミン 31.9mg (エルトロロンボパグとして 25mg) を含有
一般名	和名：エルトロロンボパグ オラミン (JAN) 洋名：Eltrombopag Olamine (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2010 年 10 月 27 日 薬価基準収載年月日：2010 年 12 月 10 日 販売開始年月日：2010 年 12 月 10 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ノバルティス ファーマ株式会社
医薬情報担当 者の連絡先	
問い合わせ窓口	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 TEL：0120-003-293 受付時間：月～金 9:00～17:30（祝日及び当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://www.drs-net.novartis.co.jp/

本 IF は 2024 年 11 月改訂の電子化された添付文書（電子添文）の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
専用アプリ「添文ナビ[®]」で GS1 バーコードを読み取ることにより、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987443368030

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会― (2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	(4) 容器の材質	8
I-1 開発の経緯	1	IV-11 別途提供される資材類	8
I-2 製品の治療学的特性	2	IV-12 その他	8
I-3 製品の製剤学的特性	2	V. 治療に関する項目	9
I-4 適正使用に関して周知すべき特性	2	V-1 効能又は効果	9
I-5 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	V-2 効能又は効果に関連する注意	9
(1) 承認条件	2	V-3 用法及び用量	9
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(1) 用法及び用量の解説	9
I-6 RMP の概要	3	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
II. 名称に関する項目	4	V-4 用法及び用量に関連する注意	11
II-1 販売名	4	V-5 臨床成績	14
(1) 和名	4	(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 洋名	4	(2) 臨床薬理試験	16
(3) 名称の由来	4	(3) 用量反応探索試験	16
II-2 一般名	4	(4) 検証的試験	20
(1) 和名 (命名法)	4	1) 有効性検証試験	20
(2) 洋名 (命名法)	4	2) 安全性試験	29
(3) ステム	4	(5) 患者・病態別試験	33
II-3 構造式又は示性式	4	(6) 治療的使用	33
II-4 分子式及び分子量	4	1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定 使用成績調査、使用成績比較調査)、製造 販売後データベース調査、製造販売後臨床 試験の内容	33
II-5 化学名 (命名法) 又は本質	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は 実施した調査・試験の概要	34
II-6 慣用名、別名、略号、記号番号	4	(7) その他	34
III. 有効成分に関する項目	5	VI. 薬効薬理に関する項目	35
III-1 物理化学的性質	5	VI-1 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	35
(1) 外観・性状	5	VI-2 薬理作用	35
(2) 溶解性	5	(1) 作用部位・作用機序	35
(3) 吸湿性	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	36
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	5	(3) 作用発現時間・持続時間	39
(5) 酸塩基解離定数	5	VII. 薬物動態に関する項目	40
(6) 分配係数	5	VII-1 血中濃度の推移	40
(7) その他の主な示性値	5	(1) 治療上有効な血中濃度	40
III-2 有効成分の各種条件下における安定性	5	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	40
III-3 有効成分の確認試験法、定量法	5	(3) 中毒域	42
IV. 製剤に関する項目	6	(4) 食事・併用薬の影響	42
IV-1 剤形	6	VII-2 薬物速度論的パラメータ	44
(1) 剤形の区別	6	(1) 解析方法	44
(2) 製剤の外観及び性状	6	(2) 吸収速度定数	44
(3) 識別コード	6	(3) 消失速度定数	44
(4) 製剤の物性	6	(4) クリアランス	44
(5) その他	6	(5) 分布容積	44
IV-2 製剤の組成	6	(6) その他	44
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	6	VII-3 母集団 (ポピュレーション) 解析	44
(2) 電解質等の濃度	6	(1) 解析方法	44
(3) 熱量	6	(2) パラメータ変動要因	44
IV-3 添付溶解液の組成及び容量	6	VII-4 吸収	45
IV-4 力価	6	VII-5 分布	45
IV-5 混入する可能性のある夾雑物	6	(1) 血液－脳関門通過性	45
IV-6 製剤の各種条件下における安定性	7	(2) 血液－胎盤関門通過性	45
IV-7 調製法及び溶解後の安定性	7	(3) 乳汁への移行性	45
IV-8 他剤との配合変化 (物理化学的変化)	7	(4) 髄液への移行性	45
IV-9 溶出性	7	(5) その他の組織への移行性	45
IV-10 容器・包装	7	(6) 血漿蛋白結合率	46
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な 容器・包装に関する情報	7		
(2) 包装	8		
(3) 予備容量	8		

略語表

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
AA	aplastic anemia	再生不良性貧血
ADP	adenosine diphosphate	アデノシン二リン酸
AKT	protein kinase B	プロテインキナーゼ B
ALG	antilymphocyte globulin	抗リンパ球グロブリン
ALT (GPT)	alanine aminotransferase (glutamic pyruvic transaminase)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)
ALP	alkaline phosphatase	アルカリフォスファターゼ
AML	acute myelogenous leukemia	急性骨髄性白血病
APD	action potential durations	活動電位持続時間
AST (GOT)	aspartate aminotransferase (glutamic oxaloacetic transaminase)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ)
ATG	anti-thymocyte globulin	抗胸腺細胞免疫グロブリン
AUC	area under the drug plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to infinity)	AUC（投与後 0 時間～無限大）
AUC_{0-last} (AUC_{last})	area under the drug plasma concentration-time curve (time 0 to the last measurable concentration sampling time)	AUC（投与後 0 時間～最終定量可能時点）
$AUC_{0-\tau}$ (AUC_{τ})	area under the drug plasma concentration-time curve during a dosing interval	投与間隔（tau）における AUC
BCRP	breast cancer resistance protein	乳癌耐性蛋白質
CBC	complete blood count	全血球算定
cDNA	complementary deoxyribonucleic acid	相補的 DNA
CLcr	creatinine clearance	クレアチニークリアランス
CL/F	—	全身クリアランス
Cmax	maximum drug plasma concentration	最高血漿中薬物濃度
CPM	count per minute	—
CR	complete response	—
CsA	ciclosporin	シクロスポリン
E1201 試験	—	ETB115E1201 試験
E1202 試験	—	ETB115E1202 試験
EC ₅₀	concentration that results in 50% activity	50% 有効濃度
FACIT	functional assessment of chronic illness therapy	—
FACT-Th6	functional assessment of cancer therapy-thrombocytopenia (6 selected items)	—
FISH	fluorescence <i>in situ</i> hybridization	蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション
FITC	fluorescein isothiocyanate	イソチオシアン酸フルオレセイン
FL	Flt-3 ligand	Flt-3 リガンド
G2201 試験	—	ETB115G2201 試験
G-CSF	granulocyte colony-stimulating factor	顆粒球コロニー刺激因子
GDP	guanosine diphosphate	グアノシン二リン酸
GTP	guanosine triphosphate	グアノシン三リン酸
hERG	human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子

略語	略語内容（英語）	略語内容（日本語）
HLA	human leukocyte antigen	ヒト白血球抗原
HPMC	hydroxy propyl methyl cellulose	ヒドロキシプロピルメチルセルロース
IC ₅₀	concentration that results in 50% inhibition of activity	50% 抑制濃度
IQR	interquartile range	四分位範囲
ITP	idiopathic thrombocytopenic purpura	特発性血小板減少性紫斑病
JAK	janus kinase	—
MAPK	mitogen-activated protein kinase	マイトジェン活性化プロテインキナーゼ
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形成症候群
MED	minimal erythematous dose	最小紅斑量
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase (MAPKK)	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ
MGDF	megakaryocyte growth and development factor	巨核球増殖促進因子
MRD	maximum rate of depolarization	最大脱分極速度
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
NOD/SCID	nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency	非肥満糖尿病 / 重症複合免疫不全
NR	no response	—
NRU	neutral red uptake	ニュートラルレッド取込み
NZW ウサギ	—	ニュージーランド白色ウサギ
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
Pgp	P-glycoprotein	P-糖蛋白質
PI3K	phosphatidylinositol-3-kinase	ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ
PIF	photo-irritation factor	—
PNH	paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	発作性夜間ヘモグロビン尿症
PR	partial response	—
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
Raf	mitogen-activated protein kinase kinase kinase (MAPKKK)	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼキナーゼ
rh	recombinant human	ヒト遺伝子組換え型
SCF	stem cell factor	幹細胞増殖因子
SD ラット	—	Sprague-Dawley ラット
SF-36	medical outcome 36-items short form	—
SLS	sodium lauryl sulphate	ラウリル硫酸ナトリウム
STAT	signal transducer and activator of transcription	シグナル伝達性転写因子
t _{1/2}	terminal elimination half-life	消失半減期
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス
tmax	maximum drug concentration time	最高血漿中薬物濃度到達時間
TPO	thrombopoietin	トロンボポエチン
TPO-R	thrombopoietin receptor	トロンボポエチン受容体
TRA	thrombopoietin receptor agonist	トロンボポエチン受容体作動薬
UA	upstroke amplitude	活動電位振幅
UV	ultraviolet	紫外線
Vp/F	apparent volume of distribution in peripheral compartment	末梢コンパートメントの分布容積
摘脾	—	脾臓摘出

I. 概要に関する項目

I-1. 開発の経緯

レボレード（一般名：エルトロンボパグ オラミン、以下、本剤）は、英国グラクソ・スミスクライン社で開発された経口投与可能な低分子の、トロンボポエチン受容体（TPO-R）作動薬である。本剤は、TPO-R との特異的な相互作用を介して、トロンボポエチン（TPO）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髓前駆細胞の増殖及び分化を促進させると考えられる。血小板増加作用を持つ造血因子は長い間発見されなかった¹⁾が、1994年に遺伝子クローニングされ、大きな転機が訪れた¹⁾。1995年から遺伝子組換え型TPO製剤としてヒト遺伝子組換え型巨核球増殖促進因子（rhMGDF）製剤とrhTPO製剤の臨床開発が行われ、化学療法に伴う血小板減少症に対する有効性及び安全性、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）に対する小規模な臨床試験における血小板増加効果が確認された²⁾。しかし、rhMGDF製剤の投与を受けた健康人と患者において、体内で産生された抗rhMGDF抗体が内因性のTPOと結合してその機能を阻害し、血小板減少症をきたしたため、1998年にはrhMGDFとTPO製剤の臨床開発はすべて中止された¹⁾。そこで、内因性のTPOに対する中和抗体を誘導しない第2世代のTPO-R作動薬が開発された¹⁾。その1つが本剤の有効成分エルトロンボパグ オラミンである。

慢性特発性血小板減少性紫斑病

既治療の慢性ITP患者を対象とした海外臨床試験では、本剤投与により血小板数を増加させるとともに、出血症状を改善することが示され、米国では「副腎皮質ステロイド、免疫グロブリン又は脾臓摘出で十分な効果が得られない慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能又は効果にて2008年11月に承認されている。また、欧州では2010年3月に「副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなどで十分な効果が得られず、脾臓摘出を受けた慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能又は効果にて承認されている。なお、脾臓摘出を選択できない場合には、他の治療（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）で十分な効果が得られない患者に対しても本剤を投与することができる。

本邦では、慢性ITP患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109試験）において、本剤の血小板数の増加効果が示され、本剤投与中はその効果が持続することが確認された。更に、出血症状の改善や併用ITP治療薬の減量に対する効果が確認されたことから、2009年9月に承認申請を行い、「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能又は効果で2010年10月に承認された。

なお、海外では小児（1歳以上）の慢性ITPに対する用法・用量が承認されており、日本小児血液・がん学会から小児慢性ITPの用法及び用量の追加に関する要望書が提出された。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が認められ、厚生労働省より開発要請を受けた。「薬事審議会における事前評価について」（令和6年4月26日付け医薬薬審発0426第3号）に基づき、2024年5月に小児に対する用法及び用量の追加を目的とした製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2024年11月に承認を取得した。

再生不良性貧血（AA）

海外では重症AA患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（154試験）の結果から、本剤を投与することにより1系統以上の造血改善効果が示され、「免疫抑制療法抵抗性の重症再生不良性貧血」の効能又は効果にて、米国では2014年8月、欧州では2015年9月に承認されている。また、米国では、未治療の成人及び小児（2歳以上）重症AA患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験（150試験）において、本剤と免疫抑制療法〔抗胸腺細胞免疫グロブリン（ATG）/シクロスポリン（CsA）〕の併用投与により良好な血液学的奏効が認められたことから、2018年11月に成人及び小児（2歳以上）の重症AAに対する免疫抑制療法との併用による一次治療として承認されている。

本邦では、154試験の良好な成績が発表されたことを受け、既存治療で効果不十分^{*}なAA患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1201試験）を実施し、日本人AA患者の汎血球減少の改善が認められた。また、ATG未治療のAA

患者を対象に ATG/CsA に本剤を併用する第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験（E1202 試験）を実施し、本剤の併用により ATG/CsA を上回る治療効果が示された。これらの結果が得られたことから、本邦では 2016 年 11 月に製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2017 年 8 月、「再生不良性貧血」の効能又は効果で承認を取得した。更に、6 歳以上の免疫抑制療法で未治療の重症 AA 患者を対象に本剤と ATG/CsA を併用する国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201 試験）において、本剤は日本人小児に対しても成人と同様に有用であることが示されたことから、2023 年 4 月に小児に対する用法及び用量の追加を目的とした製造販売承認事項の一部変更承認申請を行い、2023 年 12 月に承認を取得した。

※ ATG に治療抵抗性もしくは再発又は ATG 治療が受けられない

I-2. 製品の治療学的特性

- (1) 低分子 TPO-R 作動薬である。
- (2) TPO 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髓前駆細胞の増殖及び分化を促進させる。
（「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照）
- (3) 慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験において、血小板を増加させるとともに、出血症状を改善した。
（「Ⅴ-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (4) AA 患者を対象とした臨床試験において、汎血球減少を改善するとともに、本剤と ATG/CsA との併用により ATG/CsA を上回る治療効果が示された。
（「Ⅴ-5. (4) 検証的試験」の項参照）
- (5) 1 日 1 回投与の経口薬である。
（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）
- (6) 重大な副作用として、肝機能障害、血栓塞栓症、出血、骨髓線維化が報告されている。
（「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）

I-3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I-4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画 (RMP)	有	「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	—
最適使用推進ガイドライン	無	—
保険適用上の留意事項通知	無	—

本剤は「慢性特発性血小板減少性紫斑病における血小板減少の改善」並びに「再生不良性貧血」を予定効能又は効果として、厚生労働大臣により、それぞれ 2007 年 3 月、2016 年 11 月に希少疾病医薬品の指定〔指定番号（19 薬）第 197 号、指定番号（28 薬）第 391 号〕を受けている。

I-5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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。

「Ⅰ-6. RMP の概要」の項参照

2010 年 10 月製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした使用成績調査（全例調査）の実施により 1,871 症例のデータを集積したことから、2017 年 2 月に承認条件が解除となった。（「Ⅴ-5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

「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。」

(2) 流通・使用上の制限事項

I -6. RMP の概要

該当しない

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（2024 年 3 月）

1.1 安全性検討項目		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・肝機能障害 ・血栓塞栓症 ・出血 ・骨髓線維化	・血栓性微小血管症 ・造血器腫瘍 ・腎尿細管毒性 ・骨内膜過骨症 ・白内障	・該当なし
1.2 有効性に関する検討事項		
・使用実態下での再生不良性貧血患者（成人）に対する有効性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査（再生不良性貧血 / 小児） ・特定使用成績調査（再生不良性貧血 / 小児）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
・該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文による情報提供
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供（再生不良性貧血 / 小児）

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

Ⅱ-1. 販売名

- レボレード錠 12.5mg
レボレード錠 25mg

- Revolade® Tablets 12.5mg
-
- Revolade® Tablets 25mg

- 特になし

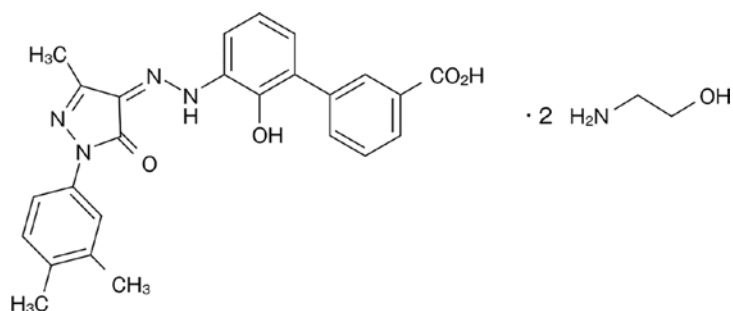
II-2. 一般名

- エルトロンボパグ オラミン (JAN)

- Eltrombopag Olamine (JAN)
eltrombopag (INN)

- thrombopoietin agonists : -trombopag

II-3. 構造式又は示性式



II-4. 分子式及び分子量

分子式： $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 2(\text{C}_2\text{H}_7\text{NO})$
分子量：564.63

II-5. 化学名（命名法）又は本質

3'-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-ジメチルフェニル)-3-メチル-5-オキソ-1,5-ジヒドロ-4*H*-ピラゾール-4-イリデン]ヒドラジノ}-2'-ヒドロキシビフェニル-3-カルボン酸ビス(2-アミノエタノール) (JAN)

3'-{(2*Z*)-2-[1-(3,4-Dimethylphenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidenel]hydrazino}-2'-hydroxybiphenyl-3-carboxylic acid bis(2-aminoethanol) (JAN)

II-6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号（開発コード）：497115、SB-497115、SB-497115-GR

Ⅲ. 有効成分に関する項目

Ⅲ-1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤色～褐色の粉末である。

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性 (25℃)

溶媒	溶解度 (mg/mL)	溶解性
水	18.1	やや溶けにくい
0.1mol/L 塩酸	< 0.001	ほとんど溶けない
メタノール	8.2	溶けにくい
エタノール (99.5)	1.3	溶けにくい

2) 各種 pH 溶媒に対する溶解性

該当資料なし

3) 遊離酸（エルトロンボパグ）の溶解度

該当資料なし

(3) 吸湿性

0.6%未満 (25℃ 0 ~ 90%RH)

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

約 125℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa1=4.06、pKa2=9.57、pKa3=11.88

(6) 分配係数

分配係数 (log P) : 4.05 (1- オクタノール / 水)

(7) その他の主な示性値

1) 結晶多形

エルトロンボパグ オラミンは 1 種類の結晶形しか確認されていない。

2) 旋光度

エルトロンボパグ オラミンは不斉中心を有さないことから、旋光性を示さない。

Ⅲ-2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	30℃ /65% RH	ポリエチレン袋 ^{注2)}	24 ヶ月	24 ヶ月まで規格内であった
加速試験	40℃ /75% RH	ポリエチレン袋 ^{注2)}	6 ヶ月	6 ヶ月まで規格内であった
苛酷試験	50℃ ^{注1)}	ポリエチレン袋 ^{注3)}	3 ヶ月	3 ヶ月まで規格内であった
	光キャビネット / 曝光 ^{注1) 注4)}	無包装 ^{注5)}	—	規格内であった

測定項目：性状、類縁物質、水分、含量

注 1) 湿度は調節せず

注 2) プラスチックタイで密閉＋段ボール箱又はポリエチレンボトル

注 3) プラスチックタイで密閉＋段ボール箱

注 4) 約 25℃で白色蛍光ランプで総照度 120 万 Lux・hr 以上及び近紫外ランプで総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m² 以上を照射

注 5) ポリエチレン袋で包装せず

Ⅲ-3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法（ATR 法）

定量法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

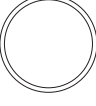
IV-1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（フィルムコーティング錠）

(2) 製剤の外観及び性状

本剤は白色円形のフィルムコーティング錠で識別コード及び形状は下記のとおりである。

販売名	識別コード	表（直径）	裏	側面（厚さ）	質量
レボレード錠 12.5mg	GS MZ1 12.5	 7.9mm		 3.5mm	184mg
レボレード錠 25mg	GS NX3 25	 10.3mm		 4.2mm	364mg

(3) 識別コード

レボレード錠 12.5mg：錠剤表面に GSMZ1 12.5 と表示
レボレード錠 25mg：錠剤表面に GSNX3 25 と表示

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV-2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

販売名	レボレード錠 12.5mg	レボレード錠 25mg
有効成分	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)	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)
添加剤	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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV-3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

IV-4. 力価

該当しない

IV-5. 混入する可能性のある夾雑物

エルトロンボパグ オラミンの合成由来物の混在が予想される。

IV-6. 製剤の各種条件下における安定性

製剤	試験区分		保存条件	保存形態	保存期間	結果
12.5mg 錠	長期保存試験		30℃ /65% RH	両面 アルミニウム PTP シート	36 カ月	36 カ月まで 規格内であった
	加速試験		40℃ /75% RH		6 カ月	6 カ月まで 規格内であった
	苛酷試験	温度	50℃ ¹⁾		3 カ月	3 カ月まで 規格内であった
		光	曝光 ^{1) 2)}	無包装	—	規格内であった
25mg 錠	長期保存試験		30℃ /65% RH	両面 アルミニウム PTP シート	36 カ月	36 カ月まで 規格内であった
	加速試験		40℃ /75% RH		6 カ月	6 カ月まで 規格内であった
	苛酷試験	温度	50℃ ¹⁾		3 カ月	3 カ月まで 規格内であった
		光	曝光 ^{1) 2)}	無包装	—	規格内であった

測定項目：性状、含量、類縁物質、溶出性

1) 湿度は管理せず

2) 25℃で、白色蛍光ランプで総照光度 120 万 Lux・hr 以上及び近紫外蛍光ランプで総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m² 以上の光を照射。

IV-7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

IV-8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

IV-9. 溶出性

試験法：パドル法

試験液：0.5vol%ポリソルベート 80 の pH6.8 リン酸カリウム溶液

回転数：50 回転 / 分

測定法：紫外可視吸光度測定法

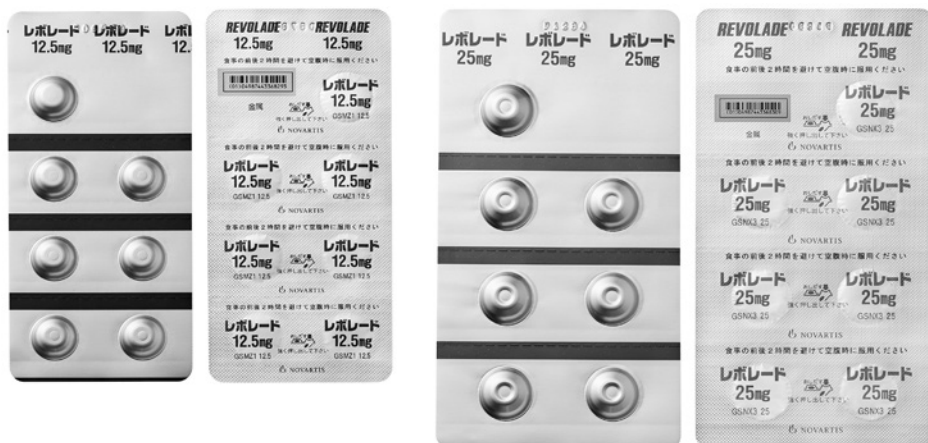
IV-10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

レボレード錠は乳幼児が誤って容器を開けて医薬品を飲むことを防ぐため、通常よりも硬いシート（ハードプッシュタイプの蓋アルミフィルム）を採用している。

したがって、PTP シートからの取り出しは、薬の入っている包装シートの凸部を指先で強く押し、薬を押し出して服用すること（包装シートは飲み込まないこと）。

本剤は、用法に関する注意事項「食事の前後 2 時間を避けて空腹時に服用ください」を記載した両面アルミニウム PTP シートに包装している。



(2) 包装	レボレード錠 12.5mg 70 錠 [7 錠 (両面アルミニウム PTP) × 10] レボレード錠 25mg 70 錠 [7 錠 (両面アルミニウム PTP) × 10]
(3) 予備容量	該当しない
(4) 容器の材質	PTP : アルミニウム
IV-11. 別途提供される資 材類	該当資料なし
IV-12. その他	特になし

V. 治療に関する項目

V-1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 再生不良性貧血

V-2. 効能又は効果に関連する注意

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。
- 5.3 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。

〈再生不良性貧血〉

- 5.4 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。[17.1.4-17.1.6 参照]

(解説)

- 5.1 慢性 ITP の治療としては、副腎皮質ステロイド、脾臓摘出等が従来行われている³⁻⁵⁾が、これらによる治療で十分な効果が得られない場合や、忍容性に問題がある場合に、本剤を使用すること。国内外の第Ⅱ/第Ⅲ相臨床試験では、少なくとも1種類以上の前治療を受けた慢性 ITP 患者が試験の対象とされた。
- 5.2 慢性 ITP 治療の基本方針は、血小板数を正常に戻すのではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防が目標とされている。したがって、本剤は、血小板数及び臨床症状から判断して出血のリスクが高いと考えられる症例に対して使用すること。
- 5.3 慢性 ITP の治療対象などについては診療ガイドラインを参照することで本剤の適切な投与対象患者を検討できると考え、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とする旨を記載した。
- 5.4 ATG/CsA の治療対象や CsA 単独投与の効果判定時期などについては診療ガイドライン（再生不良性貧血診療の参照ガイド）を参照することで、本剤の適切な投与対象患者を検討できると考え、診療ガイドライン等の最新の情報を参考とする旨を記載した。併せて本剤の添付文書「17. 臨床成績」の内容も熟知し、本剤の投与対象及び有効性を十分理解して、本剤の投与を検討すること。

V-3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び1歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75mg を1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5mg 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、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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

既治療の慢性 ITP 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (TRA108109 試験) の成績に基づき設定した。

TRA108109 試験は、二重盲検期と非盲検期で構成され、二重盲検期では本剤（又はプラセボ）を 7 週間投与し、開鍵後、二重盲検期が本剤の場合はさらに 19 週間、プラセボの場合は 26 週間本剤を投与した。その結果、本剤を 12.5mg より投与開始し、患者ごとに血小板数に応じて通常 12.5mg/ 日ずつ用量調節（1 日最大投与量 50mg）することにより、血小板数を増加させるとともに、慢性 ITP 患者の主症状である出血症状を改善することが示された。また、本剤 50mg までの良好な忍容性が確認されたことから、TRA108109 試験で使用した用法及び用量を、慢性 ITP 患者に対する用法及び用量と設定した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）1 歳以上の小児の慢性 ITP に対する開始用量について、国内の診療ガイドラインでは、年齢によらず「1 日 1 回 12.5mg」が推奨されており、本邦での臨床使用実態に関する公表文献及び使用成績調査において、小児患者の多くで本邦における慢性 ITP の成人用量と同様の 12.5mg が投与されていたことから、1 歳以上の小児の開始用量は、本邦で承認されている成人の慢性 ITP の開始用量と同様に 12.5mg とすることが妥当と判断した。また、投与開始後の用量調節及び本剤の最大用量について、海外の承認用法・用量では成人と小児の区別はないことから、本邦における成人の慢性 ITP と同様に血小板数に応じて 12.5mg/ 日ずつ用量調節（1 日最大投与量 50mg）が適切であると判断した。[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：エルトロンボパグ オラミン（小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病）⁶⁾「8. (2) 用法・用量について」参照]

〈再生不良性貧血〉

抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の場合

ATG で未治療の中等症以上の AA 患者（18 歳以上）を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1202 試験）、並びに免疫抑制療法で未治療の東アジア人重症 AA 患者（6 歳以上）を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201 試験）の成績に基づき設定した。

E1202 試験では、併用する ATG 及び CsA の治療開始直後には血小板数が減少するため、血小板数を可能な限り早期に改善することを目的として本剤の初回投与量を高用量に設定する必要があると考えた。既存治療で効果不十分な中等症以上の AA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1201 試験）では最大投与量を 100mg に設定したが、未治療の重症 AA 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（150 試験）において、本剤 150mg とウマ ATG/CsA 併用時の本剤の投与間隔における血漿中濃度・時間曲線下面積 (AUC_{0-24}) の幾何平均値 ($694\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) は、健康成人及び慢性 ITP 患者に本剤 150mg を投与した時の AUC_{0-24} の幾何平均値（それぞれ 204 及び $252\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して高かったことから、E1202 試験の開始用量は 150 試験の東アジア人と同じ 75mg と設定し、投与開始後の用量調節は血小板数に応じて 2 週間ごとに 25mg ずつ減量することとした。

E1202 試験の結果、ATG 及び CsA に本剤を追加投与した際の有効性及び安全性が確認されたことにより、E1202 試験で使用した用法及び用量を、ATG で未治療な場合に ATG 及び CsA に併用する場合の本剤の用法及び用量と設定した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

免疫抑制療法で未治療の重症 AA 患者に対する東アジア諸国での承認取得を目的として行われた G2201 試験では、150 試験の成績に基づき、1 日目から本剤、ATG（1～5 日目）及び CsA を併用投与し、本剤の開始用量は 150 試験での東アジア人患者に対する用法及び用量と同一の 75mg/ 日（6 歳以上 12 歳未満は 37.5mg/ 日）、投与開始後の用量調節は血小板数に応じて 2 週間ごとに 25mg（6 歳以上 12 歳未満では 12.5mg）ずつ減量することとした。その結果、日本人小児重症 AA 患者でも、E1202 試験における日本人成人 AA 患者と同程度の血液学的奏効及び輸血に対する効果が認められ、安全性に関して小児特有の懸念はなく、薬物動態も 6 歳以上 12 歳未満の小児に 37.5mg を投与した場合及び 12 歳以上 18 歳未満の小児に 75mg を投与した場合と、成人患者に 75mg を投与した場合とで大きな違いはなかった。以上より、G2201 試験で使用した用法及び用量を、ATG で未治療の小児 AA 患者に対する本剤の用法及び用量と設定した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

既存治療で効果不十分な場合

既存治療で効果不十分な中等症以上の AA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（E1201 試験）の成績に基づき設定した。

慢性 ITP 患者では造血機能及び骨髄細胞密度は正常であるのに対し、AA 患者の骨髄は低形成である。このような造血不全状態にある AA で造血能を改善させるためには、骨髄微小環境にある少数の造血前駆細胞や造血幹細胞を刺激する必要があることから、本剤の用量を増やす必要があると考えられた。

したがって、本邦における本剤の初回投与量は、慢性 ITP での初回投与量 12.5mg/ 日ではなく、東アジア人の慢性 ITP の初回投与量である 25mg/ 日と設定し、投与開始後の用量調節は血小板数に応じて 2 週間ごとに 25mg ずつ増量することとした。

また、1 日最大投与量は、日本人健康成人男性において本剤の忍容性が確認されている最高用量である 100mg と設定し、E1201 試験を実施した。

E1201 試験の結果、既存治療で効果不十分な AA 患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたことにより、E1201 試験で使用した用法及び用量を、既存治療で効果不十分な AA 患者に対する用法及び用量と設定した。（「V-5. (4) 検証的試験」の項参照）

V-4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉

7.1 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。[16.2.1 参照]

7.2 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。[10.2、16.2.1、16.7.1 参照]

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

7.3 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記 7.3.1-7.3.7 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/ μ L 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。

7.3.1 本剤は治療上必要最小限の用量で使用する。

7.3.2 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。

7.3.3 血小板数 50,000/ μ L 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。

7.3.4 血小板数が 50,000/ μ L ～ 200,000/ μ L 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。

7.3.5 血小板数が 200,000/ μ L ～ 400,000/ μ L の場合には本剤を減量すること。

7.3.6 血小板数が 400,000/ μ L 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/ μ L 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。

7.3.7 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。

7.4 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。

〈再生不良性貧血〉

7.5 本剤の投与中は、血液検査及び肝機能検査を定期的実施し、本剤の用量は下記 7.6、7.6.1-7.6.4、7.7、7.7.1-7.7.4 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（抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の 6 歳以上 12 歳未満の小児は 12.5mg/ 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。

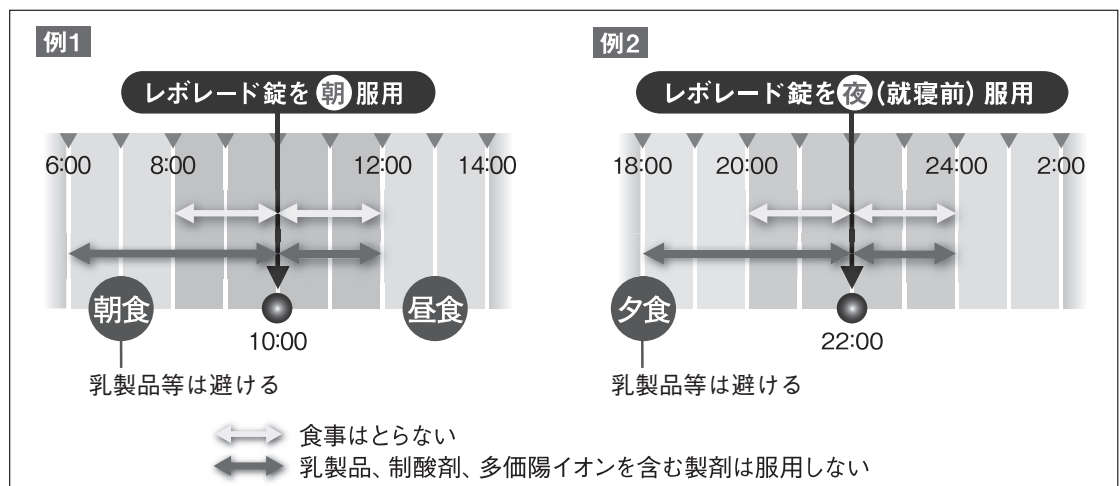
- 7.6 抗胸腺細胞免疫グロブリンで未治療の患者に投与する場合
- 7.6.1 抗胸腺細胞免疫グロブリンの投与に際しては、併用薬剤の電子添文を熟読すること。
- 7.6.2 血小板数が $200,000/\mu\text{L}$ を超えた場合には本剤の減量を考慮すること。
- 7.6.3 血小板数が $400,000/\mu\text{L}$ を超えた場合には本剤を休薬すること。休薬後、血小板数が $200,000/\mu\text{L}$ 未満に減少した場合には、休薬前の投与量よりも原則として一段階用量を減量した上で本剤の投与を再開すること。
- 7.6.4 本剤を 26 週間投与しても血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。
- 7.7 既存治療で効果不十分な患者に投与する場合
- 7.7.1 血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 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。
- 7.7.2 血小板数が $100,000/\mu\text{L} \sim 200,000/\mu\text{L}$ の場合には減量を考慮すること。
- 7.7.3 血小板数が $200,000/\mu\text{L}$ 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 $50,000/\mu\text{L}$ 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。
- 7.7.4 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。
- 7.8 3 血球系統の改善（目安として、輸血非依存下で血小板数 $50,000/\mu\text{L}$ 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 $1,000/\mu\text{L}$ 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 $30,000/\mu\text{L}$ 未満、ヘモグロビン値 9g/dL 未満、好中球数 $500/\mu\text{L}$ 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。

（解説）

7.1、7.2

本剤は鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛等の多価陽イオンと同時に服用すると錯体（キレート）を形成することにより吸収が妨げられ、本剤の血漿中濃度が影響を受けると考えられている。コンプライアンスを考慮し、かつ、薬物動態への影響を可能な限り避ける

本剤と食事、他剤服用のタイミング例（1 日 1 回）



乳製品とは：牛乳を加工してつくられる製品

例) 牛乳、クリーム、バター、チーズ、ヨーグルト、アイスクリーム類、乳飲料（コーヒーマル、ミルクティー等）等

制酸剤とは：以下の多価陽イオンを含有する制酸剤

水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム等

多価陽イオンを含む製剤とは：以下を含有する製剤

水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム、酸化マグネシウム、アスパラギン酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、乾燥硫酸鉄、ポラプレジンク等

ため、一般的な食事については、臨床試験の用法と同様に食事の前後 2 時間を避けて空腹時に服用することとし、また、文献報告⁷⁾に基づき、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本剤を服用する際には、本剤の服用前 4 時間、服用後 2 時間の間隔を設けることにした。

本剤の薬物動態に及ぼす食事、制酸剤、乳製品及び多価陽イオン含有製剤等の影響に関しては、「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響」及び「VIII-7. 相互作用」の項を参照すること。

- 7.3 本剤の投与量は患者の血小板数や症状に応じて調節する。また、本剤の投与により肝機能障害や骨髄細胞の異常があらわれるおそれがあることから、本剤の投与中は定期的に血液検査、肝機能検査等を行うこと。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行うこと。検査頻度は、血小板数が安定する（血小板数 50,000/ μ L 以上が少なくとも 4 週間）までは毎週、安定した後は毎月実施することが望ましい。

7.3.1 慢性 ITP 治療の基本方針は血小板数を正常に戻すのではなく、出血症状の改善、重篤な出血の予防が目標とされている。本剤の投与量は治療上必要な最小限の用量を使用すること。

7.3.2 本剤の効果により血小板数の増加が認められるまでに、通常 1～2 週間かかる。したがって、効果の確認のために 2 週間は同一用量を維持すること。

ただし、血小板減少を伴う慢性肝疾患患者*や肝障害のある慢性 ITP 患者での検討から、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可能性が示唆されており、肝障害のある慢性 ITP 患者では、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し、その上で用量調節を検討する必要がある。

*血小板減少を伴う慢性肝疾患患者は本邦では適応外である。

7.3.3～7.3.7

国内第Ⅲ相臨床試験の用量調節基準に基づき、本剤の用量調節の目安を示した。治療の際の血小板数は 50,000/ μ L～200,000/ μ L 程度となるよう用量調節し、血小板数が 50,000/ μ L～200,000/ μ L となった場合には、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。

- 7.4 本剤の 1 日最大投与量である 50mg を 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みられない場合には、本剤が有効でないもしくは慢性 ITP 以外の他の疾患の可能性があるため、投与の中止を考慮すること。

- 7.5 国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験（E1201 試験及び E1202 試験）並びに国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201 試験）に基づき、血小板数に応じて投与量を通常 25mg/日（ATG で未治療の 6 歳以上 12 歳未満の小児は 12.5mg/日）ずつ、2 週間間隔で用量を調節することとした。また、肝機能検査の実施について、慢性 ITP と同様に注意喚起が必要であると考え設定した。

- 7.6 ATG で未治療の患者に投与する場合

7.6.1 一般的な注意として設定した。

7.6.2～7.6.4

E1202 試験及び G2201 試験の血小板数による投与量の基準や血液学的反応率の評価時期等に基づき設定した。

- 7.7 既存治療で効果不十分な患者に投与する場合

7.7.1～7.7.4

E1201 試験及び海外臨床試験（154 試験）の血小板数による投与量の基準や血液学的反応率の評価時期に基づき設定した。

- 7.8 国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験（E1201 試験及び E1202 試験）で設定した、造血回復が認められた患者における本剤の漸減基準に基づき設定した。

V-5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病

試験 区分	試験 番号	対象：例数	試験 デザイン	目的	投与	資料 区分
国内 第Ⅰ相	TRA104603	健康成人：16 例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 用量漸増 4 期クロスオーバー	安全性 薬物動態 薬力学	本剤 30、50、75、100mg、 プラセボ、空腹時単回経口 投与	◎
	TRA105580	健康成人：42 例	単盲検 プラセボ対照 ランダム化 用量漸増 並行群間	安全性 薬物動態 薬力学	本剤 25、50、75mg、プラ セボ、空腹時単回及び 1 日 1 回 10 日間反復経口投与	◎
海外 第Ⅰ相	SB- 497115/002	パート 1 健康成人：73 例	単盲検 プラセボ対照 ランダム化 用量漸増 並行群間	安全性 薬物動態 薬力学 薬物相互作用	本 剤 5、10、20、30、50、 75mg 、プラセボ、単回及 び 1 日 1 回 10 日間反復経 口投与	◎
		パート 2 健康成人：24 例	非盲検		本 剤 75mg 、1 日 1 回 7 日 間反復経口投与（ミダゾラ ム、カフェイン、オメプラ ゾール、フルルビプロフェ ン併用）	
	SB- 497115/005	健康成人：18 例	非盲検 ランダム化 3 期クロスオーバー	食事の影響 相対的バイ オアベイラ ビリティ	本剤 50mg 、空腹時 / 食後 単回経口投与	◎
	TRA104631	健康成人：26 例	非盲検 ランダム化 5 期クロスオーバー	食事の影響 制酸剤との 相互作用	本剤 75mg 、空腹時 / 低脂 肪食後 / 制酸剤併用 / 高脂肪 食後 / 高脂肪食摂取 1 時間 前単回経口投与	◎
	TRA102860	パート 1 健康成人：33 例	二重盲検 プラセボ対照 ランダム化 用量漸増 並行群間	薬物動態 薬力学	本剤 100、150、200mg、プ ラセボ、1 日 1 回 5 日間反 復経口投与	◎
		パート 2 健康成人：87 例	二重盲検 プラセボ及びモキシ フロキサシン対照 ランダム化 4 期クロスオーバー	QTc への影 響	本剤 50、150mg、プラセボ、 1 日 1 回 5 日間反復経口投与 モキシフロキサシン 400mg 単回投与	
海外 第Ⅱ相	TRA100773A	既治療の慢性 ITP 患 者：118 例 プラセボ群：29 例 本剤 30mg 群：30 例 本剤 50mg 群：30 例 本剤 75mg 群：29 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性 薬物動態	本剤 30、50、75mg/日、プ ラセボ	○
	TRA108057/ REPEAT	既治療の慢性 ITP 患 者：66 例	非盲検 非対照	有効性 安全性	本剤 50mg/日（調整幅 50 ～ 75mg/日）	○

国内 第Ⅱ/Ⅲ 相	TRA108109	既治療の慢性 ITP 患者：23 例 プラセボ群：8 例 本剤群：15 例	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照	有効性 安全性	本剤 12.5mg/日、プラセボ (調整幅 12.5 ～ 25mg/日)	◎
		既治療の慢性 ITP 患者：23 例	非盲検 非対照	有効性 安全性 薬物動態	本剤 12.5mg/日 (調整幅 12.5 ～ 50mg/日)	
国内 第Ⅲ相	TRA111433	既治療の慢性 ITP 患者：19 例	非盲検 非対照	有効性 安全性	本剤の開始用量は先行の TRA108109 試験での最終投与量 (調整幅 12.5 ～ 50mg/日)	◎
海外 第Ⅲ相	TRA102537/ RAISE	既治療の慢性 ITP 患者：197 例 プラセボ群：62 例 本剤群：135 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性	本剤 50mg/日、プラセボ (調整幅 25 ～ 75mg/日)	◎
	TRA100773B	既治療の慢性 ITP 患者：114 例 プラセボ群：38 例 本剤群：76 例	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	有効性 安全性 薬物動態	本剤 50mg/日、プラセボ (調整幅 50 ～ 75mg/日)	○
	TRA105325/ EXTEND	既治療の慢性 ITP 患者：207 例	非盲検 非対照	有効性 安全性	本剤 50mg/日 (調整幅 25 ～ 75mg/日)	○

◎：評価資料、○：参考資料

2) 再生不良性貧血

試験 区分	試験 番号	対象：例数	試験 デザイン	目的	投与	資料 区分
海外 第Ⅰ相	583	健康成人：39 例	単施設、非盲検、 ランダム化、 3 期クロスオーバー	薬物動態 安全性	本剤 50mg (CsA との併用)	◎
海外 第Ⅰ/Ⅱ 相	150	未治療の重症 AA 患者 (2 歳以上)：62 例	単施設、非盲検、 非ランダム化、単群	有効性 安全性 薬物動態	本剤 150mg/日 (調整幅 25 ～ 150mg/日) (ウマ ATG/ CsA との併用) 年齢・人種によって調整	○
海外 第Ⅱ相	133	治療抵抗性の重症 AA 患者 (2 歳以上)：28 例	単施設、非盲検、 非ランダム化、単群	有効性 安全性	本剤 150mg/日 年齢・人種によって調整	○
	154	治療抵抗性の重症 AA 患者 (12 歳以上)：43 例	単施設、非盲検、 非ランダム化、単群	有効性 安全性	本剤 50mg/日 (調整幅 50 ～ 150mg/日) 人種によって調整	○
国内 第Ⅱ/Ⅲ 相	E1201	難治性*の中等症以上の AA 患者 (18 歳以上)：21 例	多施設、非盲検、 非ランダム化、単群	有効性 安全性 薬物動態	本剤 25mg/日 (調整幅 25 ～ 100mg/日)	◎
	E1202	未治療の中等症以上の AA 患者 (18 歳以上)：10 例	多施設、非盲検、 非ランダム化、単群	有効性 安全性 薬物動態	本剤 75mg/日 (調整幅 12.5 ～ 75mg/日) (ウサギ ATG/ CsA との併用)	◎
国際 共同 第Ⅱ相	G2201	未治療の重症 AA 患者 (6 歳以上、東アジア人)：36 例 (うち日本人小児 5 例)	多施設、非盲検、 非ランダム化、単群	有効性 安全性 薬物動態	12 歳以上：本剤 75 mg/日 (調整幅 25 ～ 75mg/日) 6 ～ 11 歳：本剤 37.5mg/日 (調整幅 12.5 ～ 37.5mg/日) (ウサギ ATG/CsA との併用)	◎

◎：評価資料、○：参考資料

* ATG に治療抵抗性もしくは再発又は ATG 治療が受けられない

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与試験（国内第Ⅰ相臨床試験：TRA104603 試験）^{8,9)}

日本人健康成人男性 16 例に、本剤 30、50、75 及び 100mg を単回経口投与した。重篤な有害事象は認められなかった。16 例中 5 例から計 6 件の有害事象が報告された。このうちプラセボ投与後に中等度の急性咽頭炎により治験を中止した 1 例を除き、発現した有害事象はいずれも軽度であり、無処置で回復した。本剤の投与量と有害事象の発現状況に明確な相関は認められず、100mg までの単回投与後で安全性及び良好な忍容性が確認された。

2) 単回及び反復投与試験（国内第Ⅰ相臨床試験：TRA105580 試験）^{8,9)}

日本人健康成人男性 42 例（本剤群 30 例、プラセボ群 12 例）を対象に本剤（25、50 又は 75mg）の単回及び 10 日間の反復経口投与を実施した。重篤な有害事象及び有害事象による治験中止例は認められなかった。42 例中 6 例、計 6 件の有害事象は、いずれも本剤群で認められたが、すべて軽度であり、無処置で回復した。本剤の投与量と有害事象の発現状況に明確な相関は認められず、安全性及び良好な忍容性が確認された。

3) QTc 評価試験（海外第Ⅰ相臨床試験：TRA102860 試験、外国人のデータ）¹⁰⁾

外国人健康成人 87 例を対象として、本剤 50mg 及び 150mg を 1 日 1 回 5 日間投与した時の QT 間隔への影響を評価するために、4 期の二重盲検、プラセボ及び陽性対照（モキシフロキサシン）、ランダム化クロスオーバー試験を実施した。本剤は、いずれの用量でも QTcF 間隔に影響しなかった。QTcF のベースライン値を差し引いた後の本剤とプラセボの差の平均値（ddQTcF）の 90%信頼区間の上限値は、50mg 及び 150mg 1 日 1 回投与群とも、すべての測定時点で 10msec を下回っていた。モキシフロキサシン 400mg 投与時の ddQTcF の 90%信頼区間の下限値は、複数の時点で 5msec を上回った。

注）本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び 1 歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5mg 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、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。

(3) 用量反応探索試験

1) 日本人健康成人を対象とした単回投与試験

「V-5. (2) 1) 単回投与試験」の項を参照すること。

2) 再生不良性貧血患者を対象とした海外臨床試験

①未治療の重症 AA 患者を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験（150 試験、外国人のデータ）（NIH における医師主導試験）¹¹⁾

目的：2 歳以上の未治療の重症 AA 患者を対象に、本剤とウマ ATG/CsA を併用投与したときの有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	単施設、非盲検、非ランダム化、単群、医師主導、第Ⅰ/Ⅱ相試験
実施国	米国（NIH）
対象	未治療の重症 AA 患者
症例数	92 例（コホート 1：30 例、コホート 2：31 例、コホート 3：31 例）

主な選択基準		・骨髄細胞密度が 30%未満（リンパ球を除く） ・次の 3 つの基準のうち少なくとも 2 つを満たす ・好中球数 500/μL 未満 ・血小板数 20,000/μL 未満 ・網赤血球数 60,000/μL 未満 ・2 歳以上で体重が 12kg 超																	
主な除外基準		・Fanconi 貧血と診断された患者 ・登録前 12 週間以内に染色体検査でクローン性疾患が確認された患者 ・ATG、アレムツズマブ、又は高用量のシクロホスファミドのいずれかによる免疫抑制療法の前治療歴を有する患者																	
試験方法		・本試験は 3 つのコホートからなり、コホート 1 では本剤を 14 日から 6 ヶ月まで投与、コホート 2 では本剤を 14 日から 3 ヶ月まで投与、コホート 3 では本剤を 1 日から 6 ヶ月間投与した。 【本剤の投与】 ・本剤の初回投与量は 150mg/ 日とし、血小板数に応じて用量を調節した。また、初回投与量は患者の年齢及び人種によって調節した。 ・コホート 1 及び 2 では、ウマ ATG/CsA の投与初日の 14 日後から、コホート 3 ではウマ ATG/CsA の投与初日から本剤を経口投与した。 <table><tr><th colspan="2">年齢及び人種</th><th>1 日用量</th></tr><tr><td rowspan="3">非アジア人</td><td>12 歳以上</td><td>150mg</td></tr><tr><td>6 ～ 11 歳</td><td>75mg</td></tr><tr><td>2 ～ 5 歳</td><td>2.5mg/kg</td></tr><tr><td rowspan="3">東アジア人、東南アジア人</td><td>12 歳以上</td><td>75mg</td></tr><tr><td>6 ～ 11 歳</td><td>37.5mg</td></tr><tr><td>2 ～ 5 歳</td><td>1.25mg/kg</td></tr></table> 【ウマ ATG/CsA の投与】 ・ウマ ATG の投与量は 40mg/kg/ 日とし、4 日間連続投与を行った。 ・CsA の投与量は 6mg/kg/ 日（12 歳未満の小児は 12mg/kg/ 日）とし、全コホートにおいて少なくとも 6 ヶ月間連続投与した。	年齢及び人種		1 日用量	非アジア人	12 歳以上	150mg	6 ～ 11 歳	75mg	2 ～ 5 歳	2.5mg/kg	東アジア人、東南アジア人	12 歳以上	75mg	6 ～ 11 歳	37.5mg	2 ～ 5 歳	1.25mg/kg
年齢及び人種		1 日用量																	
非アジア人	12 歳以上	150mg																	
	6 ～ 11 歳	75mg																	
	2 ～ 5 歳	2.5mg/kg																	
東アジア人、東南アジア人	12 歳以上	75mg																	
	6 ～ 11 歳	37.5mg																	
	2 ～ 5 歳	1.25mg/kg																	
投与（観察）期間		・コホート 1 及び 3：6 ヶ月 ・コホート 2：3 ヶ月																	
主要評価項目		・治療 6 ヶ月時点の CR 率 <table><tr><td></td><td>奏効率の定義</td></tr><tr><td>CR</td><td>以下の 3 つの基準に合致した状態が、治療 3 ヶ月及び 6 ヶ月の評価時に 1 週間以上連続して持続した場合と定義 好中球数 > 1,000/μL、血小板数 > 100,000/μL、ヘモグロビン値 > 10g/dL</td></tr><tr><td>PR</td><td>重症 AA の汎血球減少の標準的な基準（Camitta の基準¹²⁾）に合致しなくなった場合、もしくは CR 基準に合致しない場合</td></tr></table> ・治療開始後 6 ヶ月までの安全性		奏効率の定義	CR	以下の 3 つの基準に合致した状態が、治療 3 ヶ月及び 6 ヶ月の評価時に 1 週間以上連続して持続した場合と定義 好中球数 > 1,000/μL、血小板数 > 100,000/μL、ヘモグロビン値 > 10g/dL	PR	重症 AA の汎血球減少の標準的な基準（Camitta の基準 ¹²⁾ ）に合致しなくなった場合、もしくは CR 基準に合致しない場合											
	奏効率の定義																		
CR	以下の 3 つの基準に合致した状態が、治療 3 ヶ月及び 6 ヶ月の評価時に 1 週間以上連続して持続した場合と定義 好中球数 > 1,000/μL、血小板数 > 100,000/μL、ヘモグロビン値 > 10g/dL																		
PR	重症 AA の汎血球減少の標準的な基準（Camitta の基準 ¹²⁾ ）に合致しなくなった場合、もしくは CR 基準に合致しない場合																		
主な副次評価項目		6 ヶ月時点の血液学的反応率 [PR 率、奏効率 (CR 率 + PR 率)]、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) への移行、クローン進化 [クローン性染色体異常又は骨髄異形成症候群 (MDS) / 急性骨髄性白血病 (AML) への移行]																	
結果	有効性	【主要評価項目】 ・治療 6 ヶ月時点の CR 率はコホート 1 で 33% (95% CI : 15 ～ 31)、コホート 2 で 26% (95% CI : 9 ～ 42)、コホート 3 で 58% (95% CI : 40 ～ 76) であり、本剤を Day 1 から開始したコホート 3 で最も高かった。全コホートにおける CR 率は 39% (95% CI : 29 ～ 49) であった。 【主な副次評価項目】 ・治療 6 ヶ月時点の PR 率は、コホート 1 で 47%、コホート 2 で 61%、コホート 3 で 35% で、各コホートの奏効率は、それぞれ 80% (95% CI : 65 ～ 95)、87% (95% CI : 75 ～ 100)、94% (95% CI : 84 ～ 103) であった。 ・最重症例（好中球数 200/μL 未満）における反応例 26 例において、好中球数が 500/μL 超に増加するまでの期間の中央値は 48 日 [四分位範囲 (IQR) : 35 ～ 54] であった。また、反応例において、血小板輸血及び赤血球輸血非依存となるまでの期間の中央値は、それぞれ 32 日 (IQR : 12 ～ 38) 及び 39 日 (IQR : 10 ～ 73) であった。治療後に 92 例中 79 例 (86%) で細胞密度が改善した。また、治療後に細胞密度、CD34⁺ 細胞数及び造血前駆細胞の頻度が顕著に増加した。																	
	安全性	・本剤と関連のある Grade 3 以上の肝機能検査値異常が 17 例 (18%) に発現した。そう痒を伴う抱合型ビリルビン血症を認めた 1 例では本剤と CsA が一時的に減量され、ATG 投与中又は治療開始 2 週間以内の血清病の発現中に肝酵素値の一過性の上昇を認めた 7 例では本剤の投与が一時的に中止された。 ・重篤な有害事象として Grade 2 及び 3 の皮膚発疹が 2 例に発現し、治療 4 週及び 6 週時点で本剤の投与が中止された。いずれも本剤と関連ありと判断された。 ・1 例が治療中（治療 3 ヶ月後）に胸腺腫によると考えられる腫瘍随伴性辺縁系脳炎のため死亡した。その他、2 例が治療終了後に施行された同種幹細胞移植後に死亡した。																	

結果	安全性	・クローン進化は2年時点で7例に認められた。7例中5例では7番染色体異常が検出され、うち3例は骨髄異形成変化を伴った。複雑核型 (t(3;3)(q21;q26), -7) を認めた1例はAMLに進展した。また、染色体異常を認めた時期は5例が治療3～6ヵ月時点、2例は治療30ヵ月時点であった。長期の観察期間中に2例がPNHに移行した。
----	-----	---

注) 本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び1歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして **75mg** を1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして **37.5mg** 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、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。

②治療抵抗性の重症AA患者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（154試験、外国人のデータ）（NIHにおける医師主導試験）^{13, 14)}

目的：ATG/CsAに治療抵抗性の12歳以上の重症AA患者に対して、本剤の有効性及び安全性を評価する。

試験デザイン	単施設、非盲検、非ランダム化、単群、医師主導、第Ⅱ相試験	
実施国	米国（NIH）	
対象	治療抵抗性の重症AA患者	
症例数	43例	
主な選択基準	・ウマ又はウサギATG/CsA治療に抵抗性 ・血小板数が30,000/μL以下 ・重症AA患者（12歳以上）	
主な除外基準	・Fanconi貧血と診断された患者 ・以下の検査基準に合致した患者 AST又はALT>基準値上限の5倍 ビリルビン>2.0 クレアチニン>2.5 ・過去6ヵ月以内にウマ又はウサギATG又はアテムツズマブが投与された患者は除外し、CsA及び顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）は試験期間中の併用を許容した	
試験方法	・本剤50mg〔東アジア人（日本人、中国人、台湾人及び韓国人）は25mg〕を初回投与量として1日1回経口投与し、血小板数に応じて2週間ごとに25mgずつ最大1日150mg（東アジア人は最大75mg）まで増量した。 ・投与12週又は16週時の主要評価時に効果が認められた患者は、投与を継続できることとした。主要評価時に効果が認められない患者、又は忍容できない毒性が認められた患者は本剤の投与を中止した。	
主要評価項目	・投与12週又は16週時点における血液学的反応率（以下のいずれかの基準に合致した患者の割合）	
	判定項目	効果判定基準
	血小板	ベースラインから20,000/ μ L以上の増加、又は輸血非依存下で血小板数が安定した状態で8週間以上持続
	ヘモグロビン	1.5g/dL以上の増加（ベースラインでヘモグロビン値が9g/dL未満の場合）、又は投与前8週間に比べ輸血量が4単位以上減少した状態が8週間以上持続
主な副次評価項目	好中球	ベースラインから100%以上の増加（好中球数が500/ μ L未満の場合）、又は500/ μ Lを超えて増加
	・最良効果時点及び最終評価時点の血液学的反応 ・効果持続期間及び本剤投与中止後の効果の持続 ・輸血非依存となった患者の割合 ・輸血非依存期間の最長期間 ・骨髄細胞密度及び造血回復（骨髄の再構築を評価するため）	

結果	有効性 (データ カット オフ日: 2014 年 5 月)	【主要評価項目】 ・投与 12 週又は 16 週時に血液学的反応が得られた患者は 17 例 (40%; 95% CI: 25 ~ 56) であった。反応例 (17 例) の 24% (4 例) に複数系統の血球の改善が認められた。系統別では、血小板系が改善した患者が多く (65%)、好中球系及び赤血球系の改善はそれぞれ 47%、18%であった。 【主な副次評価項目】 ・主要評価時点で血液学的反応が認められた 17 例中 14 例が Extension パートに移行し、データカットオフ時点で 10 例が投与継続中であり、反応も持続していた。 ・Extension パートに移行した 14 例中 7 例では、本剤の投与継続により改善した血球系統が増加した (5 例:1 系統から 2 系統又は 3 系統への血球改善、2 例:2 系統から 3 系統への血球改善)。最良効果時点では、3 系統の血球改善が 5 例 (29%)、2 系統の血球改善が 4 例 (24%) に認められた。最終評価時点の血球改善効果は、最良効果時点の結果と同様であった。 ・評価可能であった 15 例の効果持続期間の中央値 (範囲) は 12 (3.0 ~ 54.8) ヶ月であった。 ・ベースライン時点で 39 例 (91%) が血小板輸血依存、37 例 (86%) が赤血球輸血依存であったが、本剤投与開始後、39 例中 23 例が血小板輸血非依存、37 例中 10 例が赤血球輸血非依存となった。 ・データカットオフ時点で 5 例に 3 系統の造血改善を認め、本剤を漸減中止した。いずれも追加治療を要することなく、本剤中止後も効果が持続した [観察期間の中央値 (範囲): 20.6 (5.7 ~ 22.5) ヶ月]。その他、複数系統に改善を認めた 2 例が本剤の投与を中止したが、データカットオフ時点で効果は持続していた。 ・ベースライン時点で、反応例の多く (88%) は低形成髄であった。Extension パート期間中に 6 例が本剤投与開始の約 2 年後 [中央値 (範囲): 548.5 (274 ~ 812) 日] に正形成髄となり、他の 6 例でも骨髓細胞密度のベースラインからの改善が認められた。5 例では骨髓細胞密度に変化は認められなかった。本剤の漸減中止後、正形成髄への改善を認めた 2 例が徐々に低形成となったが、いずれも 3 系統の造血改善は持続していた。 ・反応例の多く (9 例) は、ベースライン時点では 3 系統とも低形成、又は造血能がほとんどない状態であった。本剤の投与開始から中央値 (範囲) で 635 (85 ~ 824) 日後の骨髓検査で、7 例に 3 系統の造血回復が認められ、骨髓系、赤血球系及び巨核球系細胞の産生が示されたが、その後の骨髓検査において 1 例で複数系統の造血能の低下が報告された。
	安全性 (データ カット オフ日: 2014 年 5 月)	・ほぼすべての患者 (93%) に有害事象が発現し、副作用は 30 例 (70%) に発現した。悪心、頭痛及び下痢の発現率が最も高く、全体の 20%以上に発現した。 ・6 例 (14%) の死亡が報告されたが、いずれも本剤は関連なしと判断された。 ・重篤な有害事象は 14 例 (33%) に発現し、発熱性好中球減少症 (6 例、14%) の発現率が最も高く、次いで敗血症及びウイルス感染であった。 ・5 例 (12%) が有害事象により投与を中止した [白内障 (疑い)、腹部不快感、急性 B 型肝炎、ウイルス感染、敗血症 (各 1 例)]。 ・肝機能検査値異常の既往又はベースライン時にトランスアミナーゼ上昇を認めた患者において、トランスアミナーゼの上昇が認められた。直接ビリルビン上昇を伴うトランスアミナーゼの上昇は認められなかった。 ・本剤の投与開始後、新たに 8 例 (19%) に染色体異常が出現した。8 例中 5 例では 7 番染色体の異常が検出され、いずれの患者も主要評価時点で効果が認められず、同時点の染色体検査において異常が確認された。また、他の非反応例 (1 例) において、主要評価時点でトリソミー 8 が出現した。反応例 (2 例) においても投与開始 9 ヶ月が経過した後に 13 番染色体欠失が出現した。染色体異常が出現した 8 例中 3 例は MDS と診断された。 ・投与期間中に血栓塞栓事象が発現した患者はいなかった。

注) 本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び 1 歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5mg 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、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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1) 再生不良性貧血患者を対象とした非対照試験 (3 種のオープン試験)

① ATG で未治療の AA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1202 試験)¹⁵⁾

目的: 中等症以上の ATG で未治療の AA 患者を対象として、ATG/CsA 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン		多施設共同、非盲検、非ランダム化、単群、第Ⅱ/Ⅲ相試験												
実施国		日本												
対象		未治療の AA 患者（中等症以上）												
症例数		10 例												
主な選択基準		・ 中等症以上の AA と診断された日本人 AA 患者[厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血の診断基準（平成 22 年度改訂）に従う] ・ ウサギ ATG/CsA による治療が必要であると判断された患者												
主な除外基準		・ 先天性 AA（Fanconi 貧血、先天性角化不全症等）の患者 ・ ヒト白血球抗原（HLA）一致同胞ドナーがいる患者、又は過去に造血幹細胞移植を受けた患者。ただし、造血幹細胞移植の適応とならない患者、又は造血幹細胞移植を希望しない患者は組入れ可とした。 ・ 過去にウサギ ATG、ウマ ATG 及び抗リンパ球グロブリン（ALG）をベースとした治療を受けた患者、又は AA の治療を目的とした副腎皮質ステロイドの大量投与を受けた患者 ・ ウサギ ATG 治療開始日の 6 ヶ月以内に CsA の投与を受けた患者 ・ 染色体異常がある患者〔検出は、7 番染色体異常は蛍光 <i>in situ</i> ハイブリダイゼーション（FISH）法、それ以外は G バンド分染法で実施〕。ただし、ヒト染色体に関する国際命名規約（ISCN）で規定されている異常クローンの定義に適合していない場合は染色体異常なしとの判断で組入れ可とした。 ・ PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者（フローサイトメトリー法で実施）												
試験方法		・ ウサギ ATG/CsA 治療開始を 1 日目として、15 日目（± 3 日）に本剤 75mg/ 日（本試験における最大用量）の投与を開始し、血小板数に応じて 2 週間ごとに 25mg/ 日ずつ減量する（最低用量は 12.5mg/ 日）。 ・ 治療開始 6 ヶ月時点（26 週）で効果判定を行い「No Response（NR）」と判断された場合には本剤の投与を中止する。NR 以外であった患者は、必要な場合は Extension パートに移行し、その後も本剤を継続投与できることとした。 ・ ウサギ ATG 及び CsA の用法及び用量は各添付文書に従うこととした。 ・ ウサギ ATG は 5 日間、CsA は少なくとも 26 週まで投与することとし、投与継続が必要であると判断された場合は、26 週以降の投与継続も可能とした。												
主要評価項目		・ 治療 6 ヶ月（26 週）時点の奏効率:CR 基準又は PR 基準に合致した患者の割合（CR 率 +PR 率）とした。 <table><tr><td></td><td>重症 / 最重症</td><td>中等症 / やや重症</td></tr><tr><td>CR</td><td colspan="2">ヘモグロビン値≧ 12g/dL（女性）／ 13g/dL（男性）、かつ好中球数≧ 1,500/μL、かつ血小板数≧ 150,000/μL</td></tr><tr><td>PR</td><td>輸血（血小板及び赤血球）非依存、かつ重症の基準ではない</td><td>輸血非依存〔ベースライン時に輸血（血小板、赤血球）依存の場合〕又は少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化又はベースライン値に比べてヘモグロビン値> 3g/dL 上昇（ベースライン値< 6g/dL の場合）、又は好中球数> 500/μL 上昇（ベースライン値< 500/μL の場合）、又は血小板数> 20,000/μL 上昇（ベースライン値< 20,000/μL の場合）</td></tr><tr><td>NR</td><td>悪化又は重症／再重症のまま</td><td>悪化／上記の基準を満たさない</td></tr></table>		重症 / 最重症	中等症 / やや重症	CR	ヘモグロビン値≧ 12g/dL（女性）／ 13g/dL（男性）、かつ好中球数≧ 1,500/μL、かつ血小板数≧ 150,000/μL		PR	輸血（血小板及び赤血球）非依存、かつ重症の基準ではない	輸血非依存〔ベースライン時に輸血（血小板、赤血球）依存の場合〕又は少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化又はベースライン値に比べてヘモグロビン値> 3g/dL 上昇（ベースライン値< 6g/dL の場合）、又は好中球数> 500/μL 上昇（ベースライン値< 500/μL の場合）、又は血小板数> 20,000/μL 上昇（ベースライン値< 20,000/μL の場合）	NR	悪化又は重症／再重症のまま	悪化／上記の基準を満たさない
	重症 / 最重症	中等症 / やや重症												
CR	ヘモグロビン値≧ 12g/dL（女性）／ 13g/dL（男性）、かつ好中球数≧ 1,500/μL、かつ血小板数≧ 150,000/μL													
PR	輸血（血小板及び赤血球）非依存、かつ重症の基準ではない	輸血非依存〔ベースライン時に輸血（血小板、赤血球）依存の場合〕又は少なくとも 1 系統の血球がベースライン値の 2 倍又は正常化又はベースライン値に比べてヘモグロビン値> 3g/dL 上昇（ベースライン値< 6g/dL の場合）、又は好中球数> 500/μL 上昇（ベースライン値< 500/μL の場合）、又は血小板数> 20,000/μL 上昇（ベースライン値< 20,000/μL の場合）												
NR	悪化又は重症／再重症のまま	悪化／上記の基準を満たさない												
主な副次評価項目		・ 治療 3 ヶ月（14 週）時点の奏効率 ・ 治療 3 ヶ月（14 週）及び 6 ヶ月（26 週）時点の CR 率及び PR 率 ・ 効果発現までの期間及び持続期間 ・ 輸血量が減少又は輸血非依存となった患者の割合												
結果	有効性 （データ カット オフ日： 2017 年 1 月）	【主要評価項目】 ・ 治療 26 週時点では奏効率（95% CI）は 70.0%（34.8～93.3）であった。効果はいずれの患者も PR であった。 【主な副次評価項目】 （26 週解析） ・ 治療 14 週時点では 10 例中 2 例が奏効し、奏効率（95% CI）は 20.0%（2.5～55.6）であった。効果はいずれも PR であった。治療 26 週時に奏効した 7 例では、治療 14 週時までに好中球数及び網赤血球数の改善を認めた。 ・ ATG 投与後、奏効が得られるまでの期間の中央値（範囲）は 3.75（2.5～4.8）ヵ月であった。												

結 果	有効性 (データ カット オフ日： 2017 年 1 月)	(52 週解析) ・ 治療 52 週時点の奏効率は 60.0% (95% CI : 26.2 ~ 87.8) であった。治療 26 週時点で PR が得られた 7 例中 6 例は、Extension パート移行後に血小板の増加又は 3 血球系統の持続的な改善により (治験実施計画書の用量調節基準) 本剤を休薬したが (治療 52 週時点でも休薬中)、PR が持続した。他の 1 例は Extension パート移行後に再発を認め治療 52 週以前に治療を中止した。 ・ 52 週解析のデータカットオフまでに少なくとも 1 回 PR 又は CR の基準を満たした患者 (7 例) における効果持続期間の中央値 (範囲) は 8.31 (6.0 ~ 9.5) ヲ月であった。また、治療 52 週までに再発が認められた患者は 1 例のみであった。 ・ ベースライン時に血小板輸血依存であった 8 例中 5 例 (62.5%) が治療 52 週までに少なくとも 1 回輸血非依存となり、うち 4 例は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。ベースライン時に赤血球輸血依存であった 6 例中 4 例 (66.7%) が治療 52 週までに少なくとも 1 回輸血非依存となり、うち 3 例は治療 52 週時点でも輸血非依存状態が持続していた。
	安全性 (データ カット オフ日： 2017 年 1 月)	・ 52 週解析における有害事象は全患者 (100%、10/10 例) に発現し、治療期間中で最も多く認められた有害事象は悪心 (6 例、60.0%) であり、次いで頭痛 (5 例、50.0%)、便秘、浮腫、発熱、腎機能障害、嘔吐 (各 4 例、40.0%) の順に発現率が高かった。治療期間中に認められた有害事象は Grade 1 又は 2 が多かった。Grade 3 以上の有害事象は 8 例報告され、52 週までの治療期間中に 2 例以上で認められた Grade 3 以上の有害事象はなかった。 ・ 26 週解析と同様、肝胆道系事象、血栓塞栓事象、腎関連事象、出血性事象の発現は少なく、血液悪性腫瘍、眼に関連する事象、投与終了後の血小板減少症は認められなかった。 ・ 治療 26 週以降に染色体異常が 1 例に報告されたが、有害事象とは判断されなかった。 ・ 52 週解析の最後の被験者のデータカットオフまでに死亡は認められなかった。 ・ 治療期間中に重篤な有害事象は 2 例 (20.0%) に発現した (Grade 3 の発熱性好中球減少症及び Grade 3 の腎結石症の各々 1 例)。 ・ 副作用は 5 例 (50.0%) に発現し、筋肉痛 (3 例、30.0%) の発現率が最も高く、次いで血中ビリルビン増加及び悪心 (各 2 例、20.0%) の順であった。

②既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験 (E1201 試験) ¹⁶⁾

目的：ATG に治療抵抗性もしくは再発又は ATG 治療が受けられない血小板数 30,000/ μ L 未満の中等症以上の日本人 AA 患者を対象として、本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、単群、第Ⅱ/Ⅲ相試験
実施国	日本
対象	既存治療で効果不十分 (ATG に治療抵抗性もしくは再発又は ATG 治療が受けられない) な AA 患者 (中等症以上)
症例数	21 例
主な選択基準	・ 中等症以上の AA と診断され、かつ血小板数 30,000/μL 未満の患者 [厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「特発性造血障害に関する調査研究班」による再生不良性貧血の診断基準 (平成 22 年度改訂) に従う] ・ ATG に治療抵抗性もしくは再発又は ATG 治療が受けられない患者 － ATG 再投与が適切と判断される患者は組入れ不可とした － ヒト白血球抗原 (HLA) 一致同胞ドナーがいる患者は組入れ不可。ただし骨髓移植後に再発した患者、骨髓移植の適応とならない患者、又は骨髓移植を希望しない患者は組入れ可とした
主な除外基準	・ 過去 12 ヲ月以内に ATG 治療を受けた患者 ・ CsA 又は蛋白同化ステロイド (ダナゾールを除く) を一定用量で継続している患者は、スクリーニング時点で血球数が安定しており、血球数の改善傾向 (治験担当医師判断に基づく) を認めない場合には組入れ可とした。 ・ 先天性 AA (Fanconi 貧血、先天性角化不全症等) の患者 ・ PNH 顆粒球クローンサイズが 50%以上の患者 (フローサイトメトリー法で実施) ・ 染色体異常がある患者 (7 番染色体異常は FISH 法、それ以外は G バンド分染法を実施)
試験方法	・ 本剤の初回投与量は 25mg/日とし、血小板数に応じて最大 100mg/日まで、2 週間ごとに 25mg ずつ増量した。 ・ 投与 3 ヲ月 (13 週) 時点で血液学的反応が認められた場合又は血球数に改善傾向が認められた場合には本剤を継続投与した。 ・ 投与 6 ヲ月 (26 週) 時点で血液学的反応が認められた患者は Extension パートに移行し、本剤を継続投与できることとした。

主要評価項目		・投与 6 ヶ月（26 週）時点の血液学的反応率（以下のいずれかの基準に合致した患者の割合） <table><tr><td>判定項目</td><td>効果判定基準</td></tr><tr><td>血小板</td><td>ベースラインから 20,000/μL 以上の増加、又は 8 週間血小板輸血が不要</td></tr><tr><td>ヘモグロビン</td><td>（ベースラインでヘモグロビン値が 9g/dL 未満で赤血球輸血を実施していない場合）1.5g/dL 以上の増加 （ベースラインで赤血球輸血を実施している場合）投与前 8 週間に比べ投与後 8 週間に赤血球輸血量が 4 単位（1 単位 = 血液 200mL に由来）以上減少</td></tr><tr><td>好中球</td><td>ベースラインから 500/μL 以上の増加、又は（好中球数が 500/μL 未満なら）100% 以上の増加</td></tr></table>	判定項目	効果判定基準	血小板	ベースラインから 20,000/μL 以上の増加、又は 8 週間血小板輸血が不要	ヘモグロビン	（ベースラインでヘモグロビン値が 9g/dL 未満で赤血球輸血を実施していない場合）1.5g/dL 以上の増加 （ベースラインで赤血球輸血を実施している場合）投与前 8 週間に比べ投与後 8 週間に赤血球輸血量が 4 単位（1 単位 = 血液 200mL に由来）以上減少	好中球	ベースラインから 500/μL 以上の増加、又は（好中球数が 500/μL 未満なら）100% 以上の増加
判定項目	効果判定基準									
血小板	ベースラインから 20,000/μL 以上の増加、又は 8 週間血小板輸血が不要									
ヘモグロビン	（ベースラインでヘモグロビン値が 9g/dL 未満で赤血球輸血を実施していない場合）1.5g/dL 以上の増加 （ベースラインで赤血球輸血を実施している場合）投与前 8 週間に比べ投与後 8 週間に赤血球輸血量が 4 単位（1 単位 = 血液 200mL に由来）以上減少									
好中球	ベースラインから 500/μL 以上の増加、又は（好中球数が 500/μL 未満なら）100% 以上の増加									
主な副次評価項目		・投与 13 週時点、52 週時点及び最終評価時点の血液学的反応率 ・効果発現までの期間及び効果持続期間 ・輸血量が減少又は輸血非依存となった患者の割合 ・輸血非依存期間の最長期間								
結果	有効性 （データ カット オフ日： 2016 年 3 月）	【主要評価項目】 ・投与 26 週時点において血液学的反応が得られた患者は 10 例で、血液学的反応率は 47.6%（95% CI：25.7 ～ 70.2）であった。反応例の内訳は、3 系統の血球の改善が 1 例、2 系統の改善が 5 例、1 系統の改善が 4 例であった。系統別では、赤血球系が改善した患者が多く（10 例）、血小板系及び好中球系が改善した患者は 4 例及び 3 例であった。 【主な副次評価項目】 ・投与 13 週時点の血液学的反応率は 61.9%（13 例）、投与 52 週時点で 42.9%（9 例）であった。 ・Extension パートに移行して投与継続した 10 例中 6 例では、最良評価時点で血球改善効果のさらなる改善（4 例：2 系統から 3 系統への改善、2 例：1 系統から 2 系統への改善）が認められた。最終評価時点では、12 例（57.1%、95% CI：34.0 ～ 78.2）で血液学的反応が認められた。反応例の内訳は、3 系統の改善が 4 例、2 系統の改善が 4 例、1 系統の改善が 4 例であった。 ・Kaplan-Meier 法を用いて推定した効果発現までの期間は 1.84 ヶ月（95% CI：1.12 ～ 2.10）であった。 ・効果持続期間の中央値は、投与 13 週時に血液学的反応を認めた 13 例で 9.00 ヶ月、投与 26 週時に血液学的反応を認めた 10 例で 9.12 ヶ月であった。 ・ベースライン時点で 6 例（28.6%）が血小板輸血依存、19 例（90.5%）が赤血球輸血依存であった。本剤の投与開始後、6 例中 5 例（83.3%）で血小板輸血量が減少し、うち 4 例が輸血非依存となった。また、19 例中 14 例（73.7%）で赤血球輸血量が減少し、うち 9 例が輸血非依存となった。 ・データカットオフ時点で、血小板輸血及び赤血球輸血非依存期間の最長期間の中央値（範囲）は、それぞれ 68（7 ～ 327）日、41（7 ～ 368）日であった。								
	安全性 （データ カット オフ日： 2016 年 3 月）	・有害事象は全患者（100%、21/21 例）に発現し、鼻咽頭炎（8 例、38.1%）、肝機能異常及び蕁麻疹（各 3 例、14.3%）の発現率が高く、全体の 10% 以上に発現した。Grade 1 又は 2 の有害事象が多く、Grade 3 以上の有害事象を発現した被験者は 8 例（38.1%）であった。 ・投与期間中に重篤な有害事象が 4 例（19.0%）に発現した。 ・肝胆道系事象、腎関連事象、出血性事象、眼事象、染色体異常の発現は少なく、血栓塞栓事象、治療後の血小板減少症及び血液悪性腫瘍の発現は認められなかった。 ・本剤投与開始後、新たに 3 例に染色体異常が検出されたが、予後不良の 7 番染色体異常は検出されなかった。 ・副作用が 12 例（57.1%）に発現した。2 例以上に発現した副作用は、血中 ALP 増加、血中ビリルビン増加、肝機能異常、高ビリルビン血症及び発疹（各 2 例、9.5%）であった。								

③国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201 試験、外国人のデータを含む）¹⁷⁾

目的：6 歳以上の免疫抑制療法で未治療の東アジア人重症 AA 患者を対象として、ATG/CsA 併用下における本剤の有効性及び安全性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非ランダム化、単群、第Ⅱ相試験
実施国	日本、中国、韓国、台湾
対象	免疫抑制療法で未治療の 6 歳以上の重症 AA 患者
症例数	36 例（日本人小児 5 例を含む）
主な選択基準	- 同意取得時点で 6 歳以上の東アジア系の患者 - 以下の基準をいずれも満たす重症 AA 患者 - 骨髄細胞密度が 25% 未満、又は骨髄細胞密度が 25% ~ 50% かつ残存造血細胞が 30% 未満 - 末梢血で以下の基準のうち 2 つ以上を満たす汎血球減少症 - 好中球数 500/μL 未満、血小板数 20,000/μL 未満、網赤血球数 20,000/μL 未満 - 造血幹細胞移植が治療選択肢として適切ではない又は選択できない患者（試験実施国の診療基準又はガイドラインに基づく判断）、又は造血幹細胞移植を拒否した患者

主な除外基準	・ATG/ALG による免疫抑制療法、アレムツズマブ、大量シクロホスファミド (45mg/kg/日以上)、CsA (過去 6 ヶ月以内)、又は TPO-R 作動薬による前治療歴を有する患者 ・以下の既往歴及び／又は合併症を有する患者 －基礎疾患として先天性／遺伝性の骨髄不全症候群又は AA (Fanconi 貧血、先天性角化異常症、先天性無巨核球性血小板減少症、Shwachman-Diamond 症候群等) を有する －症候性の PNH を有する、及び／又は多形核好中球又は赤血球の PNH クローンが 50% を超える －MDS を有する －過去 30 日以内に核型分析又は FISH で細胞遺伝学的異常が検出された (適格性の判定には 10 個以上の分裂中期像を用いた評価可能な核型分析を必須とする) －基礎疾患として他の原発性免疫不全症が判明している、又は疑われる －悪性腫瘍の合併があり、その治療から完全に回復していない、又は無病期間が 5 年に満たない ・AST 又は ALT の値が基準値上限の 3 倍を超える患者 ・クレアチニン値が基準値上限の 2.5 倍以上の患者 ・過去 6 ヶ月以内に血栓閉塞症の既往を有する、及び／又は抗リン脂質抗体症候群の既往又は合併を有する患者 ・NYHA 分類で Grade II/III/IV (小児の場合、Modified ross heart failure classification for Children の Grade II/III/IV) のうっ血性心不全、血栓症のリスクを伴う不整脈 (心房細動等)、肺高血圧症、又はコントロール不良の高血圧症 (180/100mmHg 超) を有する患者。ただし、NYHA 分類の Grade II のうっ血性心不全が AA に起因する場合は登録を許容した。						
試験方法	・治療開始日より本剤、ウサギ ATG 及び CsA を併用投与した。本剤は、初回投与量として 75mg/日 (12 歳以上) 又は 37.5mg/日 (6 歳以上 12 歳未満) 1 日 1 回より投与を開始し、初回投与量を超えない範囲で、血小板数に応じて 2 週間ごとに 25mg/日 (6 歳以上 12 歳未満の患者では 12.5mg/日) ずつ調節した。 ・26 週時点で効果判定を行い、奏効と判定された患者は継続投与パートに移行し、52 週まで本剤の投与を継続した。 ・ウサギ ATG は 2.5 ～ 3.5mg/kg を 1 日 1 回、CsA は 1 日量 3 ～ 6mg/kg を 1 日 2 回に分けて投与し、治療中の CsA トラフ値が 150 ～ 250μg/L になるよう調節した。 ・ウサギ ATG は 5 日間のみ、CsA は少なくとも 26 週まで投与することとし、26 週時点の評価で奏効と判定された患者には忍容性が良好であれば CsA は 2 年まで投与 (試験担当医師の判断で維持又は漸減) を継続することを推奨した。						
主要評価項目	・治療 26 週時点の CR 率 <table border="1" data-bbox="331 1070 1447 1234"> <tr> <th colspan="2">奏効 (CR 又は PR) の定義</th></tr> <tr> <td>CR *</td><td>以下の 3 項目をすべて満たす場合 好中球数 > 1,000/μL、血小板数 > 100,000/μL、ヘモグロビン > 10g/dL</td></tr> <tr> <td>PR *</td><td>重症 AA の基準は満たさない (好中球数 $\geq$ 500/μL、血小板数 $\geq$ 20,000/μL、網赤血球数 $\geq$ 20,000/μL のうち 2 項目以上を満たす) が、CR の基準を満たさない場合</td></tr> </table> * : 13 週時及び 26 週時では、血球数測定を 1 ～ 3 週間の間隔を空けて連続で 2 回実施して効果判定を確定させた。また、以下に示す期間内に体外から投与された成長因子又は輸血による血球数の改善は、血液学的奏効とみなさなかった。 ・血小板輸血：血小板数の評価前 7 日間 ・赤血球輸血：ヘモグロビンの評価前 14 日間 ・G-CSF：血液学的奏効の評価前 21 日間	奏効 (CR 又は PR) の定義		CR *	以下の 3 項目をすべて満たす場合 好中球数 > 1,000/ μ L、血小板数 > 100,000/ μ L、ヘモグロビン > 10g/dL	PR *	重症 AA の基準は満たさない (好中球数 $\geq$ 500/ μ L、血小板数 $\geq$ 20,000/ μ L、網赤血球数 $\geq$ 20,000/ μ L のうち 2 項目以上を満たす) が、CR の基準を満たさない場合
奏効 (CR 又は PR) の定義							
CR *	以下の 3 項目をすべて満たす場合 好中球数 > 1,000/ μ L、血小板数 > 100,000/ μ L、ヘモグロビン > 10g/dL						
PR *	重症 AA の基準は満たさない (好中球数 $\geq$ 500/ μ L、血小板数 $\geq$ 20,000/ μ L、網赤血球数 $\geq$ 20,000/ μ L のうち 2 項目以上を満たす) が、CR の基準を満たさない場合						
主な副次評価項目	・13 週時点、52 週時点の CR 率 ・13 週時点、26 週時点、52 週時点の奏効率 ・奏効期間 ・輸血量が減少した患者の割合 ・輸血非依存となった患者の割合 ・輸血非依存の最長持続期間 ・血球数の推移 (血小板数、ヘモグロビン値、好中球数、及び網赤血球数)						
結果	【主要評価項目】 ・26 週時点で 36 例中 6 例 (16.7%) に CR が認められ、CR 率 (95% CI) は 16.7% (6.4～32.8) であった。 【主な副次評価項目】 ・13 週時点及び 52 週時点では、それぞれ 36 例中 2 例及び 25 例中 8 例で CR が認められ、CR 率はそれぞれ 5.6%及び 32.0% であった。 ・13 週時点、26 週時点及び 52 週時点では、それぞれ 36 例中 24 例、36 例中 28 例、及び 25 例中 15 例で奏効が認められ、奏効率はそれぞれ 66.7%、77.8% 及び 60.0% であった。 ・試験期間中のいずれかの時点で奏効が認められた患者は 31 例で、データカットオフ時点で 31 例中 20 例は奏効を維持しており、奏効期間の中央値は未達であった。 ・ベースライン時に血小板輸血依存であった 34 例中 30 例 (88.2%) が、26 週時点での輸血量がベースラインと比べて 50% 以上減少した。また、34 例中 29 例 (85.3%) が試験期間中のいずれかの時点で血小板輸血非依存となった。 ・ベースライン時に赤血球輸血依存であった 29 例中 17 例 (58.6%) が、26 週時点での輸血量がベースラインと比べて 50% 以上減少した。また、29 例中 23 例 (79.3%) が試験期間中のいずれかの時点で赤血球輸血非依存となった。						

	有効性 (データ カット オフ日： 2022 年 6 月)	・輸血非依存の最長持続期間の中央値は、血小板輸血が 271.5 日、赤血球輸血は 237.0 日であった。 ・試験開始後に、ベースラインと比較して血小板数、ヘモグロビン値、好中球数、及び網赤血球数のいずれも改善傾向を示した。なお、血球数の推移は、輸血及び G-CSF の影響がない状態で評価した。 ・26 週時点の CR 率及び奏効率を年齢別に評価した結果、6 歳以上 12 歳未満 (4 例)、12 歳以上 18 歳未満 (4 例)、18 歳以上 65 歳未満 (26 例)、65 歳以上 (2 例) でそれぞれ 25.0% 及び 100%、25.0% 及び 50.0%、15.4% 及び 80.8%、0% 及び 50.0% であった。 (日本人小児集団) ・13 週時点で CR が認められた患者はおらず、52 週時点では 4 例中 2 例で CR が認められ、CR 率は 50.0% であった。 ・13 週時点、26 週時点及び 52 週時点では、それぞれ 5 例中 4 例、5 例中 4 例、及び 4 例中 3 例で奏効が認められ、奏効率 (95% CI) はそれぞれ 80.0% (28.4 ~ 99.5)、80.0% (28.4 ~ 99.5) 及び 75.0% (19.4 ~ 99.4) であった。 ・26 週時点で 5 例中 1 例 (20.0%) に CR が認められ、CR 率 (95% CI) は 20.0% (0.5 ~ 71.6) であった。 ・26 週時点で奏効が認められた 4 例のうちデータカットオフ時点で 52 週の評価が完了していた 3 例では、52 週時点で血液学的奏効の改善又は持続が認められた。 ・ベースライン時に血小板輸血依存であった 4 例中 3 例 (75.0%) が、26 週時点での輸血量がベースラインと比べて 50% 以上減少した。また、4 例中 3 例 (75.0%) が試験期間中に少なくとも 1 回は輸血非依存となった。 ・試験開始後に、ベースラインと比較して血小板数、ヘモグロビン値、好中球数、及び網赤血球数のいずれも改善傾向を示した。なお、血球数の推移は、輸血及び G-CSF の影響がない状態で評価した。
結果	安全性 (データ カット オフ日： 2022 年 6 月)	・有害事象は全患者 (100%、36/36 例) に発現し、主な有害事象 (発現割合 30% 以上) は低カリウム血症 18 例 (50.0%)、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 14 例 (38.9%)、血中ブドウ糖増加及び高尿酸血症各 13 例 (36.1%)、発熱 12 例 (33.3%)、高ビリルビン血症 11 例 (30.6%) であった。Grade 3 以上の有害事象は 24 例 (66.7%) 報告された。 ・重篤な有害事象は 13 例 (36.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、敗血症及び高尿酸血症各 3 例 (8.3%)、低カリウム血症 2 例 (5.6%) であった。 ・投与中止に至った有害事象は 2 例 (5.6%) に認められ、薬物性肝障害及び肝機能異常が各 1 例 (いずれも Grade 4) であった。 ・死亡は 1 例 (敗血症) に認められ、治験担当医師により本剤との関連なしと判断された。 ・臨床的に注目すべき有害事象として評価した事象のうち、肝機能障害が 29 例 (80.6%)、急性腎障害が 13 例 (36.1%) に認められた。細胞遺伝学的異常/クローン進化は on treatment 期間 (試験治療の投与開始日から本剤の最終投与日の 30 日後まで) 終了後に 1 例に認められた。血栓塞栓症及び出血は認められなかった。 ・副作用は 30 例 (83.3%) に発現し、主な副作用 (発現割合 10% 以上) は、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高ビリルビン血症各 11 例 (30.6%)、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 7 例 (19.4%)、血中ビリルビン増加 6 例 (16.7%)、高尿酸血症及び肝機能異常各 4 例 (11.1%) であった。 ・Grade 3 以上の副作用は 15 例 (41.7%) 報告され、3 例以上で認められた Grade 3 以上の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (5 例、13.9%) であった。 (日本人小児集団) ・有害事象は全患者 (100%、5/5 例) に発現した。最も多くみられた有害事象は口内炎 4 例 (80.0%) で、次いで発熱性好中球減少症、便秘、嘔吐、発熱、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び高血圧各 3 例 (60.0%) であった。Grade 3 以上の有害事象は 3 例報告され、2 例以上に認められた Grade 3 の有害事象は、発熱性好中球減少症 3 例 (60.0%) 及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例 (40.0%) であった。 ・重篤な有害事象は 2 例 (40.0%) に認められた。内訳は敗血症及び帯状疱疹が各 1 例で、帯状疱疹は本剤との関連ありと判断された。 ・投与中止に至った有害事象、及び死亡は報告されなかった。 ・臨床的に注目すべき有害事象として、肝機能障害及び急性腎障害が各 4 例 (80.0%) に認められた。細胞遺伝学的異常/クローン進化は on treatment 期間終了後に 1 例 (20.0%) に認められた。血栓塞栓症及び出血は認められなかった。 ・2 例以上に認められた本剤の副作用はアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 2 例 (40.0%) であった。Grade 3 以上の副作用は 3 例報告され、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、リパーゼ増加及び帯状疱疹が各 1 例 (20.0%) であった。

2) 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国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験 (TRA108109 試験)^{18, 19)}

試験デザイン	二重盲検期：多施設共同、プラセボ対照、二重盲検、ランダム化、並行群間比較試験 非盲検期：多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	既治療の成人慢性 ITP 患者

症例数	23 例（本剤群 15 例、プラセボ群 8 例）																																														
主な登録基準	・ベースラインの血小板数が 30,000/μL 未満であり、かつ 1 つ以上の ITP 療法による治療歴がある患者 ・ITP 治療薬を併用している患者については、ステロイド及びアザチオプリンの場合は固定用量を 4 週間以上、シクロスポリン A、ミコフェノール酸モフェチル及びダナゾールの場合は固定用量を 3 ヶ月間以上服用している患者																																														
主な除外基準	・慢性 ITP 疾患以外の重度の身体症状を有する患者 ・1 年以内に動脈及び静脈血栓によると推定される疾患が認められた患者 ・ITP 以外の血液疾患の可能性が疑われる患者 ・血小板凝集能異常の可能性のある患者 ・周期性血小板減少症の可能性が疑われる患者 ・悪性腫瘍に罹患している患者又は悪性腫瘍の既往のある患者 ・他の治験に参加し、その治験薬の最終服薬日から 1 ヶ月以上経過していない患者																																														
試験方法	二重盲検期は本剤（又はプラセボ）を 7 週間投与した。なお、二重盲検期 6 週目までのデータを固定し、7 週目に開鍵した。開鍵後、二重盲検期が本剤群の場合には更に 19 週間、プラセボ群の場合には、本剤を 26 週間投与した。 治験期間は同意取得時から後観察期終了時又は中止時までとし、前観察期が 3 ～ 4 週間、二重盲検期が 7 週間、非盲検期が本剤群 19 週間、プラセボ群 26 週間、及び後観察期が 26 週間（TRA111433 試験に移行する場合は 4 週間）の構成とした。最長の治験期間は本剤群で 56 週間、プラセボ群で 63 週間であった。 (1) 二重盲検期（7 週間） 二重盲検下で、本剤又はプラセボ錠を 1 日 1 回空腹時（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）に経口投与した。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。投与量は、以下の基準で調整した。 ・0 ～ 2 週：本剤 12.5mg 錠 1 錠又はプラセボ錠 1 錠 ・3 週時：表 1. 二重盲検期での投与量の判定基準に従って投与量を調整 ・3 ～ 7 週：調整後の用量を 1 日 1 回投与 表 1. 二重盲検期での投与量の判定基準 <table> <tr> <th rowspan="2">0 ～ 2 週</th><th colspan="2">3 週時の判定基準</th></tr> <tr> <th>血小板数</th><th>1 日投与量</th></tr> <tr> <td rowspan="3">12.5mg 錠又は プラセボ錠</td><td>< 100,000/μL</td><td>25mg に増量 [(12.5mg 錠又はプラセボ錠) を 2 錠]</td></tr> <tr> <td>100,000 ～ ≤ 400,000/μL</td><td>12.5mg 錠又はプラセボ錠を継続投与</td></tr> <tr> <td>> 400,000/μL</td><td>投与中止</td></tr> </table> (2) 非盲検期（治療期 26 週間） 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、二重盲検期が本剤群の場合には 19 週間、プラセボ群の場合には 26 週間、1 日 1 回空腹時（投与前後 2 時間は食事摂取を禁止）に経口投与した。用量は表 2. あるいは表 3. 非盲検期での投与量の判定基準に従い、血小板数に応じて 12.5、25 又は 50mg に調節した。 表 2. 非盲検期での投与量の判定基準（二重盲検期が本剤群の場合） <table> <tr> <th colspan="2">7 週時（7 週時以降）</th><th rowspan="2">判定後 1 日投与量</th></tr> <tr> <th>判定基準（血小板数）</th><th>1 日投与量</th></tr> <tr> <td rowspan="3">< 50,000/μL</td><td>12.5mg</td><td>25mg に増量</td></tr> <tr> <td>25mg</td><td>50mg に増量</td></tr> <tr> <td>50mg</td><td>50mg を継続投与</td></tr> <tr> <td rowspan="3">50,000 ～ ≤ 200,000/μL</td><td>12.5mg</td><td>12.5mg を継続投与</td></tr> <tr> <td>25mg</td><td>25mg を継続投与</td></tr> <tr> <td>50mg</td><td>50mg を継続投与</td></tr> <tr> <td rowspan="3">200,000 ～ ≤ 400,000/μL</td><td>12.5mg</td><td>血小板数が ≤ 150,000/μL になるまで休薬。その後、12.5mg で投与再開</td></tr> <tr> <td>25mg</td><td>12.5mg に減量</td></tr> <tr> <td>50mg</td><td>25mg に減量</td></tr> <tr> <td rowspan="3">> 400,000/μL 少なくとも 7 日間かつ血小板数が ≤ 150,000/μL になるまで休薬</td><td>12.5mg</td><td>休薬後、12.5mg で投与再開</td></tr> <tr> <td>25mg</td><td>休薬後、12.5mg に減量して投与再開</td></tr> <tr> <td>50mg</td><td>休薬後、25mg に減量して投与再開</td></tr> </table>		0 ～ 2 週	3 週時の判定基準		血小板数	1 日投与量	12.5mg 錠又は プラセボ錠	< 100,000/ μ L	25mg に増量 [(12.5mg 錠又はプラセボ錠) を 2 錠]	100,000 ～ ≤ 400,000/ μ L	12.5mg 錠又はプラセボ錠を継続投与	> 400,000/ μ L	投与中止	7 週時（7 週時以降）		判定後 1 日投与量	判定基準（血小板数）	1 日投与量	< 50,000/ μ L	12.5mg	25mg に増量	25mg	50mg に増量	50mg	50mg を継続投与	50,000 ～ ≤ 200,000/ μ L	12.5mg	12.5mg を継続投与	25mg	25mg を継続投与	50mg	50mg を継続投与	200,000 ～ ≤ 400,000/ μ L	12.5mg	血小板数が ≤ 150,000/ μ L になるまで休薬。その後、12.5mg で投与再開	25mg	12.5mg に減量	50mg	25mg に減量	> 400,000/ μ L 少なくとも 7 日間かつ血小板数が ≤ 150,000/ μ L になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg で投与再開	25mg	休薬後、12.5mg に減量して投与再開	50mg	休薬後、25mg に減量して投与再開
0 ～ 2 週	3 週時の判定基準																																														
	血小板数	1 日投与量																																													
12.5mg 錠又は プラセボ錠	< 100,000/ μ L	25mg に増量 [(12.5mg 錠又はプラセボ錠) を 2 錠]																																													
	100,000 ～ ≤ 400,000/ μ L	12.5mg 錠又はプラセボ錠を継続投与																																													
	> 400,000/ μ L	投与中止																																													
7 週時（7 週時以降）		判定後 1 日投与量																																													
判定基準（血小板数）	1 日投与量																																														
< 50,000/ μ L	12.5mg	25mg に増量																																													
	25mg	50mg に増量																																													
	50mg	50mg を継続投与																																													
50,000 ～ ≤ 200,000/ μ L	12.5mg	12.5mg を継続投与																																													
	25mg	25mg を継続投与																																													
	50mg	50mg を継続投与																																													
200,000 ～ ≤ 400,000/ μ L	12.5mg	血小板数が ≤ 150,000/ μ L になるまで休薬。その後、12.5mg で投与再開																																													
	25mg	12.5mg に減量																																													
	50mg	25mg に減量																																													
> 400,000/ μ L 少なくとも 7 日間かつ血小板数が ≤ 150,000/ μ L になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg で投与再開																																													
	25mg	休薬後、12.5mg に減量して投与再開																																													
	50mg	休薬後、25mg に減量して投与再開																																													

試験方法	表 3. 非盲検期での投与量の判定基準（二重盲検期がプラセボ群の場合）						
	7 週時		10 週時		13 週時 (13 週時以降)		
	判定基準 (血小板数)	判定後 1 日 投与量	判定基準 (血小板数)	判定後 1 日 投与量	判定基準 (血小板数)	1 日 投与量	判定後 1 日投与量
	< 50,000/ μ L	12.5mg	< 50,000/ μ L	25mg	< 50,000/ μ L	12.5mg	25mg に増量
						25mg	50mg に増量
						50mg	50mg を継続投与
	$\geq$ 50,000/ μ L	投与 中止	50,000 ~ $\leq$ 400,000/ μ L	12.5mg	50,000 ~ $\leq$ 200,000/ μ L	12.5mg	12.5mg を継続投与
						25mg	25mg を継続投与
						50mg	50mg を継続 投与
	—	—	50,000 ~ $\leq$ 400,000/ μ L	12.5mg	200,000 ~ $\leq$ 400,000/ μ L	12.5mg	血 小 板 数 が $\leq$ 150,000/ μ L になる まで休薬。その後、 12.5mg で投与再開
						25mg	12.5mg に減量
						50mg	25mg に減量
			> 400,000/ μ L	投与 中止	> 400,000/ μ L 少なくとも 7 日間 かつ血小板数が $\leq$ 150,000/ μ L になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mg で 投与再開
						25mg	休薬後、12.5mg に 減量して投与再開
						50mg	休薬後、25mg に減 量して投与再開
試験期間中の ITP 治療薬の併用については、ベースラインの併用 ITP 治療薬の用法及び用量の変更、及び ITP 治療薬の新たな併用を、本剤群では二重盲検期終了時まで、プラセボ群では非盲検期移行後の本剤の 6 週間投与終了時まで禁止した。その後は併用規定を解除した。なお、試験期間中の緊急時の治療は可能とした。 なお、ベースラインの併用 ITP 治療薬の用法及び用量の変更にあたっては、患者の血小板数が連続 2 週間以上にわたり 100,000/ μ L 超であれば、併用 ITP 治療薬を減量するか、あるいは中止してよいこととした。							
主要評価項目	短期評価（二重盲検期 6 週目までのデータで評価）： 投与開始 6 週目の有効率（血小板数 50,000 ~ 400,000/ μ L の患者の割合）の本剤群とプラセボ群との比較 長期評価（二重盲検期及び非盲検期を通した本剤 26 週間投与時の評価）： 治療期（投与 6 週目以降）の 75%以上の評価時期での有効率						
主な副次評価項目	有効率の推移、血小板数中央値の推移、出血症状、併用 ITP 治療薬の減量又は中止の割合、救急治療を受けた割合（ITP 治療薬の新たな併用、併用 ITP 治療薬のベースラインからの増量、血小板輸血、摘脾）						
結果	(1) 主要評価 1) 短期評価（6 週間） 投与 6 週目の本剤群の有効率は 60.0%であり、プラセボ群の 0%に比べて高かった（本剤群 95% CI = [32.29, 83.66]、プラセボ群 95% CI = [0.00, 36.94]）。 2) 長期評価（26 週間） 投与 6、10、14、18、22 及び 26 週目の 6 つの評価時期のうち、75%以上（5 つ以上）の評価時期で有効となった被験者の割合は 43.5%であった（95% CI = [23.19, 65.51]）。 (2) 副次評価 1) 短期評価（6 週間） 本剤群の血小板数の中央値は、投与 1 ~ 2 週目に 30,000/ μ L 付近に増加し、投与 4 ~ 6 週目は 50,000/ μ L を超えて推移した。一方、プラセボ群の血小板数の中央値は、治療期 6 週間を通して 30,000/ μ L を超えなかった。 本剤群で出血症状がみられた患者の割合は、治療期 6 週間を通してベースラインに比べて低下した。一方、プラセボ群では本剤群に比べて高い割合で推移した。						

結果

2) 長期評価 (26 週間)

血小板数の中央値は、投与 2 週目に 30,000/μL 付近に増加し、投与 5 ～ 26 週目まで 50,000/μL を超えて推移した。投与終了後の血小板数の中央値は、1 週目が 40,000/μL 付近で、2 週目に 16,500/μL となり、ベースライン付近 (17,000/μL) に低下した。

出血症状がみられた患者の割合は、本剤の治療期 26 週間を通してベースライン (48%) に比べて低下した。投与終了後 1 週目に出血症状がみられた患者の割合は 18% となり、投与終了後 2 ～ 4 週目は 57 ～ 65% で推移したが、本剤投与終了後に臨床的に問題となる出血症状はみられなかった。

本剤の治療期 26 週間にベースラインの併用 ITP 治療薬を減量した患者の割合は 36.8% (7/19 例) であった。併用 ITP 治療薬を中止した患者はなかった。減量した併用 ITP 治療薬は、すべて副腎皮質ステロイドであった。本剤投与期間 26 週間に併用 ITP 治療薬を減量した 7 例のうち、減量を維持し、かつ救済治療を受けなかった患者は 5 例であった。

本剤の治療期 26 週間に救済治療を受けた患者は 2 例 (9%) であった。1 例は本剤及び併用 ITP 治療薬 (副腎皮質ステロイド剤) 減量後の血小板減少に対し、併用 ITP 治療薬 (副腎皮質ステロイド剤) を増量し、ITP 治療薬 (IVIg) を新規に追加した。1 例は、併用 ITP 治療薬 (副腎皮質ステロイド剤) 減量後の血小板減少に対し、血小板輸血と併用 ITP 治療薬 (IVIg) を新規に追加した。

(3) 安全性

1) 短期評価 (6 週間)

副作用は、本剤群で ALT 増加が 2 例、AST 増加、血中 CPK 減少、頭痛、一過性脳虚血発作、悪心、疲労、高マグネシウム血症及び低リン酸血症が各 1 例に発現した。プラセボ群では、白内障が 1 例に発現した。

2) 長期評価 (26 週間)

副作用のうち、2 例以上に発現した事象は、ALT 増加、血小板数増加、低カリウム血症及び疲労 (各 2 例) であった。

表 4. 短期評価 (6 週間) 並びに長期評価 (26 週間) における副作用発現状況

	短期評価 (6 週間) n (%)		長期評価 (26 週間) n (%)
	プラセボ群 (n = 8)	本剤群 (n = 15)	本剤群 (n = 23)
副作用発現例数 (%)	1 (13)	6 (40)	11 (48)
ALT 増加	0	2 (13)	2 (9)
疲労	0	1 (7)	2 (9)
血小板数増加	0	0	2 (9)
低カリウム血症	0	0	2 (9)
AST 増加	0	1 (7)	1 (4)
血中 CPK 減少	0	1 (7)	1 (4)
高マグネシウム血症	0	1 (7)	1 (4)
低リン酸血症	0	1 (7)	1 (4)
頭痛	0	1 (7)	1 (4)
一過性脳虚血発作	0	1 (7)	1 (4)
悪心	0	1 (7)	1 (4)
血中ビリルビン増加	0	0	1 (4)
関節痛	0	0	1 (4)
接触性皮膚炎	0	0	1 (4)
白内障	1 (13)	0	0

②海外第Ⅲ相臨床試験 (TRA102537 試験 : RAISE 試験、外国人のデータ) ^{20, 21)}

試験デザイン	国際多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照試験
実施国	北米、南米、欧州、アフリカ、アジア及びニュージーランドの計 23 カ国
対象	既治療の成人慢性 ITP 患者
症例数	197 例 (本剤群 135 例、プラセボ群 62 例)
主な登録基準	・ベースラインの血小板数が 30,000/μL 未満であり、かつ 1 つ以上の ITP 療法による治療歴がある患者 ・ITP 治療薬を併用している患者については、ステロイド及びアザチオプリンの場合は固定用量を 4 週間以上、シクロスポリン A、ミコフェノール酸モフェチル及びダナゾールの場合は固定用量を 3 ヶ月間以上服用している患者

主な除外基準	・悪性腫瘍を合併している患者 ・細胞毒性作用を示す化学療法又は放射線療法による治療歴がある患者 ・血栓塞栓事象のリスクファクターが2つ以上存在し、動脈血栓又は静脈血栓の既往歴がある患者								
試験方法	開始用量は本剤 50mg 又は対応するプラセボの1日1回投与とした。 用量調節の基準： <table border="1"> <tr> <td>投与 22 日以降の 血小板数の増加が 50,000/μL 未満</td><td>増量（最大 75mg）</td></tr> <tr> <td>血小板数が 50,000 ～ 200,000/μL</td><td>用量を維持</td></tr> <tr> <td>血小板数が 200,000 ～ 400,000/μL</td><td>減量</td></tr> <tr> <td>血小板数が 400,000/μL を超える</td><td>血小板数が 150,000/μL 以下になるまで休薬。その後より低い用量で投与再開</td></tr> </table> 試験期間中の ITP 治療薬の併用については、ベースラインの併用 ITP 治療薬の用法及び用量の変更、及び ITP 治療薬の新たな併用を、本剤の 6 週間投与終了時まで禁止した。その後は併用規定を解除した。 なお、試験期間中の緊急時の治療は可能とした。 最初の 6 週間の試験薬投与が終了し、患者の血小板数が連続 2 週間以上にわたり 100,000/μL 超であれば、併用 ITP 治療薬を減量するか、あるいは中止してよいこととした。	投与 22 日以降の 血小板数の増加が 50,000/ μ L 未満	増量（最大 75mg）	血小板数が 50,000 ～ 200,000/ μ L	用量を維持	血小板数が 200,000 ～ 400,000/ μ L	減量	血小板数が 400,000/ μ L を超える	血小板数が 150,000/ μ L 以下になるまで休薬。その後より低い用量で投与再開
投与 22 日以降の 血小板数の増加が 50,000/ μ L 未満	増量（最大 75mg）								
血小板数が 50,000 ～ 200,000/ μ L	用量を維持								
血小板数が 200,000 ～ 400,000/ μ L	減量								
血小板数が 400,000/ μ L を超える	血小板数が 150,000/ μ L 以下になるまで休薬。その後より低い用量で投与再開								
主要評価項目	治療期 26 週間を通した血小板増加効果（血小板数 50,000 ～ 400,000/ μ L）のプラセボ群に対する本剤群のオッズ比								
主な副次評価項目	血小板数の中央値の推移、治療期 26 週間の 75%以上の評価時期で有効となった患者の割合、出血症状、併用 ITP 治療薬の減量又は中止、救済治療（ITP 治療薬の新たな併用、併用 ITP 治療薬のベースラインからの増量、血小板輸血、摘脾）、健康関連 QOL								
結果	(1) 主要評価 本剤群の治療期 26 週間を通した血小板増加効果は、プラセボ群に対するオッズ比が 8.2 と有意に高かった（99% CI = [3.59, 18.73]、有意水準両側 1%、$p < 0.001$、2 値データに対する繰り返し測定モデル [一般化推定方程式法を使用]）。 本剤群の有効率は、投与 1 週目に 37%まで上昇し、その後、治療期 26 週間の規定の評価時期は 37 ～ 56%で推移した。また、投与終了後 1 週目の有効率は 40%を超えていたが、投与終了後 2 週目に 22%となり、プラセボ群（18%）と同程度に低下した。一方、プラセボ群では試験期間を通して 7 ～ 19%で推移した。 (2) 副次評価 本剤群の血小板数の中央値は、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。投与終了後の血小板数の中央値は、1 週目が 38,000/μL で、2 週目に 21,000/μL となり、ベースライン付近（16,000/μL）に低下した。一方、プラセボ群の血小板の中央値は、試験期間中 30,000/μL を超えなかった。 治療期 26 週間の 75%以上の評価時期で有効となった患者の割合は、本剤群が 38%（51/135 例）、プラセボ群が 7%（4/62 例）であった。治療期 26 週間の 75%以上の評価時期で血小板増加効果（50,000 ～ 400,000/μL）が認められた患者について、本剤群のプラセボ群に対するオッズ比は 10.53 であり、本剤群の方が有意に高かった（95% CI = [3.48, 31.91]、有意水準両側 5%、$p < 0.001$、ロジスティック回帰モデル）。 本剤群では、治療期 26 週間を通して「何らかの出血（WHO Grade 1-4）」及び「臨床的に重大な出血（WHO Grade 2-4）」がみられた患者の割合は、投与 2 週目より、いずれもベースラインの約 50%に低下した。また、本剤群ではこれらの出血がみられるリスクはプラセボ群に比べて、それぞれ 76%及び 65%低く、その差は有意であった（オッズ比 = 0.24、95% CI = [0.16, 0.38]、有意水準両側 5%、$p < 0.001$、2 値データに対する繰り返し測定モデル [一般化推定方程式法を使用] 及びオッズ比 = 0.35、95% CI = [0.19, 0.64]、有意水準両側 5%、$p < 0.001$、2 値データに対する繰り返し測定モデル [一般化推定方程式法を使用]）。 治療期 26 週間にベースラインの併用 ITP 治療薬を減量又は中止した患者の割合は、本剤群が 59%（37/63 例）であり、プラセボ群の 32%（10/31 例）に比べて有意に高かった（オッズ比 = 3.10、95% CI = [1.24, 7.75]、有意水準両側 5%、$p = 0.016$、ロジスティック回帰モデル）。副腎皮質ステロイドの減量又は中止が最も多かった。また、治療期 26 週間に救済治療を受けた患者の割合は、本剤群が 18%（24/135 例）であり、プラセボ群の 40%（25/62 例）に比べて有意に低く、本剤群の救済治療を受けるリスクはプラセボ群に比べて 67%低かった（オッズ比 = 0.33、95% CI = [0.16, 0.64]、有意水準両側 5%、$p = 0.001$、ロジスティック回帰モデル）。 本剤群では SF-36v2 の複数のドメイン（日常役割機能一身体、活力、日常役割機能一精神、並びに精神的健康サマリースコア）及び FACT-Th6 スコアについて、プラセボ群に比較してベースラインからの有意な改善が認められた（$p < 0.05$）。本剤群では SF-36v2 の複数のドメイン（身体機能、日常役割機能一身体、活力、社会生活機能、日常役割機能一精神、身体的健康サマリー、精神的健康サマリー）及び FACT-Th6 スコアが 26 週時点でベースラインに比べて有意に改善した（$p < 0.05$ 及び $p < 0.001$）。プラセボ群では有意な改善はみられなかった。健康関連 QOL の改善は本剤による血小板数の増加並びに出血症状の改善と明らかに関連性が認められた（$p < 0.05$）。								

結果

(3) 安全性

治療期に発現した主な副作用（全体で2%以上で発現）を表5に示す。
発現頻度は、本剤群（36%）とプラセボ群（30%）ではほぼ同程度であった。もっとも多くみられた副作用は両群ともに頭痛であり、その発現頻度は本剤群（11%）とプラセボ群（8%）ではほぼ同程度であった。本剤群の3例以上で発現したが、プラセボ群では発現しなかった事象は、悪心、下痢、錯感覚、口内乾燥及び多汗症であった。その他の事象の発現頻度は両群で同程度であった。

表5. 治療期における主な副作用発現状況（全体で2%以上）

	プラセボ群 n = 61 n (%)	本剤群 n = 135 n (%)
副作用発現例数 (%)	18 (30)	48 (36)
頭痛	5 (8)	15 (11)
ALT 増加	2 (3)	6 (4)
悪心	0	6 (4)
白内障	3 (5)	4 (3)
下痢	0	4 (3)
AST 増加	2 (3)	3 (2)
便秘	1 (2)	3 (2)
錯感覚	0	3 (2)
口内乾燥	0	3 (2)
多汗症	0	3 (2)
鼻出血	1 (2)	2 (1)
疲労	1 (2)	2 (1)
筋肉痛	1 (2)	2 (1)
浮動性めまい	2 (3)	1 (< 1)

注）本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び1歳以上の小児には、エルトロノ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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び12歳以上の小児には、エルトロノボパグとして **75mg** を1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロノボパグとして **37.5mg** 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、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、エルトロノ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。

2) 安全性試験

1) 国内第Ⅲ相臨床試験（長期継続投与試験：TRA111433 試験）^{22, 23)}

試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験
対象	先行して実施した TRA108109 試験に組み入れられた既治療の成人慢性 ITP 患者
症例数	19 例
主な登録基準	本試験に先行する TRA108109 試験の規定の投与期間及び後観察期が完了した患者
主な除外基準	- 慢性 ITP 疾患以外の重度の身体症状を有する患者 1年以内に動脈及び静脈血栓によると推定される疾患が認められた患者 - ITP 以外の血液疾患の可能性が疑われる患者 - 血小板凝集能異常の可能性のある患者 - 周期性血小板減少症の可能性が疑われる患者 - 悪性腫瘍に罹患している患者又は悪性腫瘍の既往のある患者 - TRA108109 試験以外の他の治験に参加し、その治験薬の最終服薬日から1ヵ月以上経過していない患者

試験方法	本剤は1日1回空腹時（投与前後2時間は食事摂取を禁止）に、12.5、25、37.5又は50mgを経口投与することとした。開始用量は先行して実施した TRA108109 試験での最終の投与量とし、被験者ごとに設定した。投与期間は本剤の製造販売承認後上市までとした。本剤の投与開始以降は、血小板数に応じて「投与量の判定基準」に従い投与量の増減・休薬を行うこととした。ただし、「投与量の判定基準」による用量調整では血小板数をコントロールできないと考えられる場合、2用量を交互に投与する方法や投与頻度の変更などの方法にて投与を継続することを可とした。 投与量の判定基準 <table><tr><th>判定基準（血小板数）</th><th>1日投与量</th><th>判定後1日投与量</th></tr><tr><td rowspan="4">< 50,000/μL</td><td>12.5mg</td><td>25mgに増量</td></tr><tr><td>25mg</td><td>37.5mgに増量</td></tr><tr><td>37.5mg</td><td>50mgに増量</td></tr><tr><td>50mg</td><td>50mgを継続投与</td></tr><tr><td rowspan="4">50,000～≦200,000/μL</td><td>12.5mg</td><td>12.5mgを継続投与</td></tr><tr><td>25mg</td><td>25mgを継続投与</td></tr><tr><td>37.5mg</td><td>37.5mgを継続投与</td></tr><tr><td>50mg</td><td>50mgを継続投与</td></tr><tr><td rowspan="4">200,000～≦400,000/μL</td><td>12.5mg</td><td>12.5mgの隔日投与に減量</td></tr><tr><td>25mg</td><td>12.5mgに減量</td></tr><tr><td>37.5mg</td><td>25mgに減量</td></tr><tr><td>50mg</td><td>37.5mgに減量</td></tr><tr><td rowspan="4">> 400,000/μL 少なくとも7日間かつ 血小板数が≦150,000/μL になるまで休薬</td><td>12.5mg</td><td>休薬後、12.5mgの隔日投与に減量して投与再開</td></tr><tr><td>25mg</td><td>休薬後、12.5mgに減量して投与再開</td></tr><tr><td>37.5mg</td><td>休薬後、25mgに減量して投与再開</td></tr><tr><td>50mg</td><td>休薬後、37.5mgに減量して投与再開</td></tr></table>	判定基準（血小板数）	1日投与量	判定後1日投与量	< 50,000/μL	12.5mg	25mgに増量	25mg	37.5mgに増量	37.5mg	50mgに増量	50mg	50mgを継続投与	50,000～≦200,000/μL	12.5mg	12.5mgを継続投与	25mg	25mgを継続投与	37.5mg	37.5mgを継続投与	50mg	50mgを継続投与	200,000～≦400,000/μL	12.5mg	12.5mgの隔日投与に減量	25mg	12.5mgに減量	37.5mg	25mgに減量	50mg	37.5mgに減量	> 400,000/μL 少なくとも7日間かつ 血小板数が≦150,000/μL になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mgの隔日投与に減量して投与再開	25mg	休薬後、12.5mgに減量して投与再開	37.5mg	休薬後、25mgに減量して投与再開	50mg	休薬後、37.5mgに減量して投与再開
判定基準（血小板数）	1日投与量	判定後1日投与量																																						
< 50,000/μL	12.5mg	25mgに増量																																						
	25mg	37.5mgに増量																																						
	37.5mg	50mgに増量																																						
	50mg	50mgを継続投与																																						
50,000～≦200,000/μL	12.5mg	12.5mgを継続投与																																						
	25mg	25mgを継続投与																																						
	37.5mg	37.5mgを継続投与																																						
	50mg	50mgを継続投与																																						
200,000～≦400,000/μL	12.5mg	12.5mgの隔日投与に減量																																						
	25mg	12.5mgに減量																																						
	37.5mg	25mgに減量																																						
	50mg	37.5mgに減量																																						
> 400,000/μL 少なくとも7日間かつ 血小板数が≦150,000/μL になるまで休薬	12.5mg	休薬後、12.5mgの隔日投与に減量して投与再開																																						
	25mg	休薬後、12.5mgに減量して投与再開																																						
	37.5mg	休薬後、25mgに減量して投与再開																																						
	50mg	休薬後、37.5mgに減量して投与再開																																						
主要評価項目	安全性及び忍容性 有害事象（臨床検査異常値を含む）、バイタルサイン（血圧、脈拍及び体重）、12誘導心電図、眼科検査（有害事象に含まれる）、腎機能検査、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、凝固検査及び尿検査）、骨髓生検（事前に同意が得られた被験者のみ）																																							
主な副次評価項目	有効性 有効率（血小板数 50,000～400,000/μLの患者の割合）の推移、血小板数中央値の推移、出血症状、併用 ITP 治療薬の減量又は中止、救済治療（ITP 治療薬の新たな併用、併用 ITP 治療薬のベースラインからの増量、血小板輸血、摘脾）																																							
結果	(1) 主要評価－安全性及び忍容性 試験を完了した 20 例中、プロトコール違反 1 例を除く 19 例が国内長期継続試験に移行した。移行した 19 例中 5 例（26％）に副作用が報告された。治療期に発現した副作用は、白内障および胸痛が 19 例中各 2 例（11％）ならびに特発性血小板減少性紫斑病（ITP の悪化）、頭痛及び不眠症がそれぞれ 19 例中 1 例（5％）であった（最終報告時）。 表 6. 副作用発現状況 <table><tr><td>対象症例数</td><td>19 例</td></tr><tr><td>副作用発現症例数</td><td>5 例</td></tr><tr><td>副作用発現症例率</td><td>26％</td></tr></table> <table><tr><th>副作用名</th><th>発現例数（発現率）</th></tr><tr><td>白内障</td><td>2（11％）</td></tr><tr><td>胸痛</td><td>2（11％）</td></tr><tr><td>特発性血小板減少性紫斑病（ITP の悪化）</td><td>1（5％）</td></tr><tr><td>頭痛</td><td>1（5％）</td></tr><tr><td>不眠症</td><td>1（5％）</td></tr></table> (2) 副次的評価－有効性 血小板数が 50,000/μL 以上 400,000/μL 以下であった患者の割合は、ベースラインが 5.3％（1/19 例）であり、投与 1 週目に 21.1％（4/19 例）に増加し、投与 2 週目から 124 週目ではおおむね 40～80％の間で推移した。	対象症例数	19 例	副作用発現症例数	5 例	副作用発現症例率	26％	副作用名	発現例数（発現率）	白内障	2（11％）	胸痛	2（11％）	特発性血小板減少性紫斑病（ITP の悪化）	1（5％）	頭痛	1（5％）	不眠症	1（5％）																					
対象症例数	19 例																																							
副作用発現症例数	5 例																																							
副作用発現症例率	26％																																							
副作用名	発現例数（発現率）																																							
白内障	2（11％）																																							
胸痛	2（11％）																																							
特発性血小板減少性紫斑病（ITP の悪化）	1（5％）																																							
頭痛	1（5％）																																							
不眠症	1（5％）																																							

結果	血小板数中央値は、ベースライン時では 20,000/μL であったのが、投与 1 週目では 36,000/μL、投与 2 週目には 84,000/μL に増加した。投与 3 週目以降は、投与 120 週目が 21,000/μL、投与 131 週目が 9,000/μL であった以外は 32,000 ～ 185,500/μL の間で推移し、ほとんどの評価時期で 50,000/μL を超えていた。 出血症状がみられた患者はベースライン時では 63% (12/19 例) で、投与開始後、その割合はベースライン時に比べ低下した。 ベースラインで ITP 治療薬を併用していた患者 15 例のうち、併用 ITP 治療薬を減量又は中止した患者は 13 例 (87%) であった。これら 13 例中 10 例 (77%) は、1 種類以上の併用 ITP 治療薬を 4 週間以上にわたり減量又は中止し、かつ救済治療を受けなかった。また、救済治療を受けずに併用 ITP 治療薬を 1 種類以上中止した患者は 5 例 (38%) であり、救済治療を受けずに併用 ITP 治療薬の減量が維持された患者は 10 例 (77%) であった。減量が維持された期間は 10 例すべての患者で 9 ヶ月以上であり、そのうち、8 例 (62%) では 12 ヶ月以上、5 例 (38%) の患者では 24 ヶ月以上にわたり、救済治療を受けずに併用 ITP 治療薬の減量が維持された。 減量又は中止した併用 ITP 治療薬は 13 例中 12 例が副腎皮質ステロイドであり、そのうち 1 例では漢方薬、もう 1 例ではダナゾール (適応外薬) を更に中止した。その他の 1 例ではアスコルビン酸を中止した。 治療期に救済治療を受けた患者は 4 例 (21%) であり、その内訳は ITP 治療薬の新たな併用及び併用 ITP 治療薬のベースライン時からの増量が各 2 例 (11%) であった。 ITP 治療薬を新たに併用した患者のうち 1 例では、併用 ITP 治療薬 (副腎皮質ステロイド) の減量後に血小板数が減少し、その後は低値で推移していた。しかし、出血症状が認められたため、副腎皮質ステロイドが増量され、その後、ヒト免疫グロブリンが新たに追加された。なお、本患者では効果不十分により本剤投与を中止し、後観察期に新たに ITP 治療薬が追加され、最終的に脾臓が摘出された。 もう 1 例の患者では、本剤及び併用 ITP 治療薬 (副腎皮質ステロイド) の減量後に血小板数が減少し、出血症状が認められた。出血症状に対する処置として、トラネキサム酸及びカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムを新たに追加した。 併用 ITP 治療薬がベースライン時から増量された患者のうち 1 例では、当初、本剤による血小板数増加効果が認められたが減弱し、その後出血症状が認められ、副腎皮質ステロイドが増量された。最終的に本患者では効果不十分により本剤投与を中止した。 もう 1 例の患者では、重篤な月経過多のため、併用 ITP 治療薬 (副腎皮質ステロイド) が増量された。
----	---

2) 海外第Ⅲ相臨床試験 (TRA105325 試験: EXTEND 試験、外国人のデータ) ^{24, 25)}

試験デザイン	国際多施設共同、非対照、非盲検試験																		
実施国	北米、南米、欧州、アフリカ、オーストラリア及びアジアの計 22 カ国																		
対象	先行試験である TRA100773A、TRA100773B、TRA102537/RAISE 及び TRA108057/REPEAT 試験に組み入れられたことがある成人慢性 ITP 患者																		
症例数	207 例																		
主な登録基準	・本試験に先行する TRA100773A 試験、TRA100773B 試験、TRA102537/RAISE 試験又は TRA108057/REPEAT 試験に組み入れられ、当該試験の治療期と後観察期を完了した患者 ・以前の ITP 療法で有効であった又は過去 3 年以内に骨髓生検で ITP が確認されている患者 ・先行試験で、本剤との関連性がある重篤な有害事象又はその他の薬物不耐性が発現しなかった患者																		
試験方法	本剤 50mg の 1 日 1 回投与で治療を開始し、その後は患者の血小板数及び併用 ITP 治療薬の有無に応じて 25、50 又は 75mg で用量を調整した。 併用 ITP 治療薬がある場合には 4 つ、併用 ITP 治療薬がない場合には 3 つのステージで構成されている。																		
試験方法	(1) 併用 ITP 治療薬がある場合 <table border="1"> <thead> <tr> <th>ステージ</th><th>目標</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>血小板数が 100,000/μL 以上に増加するまで本剤の用量を調整</td></tr> <tr> <td>2</td><td>血小板数を 50,000/μL 以上に維持し、併用 ITP 治療薬を減量又は中止</td></tr> <tr> <td>3</td><td>血小板数を 50,000/μL 以上に維持するための本剤の最小有効用量を決定</td></tr> <tr> <td>4</td><td>本剤の長期にわたる安全性及び有効性を評価</td></tr> </tbody> </table> (2) 併用 ITP 治療薬がない場合 <table border="1"> <thead> <tr> <th>ステージ</th><th>目標</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td><td>血小板数が 50,000/μL 以上に増加するまで本剤の用量を調整</td></tr> <tr> <td>2</td><td>血小板数を 50,000/μL 以上に維持するための本剤の最小有効用量を決定</td></tr> <tr> <td>3</td><td>本剤の長期にわたる安全性及び有効性を評価</td></tr> </tbody> </table>	ステージ	目標	1	血小板数が 100,000/ μ L 以上に増加するまで本剤の用量を調整	2	血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持し、併用 ITP 治療薬を減量又は中止	3	血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持するための本剤の最小有効用量を決定	4	本剤の長期にわたる安全性及び有効性を評価	ステージ	目標	1	血小板数が 50,000/ μ L 以上に増加するまで本剤の用量を調整	2	血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持するための本剤の最小有効用量を決定	3	本剤の長期にわたる安全性及び有効性を評価
ステージ	目標																		
1	血小板数が 100,000/ μ L 以上に増加するまで本剤の用量を調整																		
2	血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持し、併用 ITP 治療薬を減量又は中止																		
3	血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持するための本剤の最小有効用量を決定																		
4	本剤の長期にわたる安全性及び有効性を評価																		
ステージ	目標																		
1	血小板数が 50,000/ μ L 以上に増加するまで本剤の用量を調整																		
2	血小板数を 50,000/ μ L 以上に維持するための本剤の最小有効用量を決定																		
3	本剤の長期にわたる安全性及び有効性を評価																		

主要評価項目	安全性及び忍容性 臨床検査値、併用薬の調査結果、バイタルサイン、12誘導心電図、詳細な眼科検査結果、有害事象に基づく安全性及び忍容性とした。																						
主な副次評価項目	有効性 血小板数増加（50,000/ μ L以上）の持続性、再投与が血小板数に及ぼす効果、出血症状の改善、併用ITP治療薬の減量又は中止、救済治療（ITP治療薬の新たな併用、併用ITP治療薬のベースラインからの増量、血小板輸血、摘脾）、健康関連QOLの向上																						
結果	(1) 主要評価－安全性及び忍容性 - 有害事象は投与期間中150例（72％）に認められた。その主なものは、頭痛（15％）、上気道感染症（13％）及び下痢（10％）であった。 - 副作用は51例（25％）に159件認められた。その主なものは頭痛（5％）および悪心（4％）であった。 - 治療期に認められた有害事象の多く（81％）はGrade 1又は2であった。 有害事象発現状況 <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>レボレード群（n=207） n（％）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>副作用発現数（％）</td><td>51（25）</td></tr> <tr> <td>頭痛</td><td>10（5）</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>8（4）</td></tr> <tr> <td>高ビリルビン血症</td><td>5（2）</td></tr> <tr> <td>ALT増加</td><td>5（2）</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>5（2）</td></tr> <tr> <td>AST増加</td><td>4（2）</td></tr> <tr> <td>下痢</td><td>4（2）</td></tr> <tr> <td>斑状出血</td><td>4（2）</td></tr> <tr> <td>そう痒症</td><td>4（2）</td></tr> </tbody> </table> - 治療期に重篤な有害事象が17例（8％）に33件認められた。 - 中間報告書作成時までに4例の死亡が報告された。死亡に至った4例はいずれも本剤との関連は否定された。 - 肝胆道系の有害事象が15例（7％）で41件発現した。12例（6％）が薬物性肝障害のスクリーニング基準に合致し、うちアミノトランスフェラーゼが基準値上限の3倍以上、かつ総ビリルビンが基準値上限の1.5倍を超えた2例が重篤な有害事象として報告され、本剤の投与が中止された。 - 血栓塞栓性事象は10例（5％）で11件（動脈性5、静脈性6）が認められた。いずれも血栓塞栓性事象発現に関連する危険因子を有していた。深部静脈血栓症2例、肺塞栓症2例及び可逆性虚血性神経障害1例が本剤との関連性ありと判断された（2008年8月1日まで）。 46例で骨髄検査が実施され、44例で線維化の評価が可能であった。44例中3例でレチクリン線維の増加が認められ、2例は投与開始前の骨髄検査でレチクリン線維の増加が認められており、1例は投与開始前の骨髄検査が未実施であった。臨床的に問題となる骨髄の形態学的変化、骨髄線維症及び骨髄機能不全を示唆する徴候及び症状は認められなかった。 (2) 副次的評価－有効性 - 血小板数の中央値は、2週目までに50,000/μL以上に上昇し、概して164週まで50,000/μL以上を維持した。 - 血小板数が50,000/μL以上かつベースラインの2倍以上の状態が4週以上持続した患者の割合は51％であった。10週間以上投与した患者では上記の状態が10週間以上持続した患者の割合は35％、25週間以上持続した患者の割合は24％、52週間以上持続した患者の割合は7％であった。本剤の平均投与量は評価期間を通して概ね50mgを維持しており、効果の減弱は認められなかった。 - ベースラインでは59％の患者に「何らかの出血（WHO Grade 1-4）」が認められたが、投与2～47週目にはベースラインの約50％に低下した。 - ベースラインでITP治療薬を併用していた患者69例（33％）のうち、併用ITP治療薬を減量した状態を4週間以上維持するか、又はITP治療薬を中止し、救済治療を受けなかった患者は33例のうち23例（70％）であった。これら23例中15例（65％）は、ITP治療薬の中止又は減量を24週間以上持続していた。また、33例中20例（61％）はベースラインで使用していた1種類以上の併用ITP治療薬を完全に中止し、18例（55％）はITP治療薬を完全に中止し救済治療も受けなかった。		レボレード群（n=207） n（％）	副作用発現数（％）	51（25）	頭痛	10（5）	悪心	8（4）	高ビリルビン血症	5（2）	ALT増加	5（2）	疲労	5（2）	AST増加	4（2）	下痢	4（2）	斑状出血	4（2）	そう痒症	4（2）
	レボレード群（n=207） n（％）																						
副作用発現数（％）	51（25）																						
頭痛	10（5）																						
悪心	8（4）																						
高ビリルビン血症	5（2）																						
ALT増加	5（2）																						
疲労	5（2）																						
AST増加	4（2）																						
下痢	4（2）																						
斑状出血	4（2）																						
そう痒症	4（2）																						

注) 本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び1歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び12歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75mg を1日1回、6歳以上12歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5mg 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、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。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績 調査、特定使用 成績調査、使用 成績比較調査)、 製造販売後デー タベース調査、 製造販売後臨床 試験の内容

1) 再生不良性貧血患者を対象とした特定使用成績調査(成人): 実施

ATG で未治療、又は既存治療で効果不十分な成人 AA 患者を対象に、観察期間を1年間とした調査を実施し、使用実態下での長期的な安全性及び有効性を検討した。

2) 再生不良性貧血患者を対象とした特定使用成績調査(小児): 実施予定

ATG で未治療の小児 AA 患者を対象に、使用実態下で本剤を投与した際の安全性及び有効性を検討する(目標症例数: 10 例、実施方法: 中央登録方式、観察期間: 1 年間)。

3) 製造販売後臨床試験

国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(成人、TRA108109 試験)の継続投与試験(終了)

試験目的	本剤を長期間投与した際の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、継続投与試験
対象患者	慢性特発性血小板減少性紫斑病患者
症例数	国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を終了した 23 例のうち 14 例
試験期間等	試験期間: 2010 年 10 月～2011 年 2 月 観察期間: 本剤投与期間は製造販売承認後上市まで。上市まで投与を継続している患者については後観察を設定しなかった。
主な評価項目	安全性(臨床検査異常値を含む有害事象、バイタルサイン、12 誘導心電図等)
試験方法	長期継続投与試験での開始用量は、先行する国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験での最終投与量とし、患者ごとに設定した。投与開始以降は、規定の間隔で血小板数を測定し、測定値に応じて投与量を調整した。
主な試験結果	安全性 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を終了した症例を組み入れた長期継続投与試験から製造販売後臨床試験に移行した安全性解析対象 14 例のうち、3 例(発現割合 21.4%)に 4 件の副作用が認められた。発現した副作用は白内障、頭痛、胸痛及び不眠症が各 1 件であった。

2) 承認条件として
実施予定の内容
又は実施した調
査・試験の概要

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした使用成績調査（終了）

調査目的	本剤を使用実態下で投与したときの長期的な安全性及び有効性に関する情報を収集し、それらに影響を与えると考えられる要因を把握する																																																							
調査デザイン	中央登録方式による全例調査																																																							
対象患者	本剤が投与されたすべての慢性特発性血小板減少性紫斑病患者 ^{※1}																																																							
症例数	収集症例数 2,163 例 ^{※1} （目標症例数 1,000 例）																																																							
調査期間等	調査期間：2010 年 12 月～2020 年 10 月 観察期間：投与開始後 1 年間 なお、調査責任／分担医師の協力が得られ継続して調査可能な症例は 1 年間延長した。また、投与中止後の 1 ヶ月間（4 週間）は、血小板数等の経過観察を行った。																																																							
主な調査結果	安全性 副作用発現割合は 24.6%（497/2,019 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験及び国内第Ⅲ相臨床試験の合算）における副作用発現割合 52.2%（12/23 例）を上回らず、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。本調査における主な副作用（1.0% 以上）は、肝機能異常 4.3%（87 例）、頭痛 2.0%（40 例）、肝障害 1.7%（35 例）、血小板数増加 1.5%（30 例）、深部静脈血栓症 1.4%（29 例）、倦怠感 1.2%（25 例）、脳梗塞 1.0%（21 例）、並びに貧血、肺塞栓症、発疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加各 1.0%（20 例）であった。 また、重点調査項目である血栓塞栓症^{※2}関連の副作用発現割合は 4.4%（88/2,019 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験、海外臨床試験 5 試験合算）での血栓塞栓症関連の副作用発現割合〔4.3%（1/23 例）、3.3%（14/422 例）〕と大きな違いはなかった。 有効性 血小板数（× 10⁴/μL）の中央値は、投与開始時（ベースライン）1.70 から投与 4 週後には 5.40 に増加し、以降 6～52 週間では 6.00～7.00、54～104 週間では 8.90～9.75 で推移した。投与 104 週まで本剤投与を継続した症例では 5.00 を超える血小板数の中央値が維持された。 血小板数の推移 <table><tr><th></th><th>症例数</th><th>中央値</th><th>下限値</th><th>上限値</th></tr><tr><td>投与開始時</td><td>1,997</td><td>1.70</td><td>0.90</td><td>3.30</td></tr><tr><td>2 週後</td><td>1,707</td><td>3.80</td><td>1.70</td><td>8.00</td></tr><tr><td>4 週後</td><td>1,579</td><td>5.40</td><td>2.30</td><td>10.40</td></tr><tr><td>6 週後</td><td>1,428</td><td>6.00</td><td>2.80</td><td>12.00</td></tr><tr><td>12 週後</td><td>1,171</td><td>7.00</td><td>3.20</td><td>13.40</td></tr><tr><td>24 週後</td><td>894</td><td>7.00</td><td>3.60</td><td>12.80</td></tr><tr><td>48 週後</td><td>594</td><td>7.60</td><td>3.90</td><td>13.30</td></tr><tr><td>72 週後</td><td>253</td><td>8.60</td><td>4.20</td><td>15.70</td></tr><tr><td>96 週後</td><td>226</td><td>7.75</td><td>4.20</td><td>14.50</td></tr><tr><td>104 週後</td><td>192</td><td>9.75</td><td>5.20</td><td>15.65</td></tr></table>		症例数	中央値	下限値	上限値	投与開始時	1,997	1.70	0.90	3.30	2 週後	1,707	3.80	1.70	8.00	4 週後	1,579	5.40	2.30	10.40	6 週後	1,428	6.00	2.80	12.00	12 週後	1,171	7.00	3.20	13.40	24 週後	894	7.00	3.60	12.80	48 週後	594	7.60	3.90	13.30	72 週後	253	8.60	4.20	15.70	96 週後	226	7.75	4.20	14.50	104 週後	192	9.75	5.20	15.65
	症例数	中央値	下限値	上限値																																																				
投与開始時	1,997	1.70	0.90	3.30																																																				
2 週後	1,707	3.80	1.70	8.00																																																				
4 週後	1,579	5.40	2.30	10.40																																																				
6 週後	1,428	6.00	2.80	12.00																																																				
12 週後	1,171	7.00	3.20	13.40																																																				
24 週後	894	7.00	3.60	12.80																																																				
48 週後	594	7.60	3.90	13.30																																																				
72 週後	253	8.60	4.20	15.70																																																				
96 週後	226	7.75	4.20	14.50																																																				
104 週後	192	9.75	5.20	15.65																																																				

※1 平成 26 年 4 月 15 日時点で観察を終了した調査票 1 分冊目が回収されていた症例を調査票回収対象とし、平成 26 年 5 月 20 日以降は登録のみの調査に切り替えた。症例登録は、令和 2 年 10 月 16 日まで継続した。

※2 MedDRA 標準検索式「塞栓および血栓」に該当する基本語。

(7) その他

特になし

VI. 薬効薬理に関する項目

VI-1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

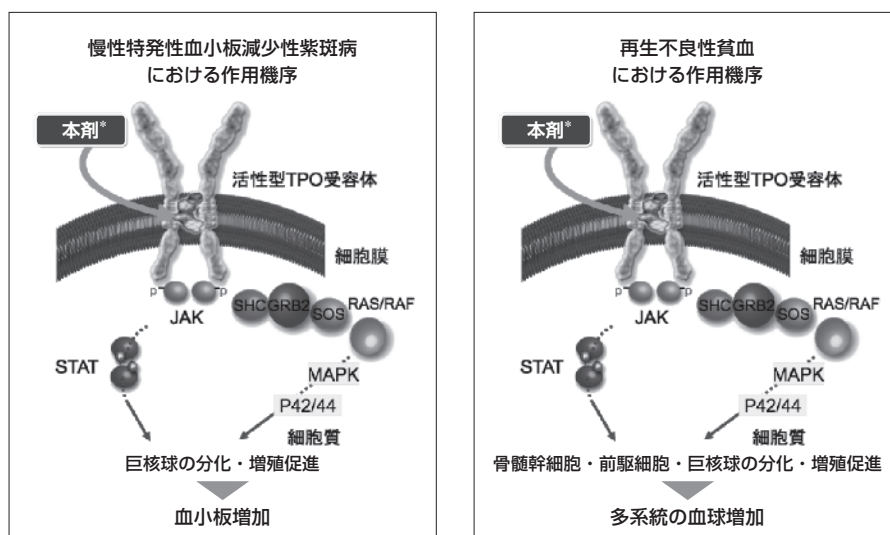
VI-2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロミプロスチム（遺伝子組換え）

トロンボポエチン受容体（TPO-R）は、造血幹細胞、骨髓前駆細胞、巨核球、血小板などの膜表面に発現する膜貫通型受容体であり、トロンボポエチン（TPO）の結合により二量体を形成して活性化され、TPO-R の細胞内領域と細胞内因子群との相互作用を経て核内にシグナルを伝達する。TPO-R の主要な細胞内シグナル伝達経路として、JAK-STAT 経路^{*1}、Ras-MAPK 経路^{*2} 及び PI3K-AKT 経路^{*3} の3種が報告されており、TPO はこれらの経路を介して造血幹細胞、巨核球系を含む骨髓前駆細胞の増殖や分化を誘導すると考えられている²⁶⁻³¹）。エルトロンボパグは、ヒト TPO-R 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（JAK-STAT 経路^{*1}、Ras-MAPK 経路^{*2}）を活性化^{27,32}）することにより巨核球及び骨髓前駆細胞の増殖及び分化を促進させると考えられる³²⁻³⁴）。

エルトロンボパグの作用機序



*1 : JAK-STAT 経路^{28,29,35})

TPO-R の活性化により JAK (Janus kinase) 2 チロシンキナーゼが活性化され、STAT1、3 及び 5 がリン酸化される。リン酸化 STATs は二量体を形成して核内へ移行し、転写因子として機能することで細胞増殖に関与する遺伝子発現を増強させる。

*2 : Ras-MAPK 経路^{27,28})

TPO-R の活性化により Ras (GTP 結合タンパク質の一種) が活性化 (GDP を結合した不活性型から GTP を結合した活性型への変換) され、それにより Raf 及び MEK が活性化され、p44/42MAPK をリン酸化させる。リン酸化 p44/42MAPK は細胞の分化に関与する蛋白や転写因子をリン酸化させる。

*3 : PI3K-AKT 経路³⁶)

TPO-R の活性化により PI3K が活性化され、それによりセリン/スレオニンキナーゼである AKT (プロテインキナーゼ B と呼ばれる、細胞生存維持活性を持つタンパク質リン酸化酵素) がリン酸化される。リン酸化 AKT はアポトーシスシグナル伝達系の阻害、生存シグナル伝達系の活性化、細胞周期促進及び代謝促進にかかわるさまざまな基質をリン酸化することによって、細胞生存及び細胞増殖を誘導する。

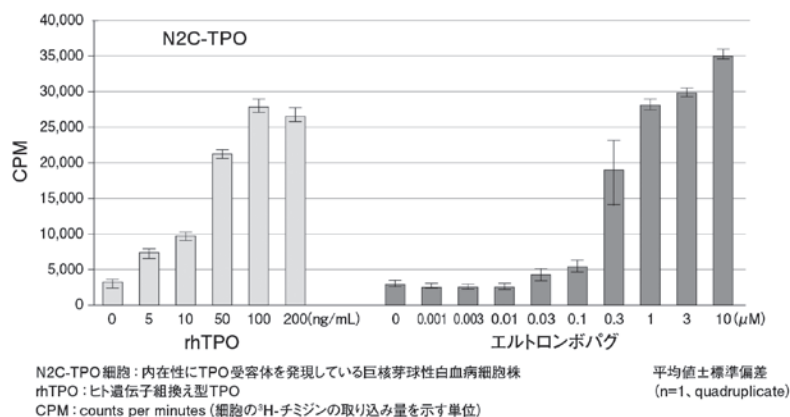
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 血液細胞の増殖・分化に対する作用 (*in vitro*)

①巨核球系細胞株 (N2C-TPO 細胞) の増殖に及ぼす作用³⁷⁾

エルトロノボパグの巨核球系細胞株 (N2C-TPO 細胞; 内在性に TPO-R を発現している巨核芽球性白血病細胞株) 10^5 cells/mL を、10% ウシ胎児血清を含む培地中でエルトロノボパグの二ナトリウム塩 0.001 ~ 10 μ M 又はヒト遺伝子組換え型 TPO (rhTPO) 5 ~ 200 ng/mL とともに 68 時間インキュベートした後、 ^3H -チミジンで標識し、細胞の ^3H -チミジン取込みを液体シンチレーションカウンターで測定し、それを指標に細胞増殖に及ぼす効果を検討した。その結果、エルトロノボパグ及び rhTPO は N2C-TPO 細胞の増殖をそれぞれ濃度依存的に促進させ、 EC_{50} はそれぞれ 0.3 μ M 及び 30 ng/mL であった。また、エルトロノボパグの最大反応は rhTPO の最大反応を上回った (図 1)。

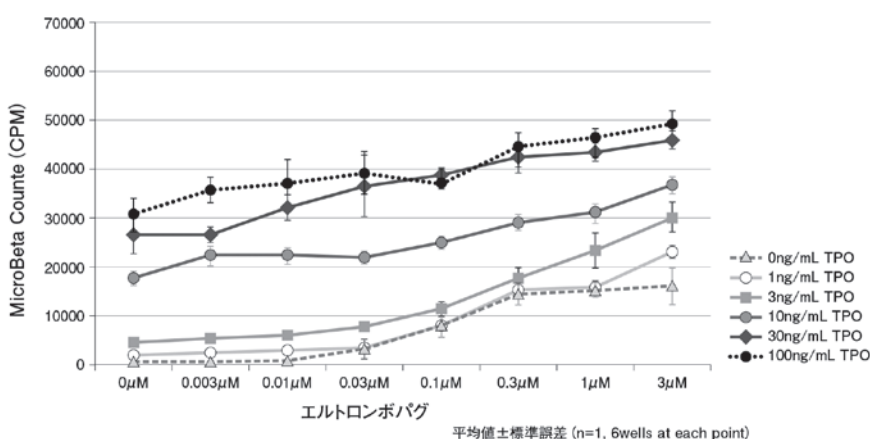
図 1 N2C-TPO 細胞の増殖に及ぼす影響 (rhTPO との比較)



②N2C-TPO 細胞増殖促進作用における TPO の影響³³⁾

エルトロノボパグ オラミン 0.003 ~ 3 μ M の N2C-TPO 細胞 (14×10^5 cells/mL) 増殖促進作用に及ぼす rhTPO 1 ~ 100 ng/mL の影響について検討した。その結果、エルトロノボパグは、0.03 μ M 以上で濃度依存的に N2C-TPO 細胞の増殖を促進させた (図 2)。rhTPO も 3 ~ 100 ng/mL で濃度依存的に N2C-TPO 細胞の増殖を促進させ、エルトロノボパグのいずれの濃度における増殖促進作用に対しても、濃度依存的な増強作用を示した。また、両被験物質はともに、いずれの濃度においても互いの増殖促進作用を阻害しなかった。

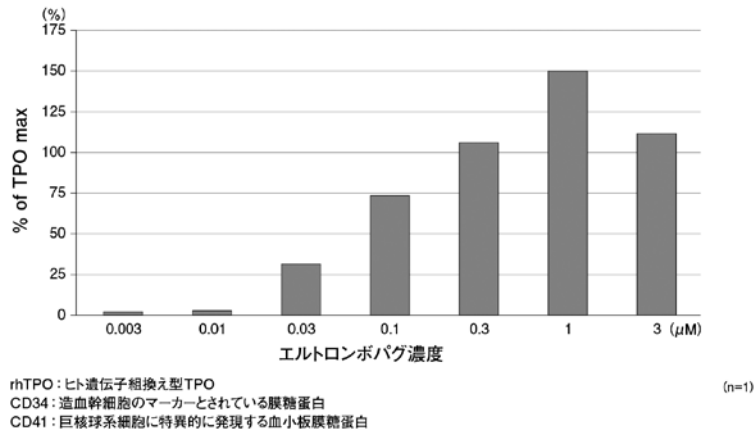
図 2 N2C-TPO 細胞増殖促進作用における TPO の影響



③骨髄前駆細胞の分化に及ぼす影響³³⁾

正常ヒト骨髄から分離した CD34 陽性細胞 10^5 cells/mL を、20% ウシ胎児血清及び rh 幹細胞増殖因子 (SCF) 100ng/mL を含む培地中で、エルトロンボパグ 0.003 ~ 3 μ M 又は rhTPO 1 ~ 100ng/mL とともに 37°C で 10 日間インキュベート後、イソチオシアン酸フルオレセイン (FITC) 標識抗 CD41a (gpIIb) 抗体と反応させ、巨核球へ分化した CD41 陽性細胞数をフローサイトメトリー法で測定した。その結果、エルトロンボパグは、CD34 陽性細胞の CD41 陽性巨核球への分化を濃度依存的に促進し (図 3)、その EC₅₀ は 0.1 μ M であった。エルトロンボパグの分化促進作用は 1 μ M で最大に達し、その反応は rhTPO (100ng/mL) の約 150% であった。

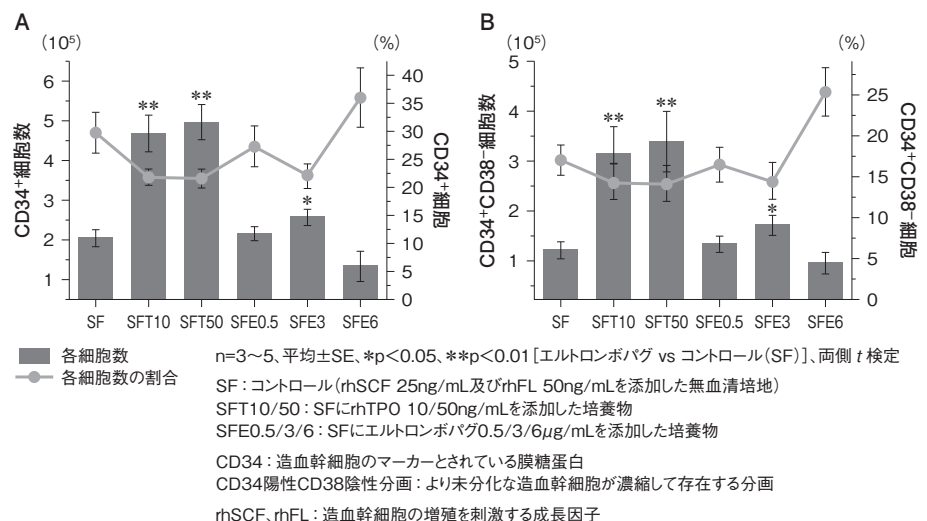
図 3 エルトロンボパグの骨髄前駆細胞の分化に及ぼす影響



④ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞におけるエルトロンボパグの影響³²⁾

ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を、種々の濃度の rhTPO 又はエルトロンボパグに加え、rhSCF 及び rhFlt-3 リガンド (FL) を添加した無血清培地で 7 日間培養した。その結果、コントロール群と比較して、3 μ g/mL のエルトロンボパグの添加は、ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞で 26% (図 4A)、CD34 陽性 CD38 陰性細胞で 42% (図 4B) の有意な増加を示した。

図 4 エルトロンボパグの CD34 陽性細胞及び CD34 陽性 CD38 陰性細胞に及ぼす影響



2) 正常チンパンジーの血小板数に及ぼす影響^{33, 38)}

エルトロンボパグは、*in vitro* でヒト及びチンパンジー以外の動物の血小板では作用を示さなかったことから、正常チンパンジーを用いて血小板数に及ぼす影響を検討した。雌チンパンジー (体重 28 ~ 38kg) に、媒体又はエルトロンボパグ オラミン 10mg/kg/ 日を 5 日間 (D1 ~ 5, D1= 試験 1 日) 経口投与し、D1、3、5、8、11、15 及び 22 の血小板及び網血小板数を測定した。

その結果、エルトロンボパグ 10mg/kg/ 日は、最終投与 6 日後 (D11) の血小板数を投与前値の平均 1.6 倍、投与 10 日後 (D15) では平均 1.7 倍に増加させたが、17 日後 (D22) には、投与前値付近まで回復した (平均 1.3 倍) (表 1)。また、網血小板数も同様の推移を示し、D11 では平均 2.2 倍に増加し、D15 でも平均 1.5 倍であったが、D22 には投与前値まで回復した (平均 0.91 倍) (表 2)。

表 1 正常チンパンジーの血小板数に及ぼす影響

動物 番号	投与量 (mg/kg/ 日)	血小板数 (mm ³) (%) ^{a)}						
		D1Pre	D3Pre	D5Pre	D8	D11	D15	D22
4X0413	媒体	286 (100)	260 (90.9)	272 (95.1)	244 (85.3)	263 (92.0)	279 (97.6)	285 (99.7)
4X0424	媒体	417 (100)	369 (88.5)	383 (91.8)	284 (68.1)	352 (84.4)	392 (94.0)	340 (81.5)
投与前値 (D1Pre) との比較 (平均値 : %)						88.2	95.8	90.6
4X0421	10	240 (100)	245 (102)	256 (107)	312 (130)	394 (164)	339 (141)	249 (104)
4X0428	10	391 (100)	378 (96.7)	359 (91.8)	407 (104)	707 (181)	930 (238)	661 (169)
4X0427	10	265 (100)	275 (104)	291 (110)	312 (118)	346 (131)	352 (133)	292 (110)
投与前値 (D1Pre) との比較 (平均値 : %)						159	171	128

D : 試験日。D1 ~ D5 まで 5 日間投与。D1Pre、D3Pre 及び D5Pre は投与前値
媒体 : 0.2% ラウリル硫酸ナトリウム (SLS) 含有 2% ヒドロキシプロピルメチルセルロース (HPMC)

a) 各動物の投与前値 (D1Pre) の血小板数を 100% とした。

表 2 正常チンパンジーの網血小板数に及ぼす影響

動物 番号	投与量 (mg/kg/ 日)	血小板数 (mm ³) (%) ^{a)}								
		D1Pre	D1Post	D3Pre	D5Pre	D5Post	D8	D11	D15	D22
4X0413	媒体	30773 (100)	34635 (113)	17160 (55.8)	35822 (116)	35632 (116)	31403 (102)	27825 (90.4)	23659 (76.9)	32547 (106)
4X0424	媒体	51917 (100)	48581 (93.6)	47564 (91.6)	58293 (112)	53199 (103)	39476 (76.0)	38579 (74.3)	32262 (62.1)	34646 (66.7)
投与前値 (D1Pre) との比較 (平均値 : %)								82.4	69.5	86.4
4X0421	10	18648 (100)	25056 (134)	16930 (90.8)	28954 (155)	25523 (137)	32729 (176)	58273 (313)	28646 (154)	16982 (91.1)
4X0428	10	60761 (100)	76988 (127)	49480 (81.4)	51624 (85.0)	49004 (80.7)	43020 (70.8)	143026 (235)	112995 (186)	75156 (124)
4X0427	10	45289 (100)	37365 (82.5)	37015 (81.7)	42952 (94.8)	39256 (86.7)	18346 (40.5)	52627 (116)	46077 (102)	26017 (57.4)
投与前値 (D1Pre) との比較 (平均値 : %)								221	147	90.8

D : 試験日。D1 ~ D5 まで 5 日間投与。D1Pre、D3Pre 及び D5Pre は投与前値。D1Post 及び D5Post は投与約 1 時間後の血小板数

媒体 : 0.2% SLS 含有 2% HPMC

a) 各動物の投与前値 (D1Pre) の血小板数を 100% とした。

3) ヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を移植した非肥満糖尿病 / 重症複合免疫不全 (NOD/SCID) マウスにおけるエルトロンボパグの影響³²⁾

NOD/SCID マウスにヒト臍帯血由来 CD34 陽性細胞を移植後、エルトロンボパグ 50mg/kg/ 日又は溶媒を 28 日間 (4 週目まで) 経口投与し、エルトロンボパグ投与開始後 1 週目から 9 週目 (投与中止から 5 週後) まで、マウス骨髄中の細胞数及び末梢血中の血球数を測定した。

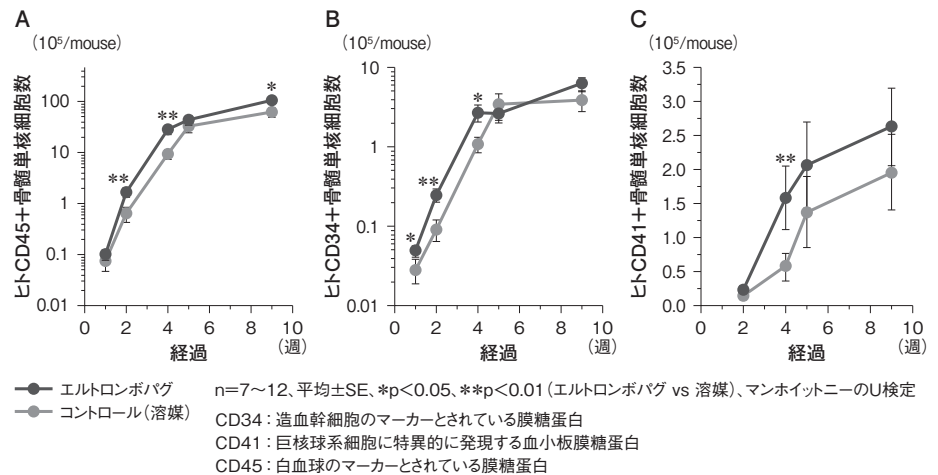
マウス骨髄から抽出した細胞の細胞表面マーカーを測定した結果、エルトロンボパグは骨髄中のヒト CD45 陽性細胞、ヒト CD34 陽性細胞及びヒト CD41 陽性細胞数を増加させることが示された (図 1)。

エルトロンボパグ群におけるヒト CD45 陽性細胞数は、エルトロンボパグの投与開始から 3 週目でコントロール群の 1.6 倍、4 週目で 2 倍の有意な増加が認められ、投与中止から 5 週後 (9 週目) までに、コントロール群よりも 70% 有意に高いことが示された (図 1A)。

エルトロノボパグ群におけるヒト CD34 陽性細胞数は、エルトロノボパグ投与開始から 1 週目でコントロール群の 70%、2 週目及び 4 週目で 150%以上の有意な増加が示された (図 1B)。

エルトロノボパグ群におけるヒト CD41 陽性細胞数は、エルトロノボパグ投与開始から 4 週目でコントロール群よりも 1.8 倍の有意な増加が示された (図 1C)。

図 1 エルトロンボパグの骨髓細胞に及ぼす影響

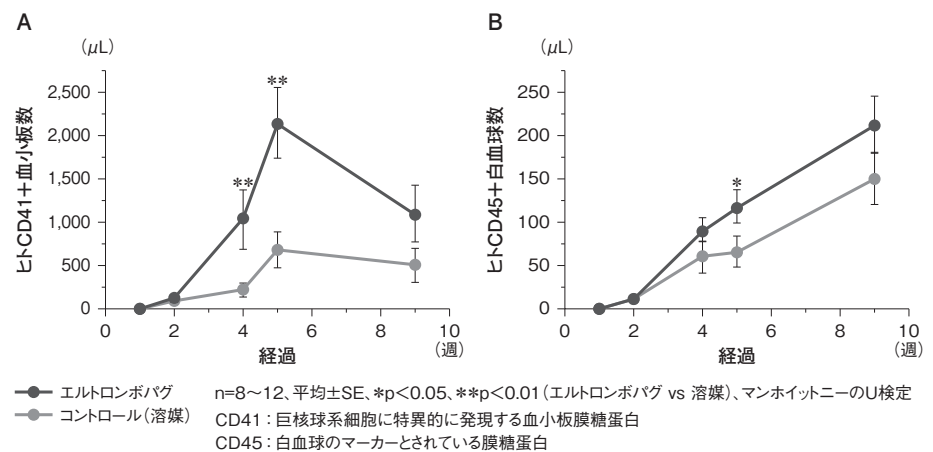


また、マウス末梢血中のヒト血小板数及びヒト白血球数を測定した結果、エルトロノボパグは末梢血中のヒト血小板及び白血球数を増加させることが示された。

エルトロノボパグ群におけるヒト血小板数は、4 週目及び 5 週目でコントロール群よりも 3.6 倍の有意な増加を示した (図 2A)。

エルトロノボパグ群におけるヒト白血球数は、5 週目でコントロール群よりも有意な増加を示した (図 2B)。

図 2 エルトロンボパグの血小板及び白血球に及ぼす影響



(3) 作用発現時間・持続時間

「VI-2. (2)2) 正常チンパンジーの血小板数に及ぼす影響」の項を参照すること。

VII. 薬物動態に関する項目

VII-1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

1) 日本人健康成人における血中濃度^{8,9)}

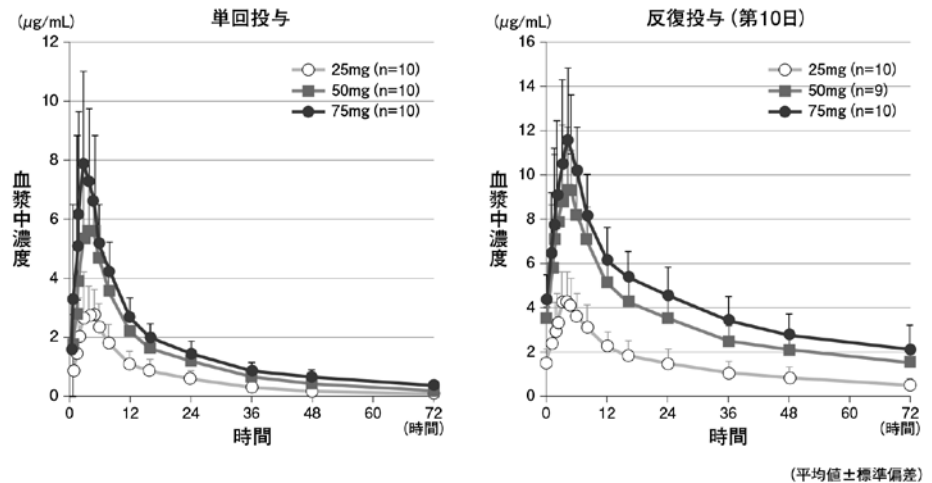
日本人健康成人男性を対象に、本剤 25、50 あるいは 75mg を空腹時単回及び反復経口投与した時、本剤は速やかに吸収され、投与後 3～4 時間（中央値）で最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。単回及び反復投与時の曝露量（C_{max} 及び AUC）は、投与量の増加に対し、ほぼ線形的に増加した。また、本剤は反復投与開始後約 7 日で定常状態に達すると考えられた。

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	C _{max} (µg/mL)	AUC ^{a)} (µg·hr/mL)	t _{max} (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、t_{max} は中央値（範囲）、a) 単回投与：AUC_{0-∞}、反復投与：AUC_{0-τ}

日本人健康成人に本剤単回及び反復経口投与した時の血漿中エルトロンボパグ濃度推移



2) 日本人慢性 ITP 患者における血中濃度^{18, 19)}

日本人慢性 ITP 患者に、本剤 12.5、25 あるいは 50mg を投与したところ、エルトロンボパグの曝露量 (Cmax 及び AUC_{0-τ}) は、投与量にほぼ比例して増加した。

日本人慢性 ITP 患者の定常状態における薬物動態パラメータ

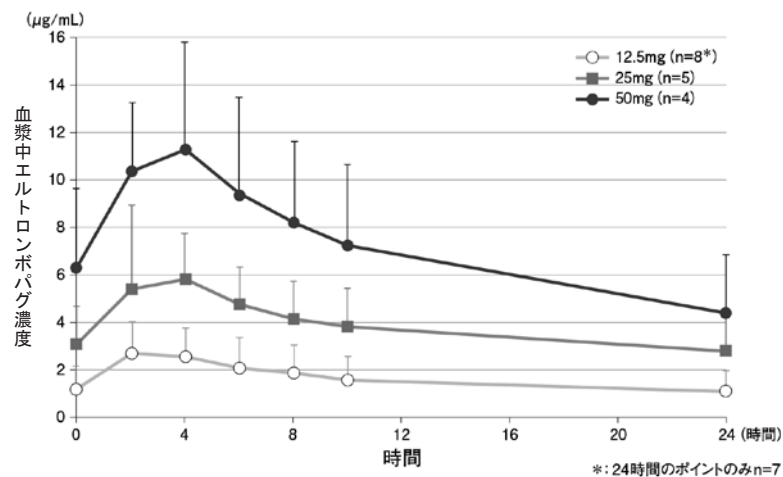
投与量 (mg)	例数	Cmax (μg/mL)	tmax (hr)	AUC _{0-τ} (μg·hr/mL)	t _{1/2} ^{b)} (hr)
12.5	8	2.99 ± 1.25	3.19 (2.00-4.17)	41.64 ± 24.36 ^{a)}	19.5 ± 7.16 ^{a)}
25	5	6.78 ± 2.62	4.00 (2.00-4.00)	92.53 ± 41.12	27.0 ± 7.66
50	4	11.88 ± 3.93	2.97 (1.92-4.17)	171.6 ± 75.24	18.2 ± 4.94

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算出のため、参考値

同一用量を採血直前の 6 日 (当日含む) 以上投与した症例のデータを採用

日本人慢性 ITP 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)



3) 日本人の ATG で未治療の AA 患者における血中濃度 (E1202 試験)¹⁵⁾

日本人の ATG で未治療の AA 患者 (中等症以上) に、本剤の初回投与量を 75mg/日とし、血小板数に応じて 2 週間ごとに 25mg ずつ減量して投与した。本剤 75mg 反復投与 15 日目、並びに、50mg 及び 25mg に減量後 15 日目の投与前にトラフ濃度を測定した。また、75mg 反復投与 15 日目の投与後 4 時間に血漿中濃度を測定した。

25mg (n = 1)、50mg (n = 2) 及び 75mg (n = 10) 投与でのトラフ濃度の平均値は、それぞれ 6.07μg/mL、20.8μg/mL 及び 21.8μg/mL で、25mg 及び 50mg 投与での例数が限られているものの、トラフ濃度は投与量に依存して増加する傾向にあった。また 75mg 投与時の 4 時間値は 28.4μg/mL であった。

日本人の ATG で未治療の AA 患者に本剤とウサギ ATG/CsA を併用投与した際のエルトロンボパグのトラフ濃度及び 4 時間値

測定時点	投与量 (mg)	n	平均値 (標準偏差) (μg/mL)	幾何平均 (CV%) (μg/mL)	中央値 (範囲) (μg/mL)
トラフ*	25	1	6.07	6.07	6.07
トラフ	50	2	20.8 (7.92)	20.0 (40.6)	20.8 (15.2-26.4)
トラフ	75	10	21.8 (7.37)	20.4 (41.4)	21.3 (8.10-34.9)
4 時間	75	10	28.4 (8.96)	27.0 (34.5)	29.1 (15.0-42.5)

* : n = 1 のため個別値を示した。

4) 日本人の既存治療で効果不十分な AA 患者における血中濃度 (E1201 試験)¹⁶⁾
 日本人の既存治療で効果不十分 (ATG に治療抵抗性もしくは再発又は ATG 治療が受けられない) な AA 患者 (中等症以上) に、本剤の初回投与量を 25mg/ 日とし、血小板数に応じて最大 100mg/ 日まで、2 週間ごとに 25mg ずつ増量して投与した。一部の医療機関において、本剤 25mg 反復投与 14 日目に頻回採血を行い、血漿中エルトロンボパグの C_{max}、t_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{tau} (= AUC_{0-24h}) を算出した。また、すべての患者で本剤 25mg の反復投与 15 日目、並びに 50mg、75mg、及び 100mg に増量後 15 日目の投与前にトラフ濃度を測定し、薬物動態を評価した。
 本剤 25mg/ 日投与の定常状態における C_{max}、AUC_{last} 及び AUC_{tau} の平均値は、それぞれ 6.41µg/mL、123µg・hr/mL、及び 99.2µg・hr/mL であり、日本人の慢性 ITP 患者に本剤 25mg/ 日を投与した場合と明らかな違いはなかった。

日本人の既存治療で効果不十分な AA 患者に本剤 25mg を 1 日 1 回投与した場合の 14 日目におけるエルトロンボパグの薬物動態パラメータ

パラメータ	n	平均値 (標準偏差)	幾何平均値 (CV%)	中央値 (範囲)
C _{max} (µg/mL)	5	6.41 (4.20)	5.11 (98.2)	5.50 (1.47-12.0)
t _{max} (h)	5	—	—	2.00 (1.90-7.58)
AUC _{last} (µg・h/mL)	5	123 (92.9)	85.1 (149)	125 (18.3-234)
AUC _{tau} (µg・h/mL)	3	99.2 (119)	57.3 (210)	43.6 (18.3-236)

トラフ濃度は 25mg から 100mg までの用量増加に伴って上昇した。

日本人の既存治療で効果不十分な AA 患者に本剤を 1 日 1 回投与した場合の 15 日目におけるトラフ濃度

投与量 (mg)	n	平均値 (標準偏差) (µg/mL)	幾何平均値 (CV%) (µg/mL)	中央値 (範囲) (µg/mL)
25	21	3.73 (2.43)	2.80 (108)	3.39 (0.295-8.07)
50	20	8.53 (6.41)	6.03 (122)	7.41 (0.701-24.2)
75	20	15.2 (12.0)	9.90 (146)	13.7 (1.02-37.3)
100	19	19.3 (15.0)	14.1 (106)	16.6 (2.09-54.4)

(3) 中毒域

<参考>

過量投与時の症状は「Ⅷ-10. 過量投与」を参照すること。

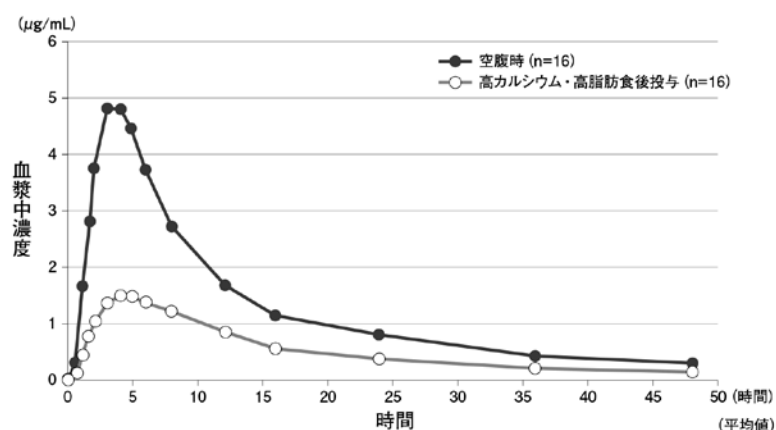
(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響^{39, 40)}

①高カルシウム食 (外国人のデータ)

外国人健康成人に本剤 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-∞} は 59%、C_{max} は 65%低下した。

空腹時及び乳製品を含む高カロリー、高脂肪食摂取後のエルトロンボパグ血漿中濃度推移 (外国人健康成人)



薬物動態パラメータ

比較	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
	AUC _{0-∞}	C _{max}
高カルシウム・高脂肪食／空腹時	0.41 [0.36 - 0.46]	0.35 [0.30 - 0.41]

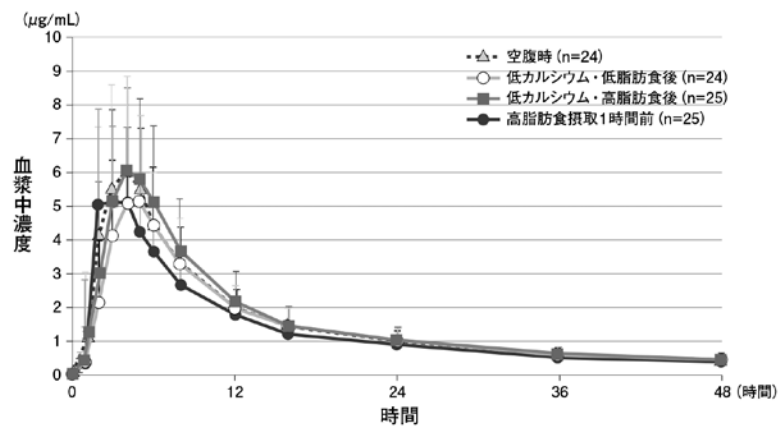
<参考>外国人のデータ⁷⁾

健康成人にエルトロソ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ソパグの AUC_{0-∞} 及び C_{max} 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、エルトロソパグの AUC_{0-∞} 及び C_{max} は、空腹時投与と比べてそれぞれ 47% 及び 48% 低下した。

②低カルシウム食（外国人のデータ）

外国人健康成人に本剤 75mg をカルシウム含量の低い（50mg 未満）高脂肪又は低脂肪の食事後あるいは高脂肪食摂取 1 時間前に単回経口投与した結果、低カルシウム食はエルトロソパグの AUC_{0-∞} 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

各投与法における血漿中エルトロソパグ濃度推移（平均値±標準偏差）



薬物動態パラメータ

比較	幾何平均値の比 [90%信頼区間]	
	AUC _{0-∞}	C _{max}
低カルシウム・低脂肪食後／空腹時	0.93 [0.76 - 1.13]	0.87 [0.70 - 1.09]
低カルシウム・高脂肪食後／空腹時	1.03 [0.84 - 1.25]	1.01 [0.81 - 1.26]
低カルシウム・高脂肪食摂取 1 時間前／空腹時	0.87 [0.72 - 1.06]	0.85 [0.68 - 1.07]
低カルシウム・高脂肪食摂取 1 時間前／低カルシウム・高脂肪食後	0.85 [0.70 - 1.03]	0.85 [0.68 - 1.05]

注）本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び 1 歳以上の小児には、エルトロソ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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロソパグとして 75mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロソパグとして 37.5mg 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、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、エルトロソ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。

2) 併用薬の影響

併用において影響を及ぼす薬剤については「Ⅷ-7. 相互作用」の項参照

・ CYP の基質となる薬剤 (SB-497115/002 試験、外国人のデータ)⁴¹⁾

外国人健康成人(男性)において、本剤 75mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、本剤併用時の CYP の基質となる各種薬剤の薬物動態への影響を評価した結果、CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4 の基質となる各種薬剤の代謝は阻害又は誘導されなかった。

CYP 基質	試験方法	結果
CYP1A2 (カフェイン)	第 3 ～ 9 日に本剤 75mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、第 2 日及び第 9 日にカフェイン 100mg を単回経口投与	カフェイン単独投与時に対する本剤併用時の血漿中パラキサンチン/カフェイン濃度比 (カフェイン投与後 8 時間) の最小二乗幾何平均値の比は、0.97 であった。
CYP2C9 (フルルビプロフェン)	第 3 ～ 9 日に本剤 75mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、第 2 日及び第 9 日にフルルビプロフェン 50mg を単回経口投与	フルルビプロフェン単独投与時に対する本剤併用時の尿中総 4-ハイドロキシフルルビプロフェンの比 ^{a)} 及び尿中遊離 4-ハイドロキシフルルビプロフェンの比 ^{a)} (フルルビプロフェン投与後 12 時間まで) の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 0.96 及び 0.93 であった。
CYP2C19 (オメプラゾール)	第 3 ～ 9 日に本剤 75mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、第 2 日及び第 9 日にオメプラゾール 20mg を単回経口投与	オメプラゾール単独投与時に対する本剤併用時の血漿中オメプラゾール濃度/5-ハイドロキシオメプラゾール濃度比の最小二乗幾何平均値の比は、オメプラゾール投与後 2 時間及び 3 時間でそれぞれ 1.00 及び 1.02 であった。
CYP3A4 (ミダゾラム)	第 3 ～ 9 日に本剤 75mg を 1 日 1 回 7 日間経口投与し、第 1 日及び第 8 日にミダゾラム 5mg を単回経口投与	ミダゾラム単独投与時に対する本剤併用時のミダゾラムの AUC _{0-∞} 、Cmax 及び CL/F の最小二乗幾何平均値の比は、それぞれ 1.04、0.98 及び 0.96 であった。

a) 尿中ハイドロキシフルルビプロフェン濃度/(尿中ハイドロキシフルルビプロフェン濃度+フルルビプロフェン濃度)

Ⅶ-2. 薬物速度論的パラメータ

- | | |
|------------|---|
| (1) 解析方法 | 薬物動態パラメータは、モデルによらない方法にて求めた。 |
| (2) 吸収速度定数 | 1.94 時間までは $Ka1=0.503hr^{-1}$ 、1.94 時間以降は $Ka2 = 10.4hr^{-1}$ と推定された ⁴²⁾ 。 |
| (3) 消失速度定数 | 該当資料なし |
| (4) クリアランス | 日本人健康成人男性に、本剤 25、50、75mg を、1 日 1 回 10 日間反復経口投与したところ、全身クリアランス (CL/F) は 0.40 ～ 0.48L/hr であった。 |
| (5) 分布容積 | 末梢コンパートメントの分布容積 (Vp/F) は 11.3L と推定された ⁴²⁾ 。 |
| (6) その他 | 特になし |

Ⅶ-3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

- | | |
|---------------|--|
| (1) 解析方法 | 一次吸収、吸収のラグタイム及び試験期間変動を有する 2-コンパートメントモデルを用い、パラメータに対する患者背景等の影響を検討した。 |
| (2) パラメータ変動要因 | 日本人及び外国人の健康成人並びに慢性 ITP 患者を対象とした試験のデータ (199 例) を用い、母集団薬物動態解析を実施したところ、慢性 ITP 患者における本剤の曝露量は、体重、性別、人種及びコルチコステロイド併用の有無が有意な共変量であると考えられた ⁴³⁾ 。 |

VII-4. 吸収

1) バイオアベイラビリティ

ヒトに経口投与した時の絶対的生物学的利用率は得られていない。

<参考>動物データ

非臨床試験において、ラット、イヌ及びサルにエルロンボパグを単回経口投与した時のバイオアベイラビリティはそれぞれ 26.1%、83.0%及び 88.7%であった。

2) 吸収率

<参考>動物データ

マウス、ラット及びイヌでの尿及び胆汁中の放射能排泄率の合計から、経口吸収率は、それぞれ約 25、52 及び 7%であると考えられた。

VII-5. 分布

該当資料なし

<参考>動物データ

アルビノ及び有色マウスにエルロンボパグ オラミン（以下、本剤）の ^{14}C - 標識体 25mg/kg を単回経口投与したときの放射能は速やかに広く組織に分布した。胆汁、胆嚢、肝臓及び腎臓で高かったが、皮膚及び眼球では低かった。また、大脳、小脳、脊髄及び水晶体での放射能は他の組織よりも低かった。反復投与後の組織内放射能は単回投与とほぼ同様に分布した。

有色ラットに本剤の ^{14}C - 標識体 10mg/kg を単回経口投与したときの放射能は速やかに体内に吸収され、大部分の組織で投与 4 又は 8 時間後に最大となった。放射能は肝臓、腎臓及び大腸内容物で血液よりも高かったが、それ以外の組織では投与 7 日後までに定量限界 (0.089µg eq./g) 未満となった。

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考>動物データ

雌マウス（7 週齢）に本剤の ^{14}C - 標識体 25、150mg/kg/日、有色マウス（7 週齢）に本剤の ^{14}C - 標識体 25、100mg/kg/日を単回及び 14 日間経口投与したところ、大脳、小脳、脊髄での放射能は他の組織よりも低く、血液脳関門を通過しにくいと考えられた。

有色の雄ラットに本剤の ^{14}C - 標識体 10mg/kg を単回経口投与したところ、投与 4 時間後の脳及び脊髄での放射能は血液中よりも低く、それ以降は定量限界 (0.089µg eq./g) 未満であり、中枢移行性は低いと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>動物データ

生殖発生毒性試験において、授乳ラットに本剤の 10 及び 20mg/kg/日を経口投与したところ、出生児の血漿中に未変化体が検出された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

in vitro のデータ

雄のラット、イヌ、サル及びヒト（男性）血液に本剤の 2 又は 6µg/mL を添加し、37℃で 30 分間インキュベートしたときの血液／血漿比を測定したところ、いずれも 1 未満であったことから、血球移行性は低いと考えられた。

(6) 血漿蛋白結合率

VII-6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

in vitro のデータ

雄マウス、雄ラット、雌ウサギ、雄イヌ及びヒト（男性）血漿に本剤の 2 ～ 100 μ g/mL を添加し、37℃で 18 時間インキュベートしたときの血漿蛋白結合率を平衡透析法で測定したところ、本剤の血漿蛋白結合率はマウスで 99.7% 以上、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトで 99.9% 以上と高く、2 ～ 100 μ g/mL の範囲で一定であった。主な結合蛋白質はアルブミンであった。

代謝部位：主に肝臓

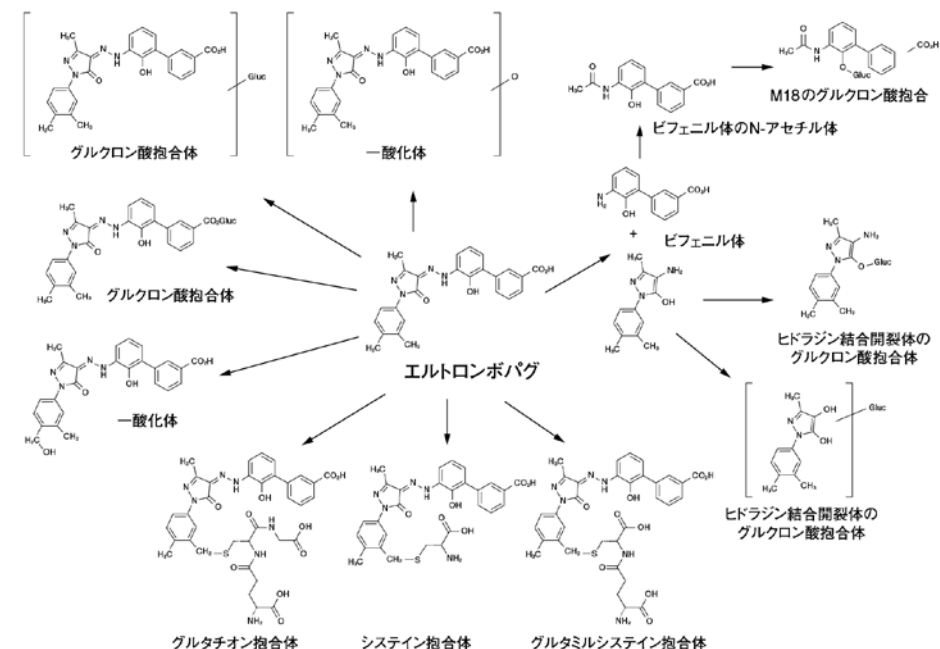
代謝経路：

外国人のデータ⁴⁴⁾

外国人健康成人男性 6 例に、本剤の ^{14}C - 標識体 75mg (100 μCi) 溶液を単回経口投与した成績から、本剤は、肝臓で代謝され、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を形成することが確認された。また、血漿中では主に未変化体として存在し、その他に代謝物として少量の酸化体又はグルクロン酸抱合体が確認された。

<参考>

本剤経口投与後の推定代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率	1) 代謝に関与する酵素の分子種 (<i>in vitro</i>)⁴⁴⁾ <i>in vitro</i> 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。 2) 代謝酵素に対する影響 (外国人のデータ)^{44, 45)} CYP に対する阻害能及び誘導能 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。 本剤は <i>in vitro</i> 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、IC₅₀ 値はそれぞれ 24.8μM (11μg/mL) 及び 20.2μM (8.9μg/mL) であった。 本剤は <i>in vitro</i> 試験の結果、最大 30μM の濃度で CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 を誘導しないと考えられた。 UGT に対する阻害能 本剤は <i>in vitro</i> 試験の結果、UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9、UGT2B7 及び UGT2B15 の活性を阻害 (IC₅₀ 値: 3.0 ~ 33μM) した。
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	該当資料なし
VII-7. 排泄	排泄部位 (外国人のデータ) 本剤は、主に糞中に排泄される。 排泄率 (外国人のデータ)⁴⁶⁾ 外国人健康成人男性 6 例に、エルトロンボパグの ¹⁴C- 標識体 75mg (100μCi) 溶液を単回経口投与したところ、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。
VII-8. トランスポーターに関する情報	<i>in vitro</i> 試験の結果、エルトロンボパグの ¹⁴C- 標識体は、BCRP の基質であったが、P- 糖蛋白質 (Pgp) 及び OATP1B1 の基質ではなかった。また、エルトロンボパグは <i>in vitro</i> 試験で OATP1B1 及び BCRP を阻害 (IC₅₀ 値: いずれも約 2.7μM) した。
VII-9. 透析等による除去率	該当資料なし 過量投与の処置は「VIII-10. 過量投与」を参照すること。
VII-10. 特定の背景を有する患者	1) 肝障害患者における薬物動態^{47, 48)} <外国人のデータ> 外国人健康成人並びに軽度 (Child-Pugh スコア: 5-6)、中等度 (Child-Pugh スコア: 7-9) 及び重度 (Child-Pugh スコア: 10 以上) の肝障害患者に、本剤 50mg を単回経口投与したところ、軽度、中等度及び重度の肝障害患者におけるエルトロンボパグの平均 AUC_{0-∞} (幾何平均値) は、健康成人と比較してそれぞれ 41、93 及び 80% 高値であった。しかし、健康成人及び軽度、中等度、重度の肝障害患者の AUC_{0-∞} 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$\cdot$hr/mL とばらつきが大きかった。

健康成人又は肝障害患者に本剤 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態 パラメータ	被験者	幾何平均値 [95% CI]	健康成人との比較	
			最小二乗 幾何平均値の比	90% CI
AUC _{0-∞} (μg・hr/ mL)	健康成人	66.0 [42.1, 104]	—	—
	肝障害 患者	軽度	92.8 [65.8, 131]	1.41 [0.87, 2.28]
		中等度	127 [79.5, 203]	1.93 [1.19, 3.13]
		重度	119 [64.8, 217]	1.80 [1.11, 2.92]
Cmax (μg/mL)	健康成人	5.43 [3.74, 7.88]	—	—
	肝障害 患者	軽度	4.68 [3.16, 6.92]	0.86 [0.53, 1.40]
		中等度	3.84 [2.37, 6.25]	0.71 [0.43, 1.15]
		重度	2.75 [1.47, 5.16]	0.51 [0.31, 0.83]
t _{1/2} (hr)	健康成人	21.3 [15.5, 29.4]	—	—
	肝障害 患者	軽度	36.4 [23.4, 56.5]	1.71 [1.24, 2.34]
		中等度	44.4 [33.6, 58.7]	2.08 [1.52, 2.86]
		重度	45.6 [41.2, 50.6]	2.14 [1.56, 2.93]
tmax (hr)	健康成人	3.0 [2.5, 6.0]	—	—
	肝障害 患者	軽度	NC	NC
		中等度	NC	NC
		重度	NC	NC

各群 n = 8、NC : 算出せず、tmax は中央値（範囲）

Child-Pugh スコア*¹

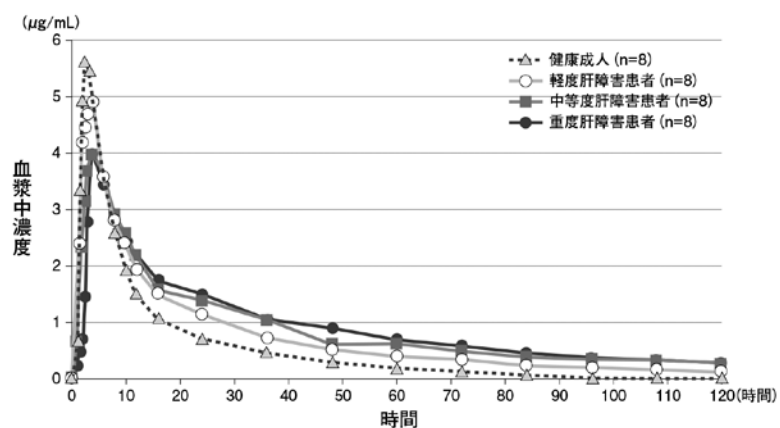
項目 \ スコア	1	2	3
脳症	なし	1 ~ 2* ²	3 ~ 4* ²
腹水	なし	少量	中等量
血清ビリルビン (mg/dL)	< 2	2 ~ 3	> 3
血清アルブミン (g/dL)	> 3.5	2.8 ~ 3.5	< 2.8
プロトロンビン時間延長時間 (秒)	1 ~ 4	4 ~ 6	> 6

各項目をスコア化し、その合計点数で軽度（5-6）、中等度（7-9）、重度（10以上）に分類する。

* 1 : Pugh RNH, et al. : Br J Surg. 1973 ; 60 : 646-649.

* 2 : Trey C, et al. : N Engl J Med. 1966 ; 274 (9) : 473-481. のグレードによる

健康成人又は肝障害患者に本剤 50mg 単回経口投与時の血漿中エルトロンボグ濃度推移（中央値）



2) 腎障害患者における薬物動態（外国人のデータ）^{47, 48)}

外国人の健康成人及び軽度（CLcr : 50-80mL/min）、中等度（CLcr : 30-49mL/min）、重度（CLcr : 30mL/min 未満）の腎障害患者に、本剤 50mg を単回経口投与したところ、軽度、中等度及び重度腎障害患者の AUC_{0-∞}（幾何平均値）は、健康成人に比べ、それぞれ 32、36 及び 60% 低く、また C_{max}（幾何平均値）はそれぞれ 30、19 及び 54% 低値であった。しかし、健康成人及び軽度、中等度、重度の腎障害患者の AUC_{0-∞} 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 ～ 117.54 µg・hr/mL とばらつきが大きかった。

健康成人又は腎障害患者に本剤 50mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	被験者	幾何平均値 [95% CI]	健康成人との比較	
			最小二乗 幾何平均値の比	90% CI
AUC _{0-∞} (µg・hr/ mL)	健康成人	64.2 [46.1, 89.3]	—	—
	腎障害患者	軽度	43.6 [27.4, 69.3]	0.68 [0.37, 1.26]
		中等度	41.0 [24.9, 67.6]	0.64 [0.34, 1.19]
		重度	25.9 [4.76, 141]	0.40 [0.20, 0.82]
C _{max} (µg/mL)	健康成人	6.14 [4.60, 8.21]	—	—
	腎障害患者	軽度	4.29 [3.00, 6.11]	0.70 [0.40, 1.22]
		中等度	5.01 [3.03, 8.29]	0.81 [0.47, 1.42]
		重度	2.81 [0.62, 12.79]	0.46 [0.24, 0.86]
t _{1/2} (hr)	健康成人	25.8 [22.2, 29.9]	—	—
	腎障害患者	軽度	19.6 [14.0, 27.4]	0.76 [0.50, 1.15]
		中等度	15.6 [10.6, 22.9]	0.60 [0.40, 0.91]
		重度	14.0 [4.73, 41.3]	0.54 [0.34, 0.87]
t _{max} ^{a)} (hr)	健康成人	2.54 [2.50, 3.00]	—	—
	腎障害患者	軽度	3.0 [2.50, 4.00]	NC
		中等度	2.74 [1.00, 4.00]	NC
		重度	2.50 [2.50, 6.00]	NC

健康成人、軽度腎障害患者及び中等度腎障害患者：n = 8、重度腎障害患者：n = 5

a) t_{max} は中央値（範囲）

NC：算出せず

3) 日本人小児再生不良性貧血患者における薬物動態¹⁷⁾

免疫抑制療法で未治療の日本人小児再生不良性貧血患者に、ウサギ ATG/CsA との併用において本剤を 6 歳以上 12 歳未満の患者には 37.5mg を、12 歳以上 18 歳未満の患者には 75mg を 1 日 1 回反復投与した時の定常状態における薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

日本人小児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

		6 歳以上 12 歳未満	12 歳以上 18 歳未満
投与量 (mg)		37.5	75
例数		3 (6) ^{a)}	2 (2) ^{a)}
C _{max} (µg/mL)	平均値（標準偏差）	17.7 (8.36)	42.3 (2.4)
	最小値・最大値	8.73-25.30	40.6-44.0
t _{max} (hr)	中央値	3.93	3.06
	最小値・最大値	1.87-3.95	2.12-4.00
AUC _{0-tau} (µg・hr/mL)	平均値（標準偏差）	352 (194)	713 (11.2)
	最小値・最大値	153-539	705-721
4 時間値 (µg/mL)	平均値（標準偏差）	17.4 (8.32)	38.4 (3.18)
	最小値・最大値	8.73-25.3	36.1-40.6
トラフ値 (µg/mL)	平均値（標準偏差）	12.3 (7.19)	26.0 (0.141)
	最小値・最大値	4.37-20.8	25.9-26.1

a) () はトラフ値におけるデータ数

4) 外国人小児 ITP 患者における薬物動態⁴⁹⁾

1 歳以上の外国人小児 ITP 患者にエルトロンボパグを 1 日 1 回経口投与した際の血漿中エルトロンボパグ濃度を母集団薬物動態解析した結果、体重の増加により見かけのクリアランス及び分布容積は増加すると考えられた。また、エルトロンボパグの $AUC_{0-\infty}$ は、非アジア系の小児 ITP 患者と比較して、アジア系の小児 ITP 患者で約 43% 高値を示した。女性の小児 ITP 患者における $AUC_{0-\infty}$ は、男性の小児 ITP 患者に比べて約 25% 高かった。

5) 性差⁴²⁾

海外の健康成人、慢性 ITP 患者及び日本人健康成人のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、女性 ITP 患者では男性 ITP 患者と比較して、 $AUC_{0-\infty}$ が約 50% 高値であった（体重補正なし）。

6) 高齢者⁴²⁾

海外の健康成人、慢性 ITP 患者及び日本人健康成人のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、年齢は、本剤の薬物動態に影響を与えなかった。

7) 日本人と外国人との血中濃度比較^{42, 43)}

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 $AUC_{0-\infty}$ は、非東アジア系 ITP 患者（主に白人）と比較して、東アジア系 ITP 患者は約 87% 高値を示した。また、日本人 ITP 患者の $AUC_{0-\infty}$ は、非東アジア系 ITP 患者の $AUC_{0-\infty}$ （母集団薬物動態解析推定値）に比べ、約 85% 高値を示した。

VII-11. その他

特になし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

VIII-1. 警告内容とその理由

設定されていない

VIII-2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により重篤な過敏症状が発現するおそれがある。本剤の投与に際しては、問診を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴が判明した場合には、本剤の投与を避けること。

VIII-3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

VIII-5. 重要な基本的注意とその理由

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、ALT、ビリルビン等）を実施すること。[11.1.1 参照]

8.3 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。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ため、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。[11.1.2 参照]

8.4 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。[11.1.3 参照]

8.5 本剤を含むトロンボポエチン受容体作動薬には、骨髓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ため、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、骨髓生検（染色による骨髓線維化の評価等）の実施を考慮すること。[11.1.4 参照]

8.6 トロンボポエチン受容体作動薬には、既存の骨髓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。

8.7 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。

〈再生不良性貧血〉

8.8 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髓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、骨髓検査（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。

(解説)

- 8.1 本剤は適切な症例に対し、注意深い経過観察を行いながら投与する必要がある。血液疾患の診断と治療に十分な知識と経験をもつ専門医の管理下で投与を行うこと。
- 8.2 本剤の投与により肝機能障害があらわれることがある。(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照) 臨床試験ではAST (GOT)、ALT (GTP)、ビリルビンの上昇が報告されている。これらの多くは軽度 (Grade 1 ~ 2) で可逆的であった。本剤の投与開始前と用量変更時には2週間に1回、用量の変更がない場合でも1ヵ月に1回は肝機能検査を行うこと。異常が確認された場合には回復もしくは安定化するまで観察を十分に行うこと。
- 8.3 国内外で実施した慢性ITP患者を対象とした臨床試験において、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た。(「Ⅷ-8. (1) 重大な副作用と初期症状」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。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に本剤を投与する場合にも注意が必要である。(「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照) 本剤の投与量は患者の血小板数や症状、状態に応じて調節すること。(「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照) また、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現には注意し、治療上必要最小限の用量で本剤を使用すること。
- 8.4 慢性ITP患者を対象とした臨床試験では、効果が認められた患者において、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た例が報告されている。したがって、本剤の投与中止後は血小板数の低下に伴い出血を生じることがあるため、本剤の投与中止後4週間程度は頻回に血小板数を測定し、出血のリスクに対して注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な対症療法を実施すること。
- 8.5 本剤を含むTPO-R作動薬の投与による慢性的な造血刺激は、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考えられている。
本剤の投与開始前には、末梢血塗抹標本検査を実施し、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実施すること。その際に異常 (未熟細胞、異型細胞等) が認められた場合には、末梢血塗抹標本検査を実施すること。その結果、涙滴赤血球、有核赤血球、未熟白血球等の形態学的異常が発現又は悪化したり、血球減少がみられるようであれば、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。
- 8.6 TPO-R作動薬は、MDS等の血液悪性腫瘍が存在していた場合に、その進行を助長させる可能性が理論上考えられる。
なお、非臨床試験では、エルトロノボパグはMDS細胞株、種々の白血病細胞株及び固形癌細胞株との培養において、これらの悪性腫瘍細胞の増殖に対して促進作用を示さなかった。
- 8.7 マウス及びラットを用いた毒性試験において、投与量及び投与期間に相関する白内障がみられている。また、国内外の臨床試験において、白内障が報告されている。(「Ⅷ-8. (2) その他の副作用」の項参照) したがって、本剤の投与に際し、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と考えられる。
- 8.8 AAの一部の患者はMDSやAMLに移行することが知られており、またAA患者を対象とした海外臨床試験において、本剤投与後にモノソミー7を含む新たな染色体異常やMDS及びAMLを認めた患者が報告されている。AA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。

VIII-6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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 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。

(解説)

アンチトロンビンⅢ欠損や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では、血栓塞栓症があらわれるおそれがある。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。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照) 本剤の副作用として血栓塞栓症が報告されている(「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照) ので、血栓塞栓症の素因のある患者に投与する場合には、慎重に投与すること。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

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。腎機能障害患者を対象に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。[16.6.1 参照]

(解説)

本剤を腎障害のある患者に投与した場合、 $AUC_{0-\infty}$ (幾何平均値) は健康成人に投与したときと比べて低かったこと、 $AUC_{0-\infty}$ の範囲 (最小値～最大値) はばらつきが大きかったことが報告されている。(「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照) また、本剤を腎障害のある患者に投与した場合の有効性及び安全性は確立していない。よって、腎障害のある患者に投与する場合には、血小板数の推移や副作用の発現等に注意して、慎重に投与すること。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

肝機能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。[16.6.2 参照]

(解説)

本剤の投与により、肝障害があらわれることがある。(「VIII-5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII-8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照) そのため、本剤を肝障害のある患者に投与した場合、肝障害がさらに悪化する可能性が考えられる。また、肝障害のある患者に投与した時に AUC が増加したというデータがある(「VII-10. 特定の背景を有する患者」の項参照) ことから、肝障害のある患者に投与する場合には、慎重に投与すること。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 11 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明すること。[9.5 参照]

(解説)

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。(「IX-2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照) したがって、妊娠する可能性のある女性には、本剤投与中及び最終投与後 11 日間において避妊する必要性及び適切な避妊法について説明することとした。なお、日本人の血中の消失期間を考慮して最終投与後の避妊期間を 11 日間に設定している。(「VII-1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照)

(5) 妊婦

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。胎児の血小板への影響は不明である。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。[9.4 参照]

（解説）

ラットで母体毒性（体重増加量・摂餌量低値）を示した 60mg/kg/ 日で、胚致死（着床前・後死亡率の高値）を示し、低頻度の頸肋（変異）の増加が認められた。本剤の妊婦への投与に関する安全性は確立しておらず、胎児の血小板に与える影響についても不明であることから、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。

(6) 授乳婦

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。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。

（解説）

ラットの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では、授乳期間の出生児の血漿中にエルトロノバグが検出されたことから、エルトロノバグは乳汁中に移行すると考えられた。

(7) 小児等

9.7 小児等

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

9.7.1 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。

〈再生不良性貧血〉

9.7.2 免疫抑制療法で未治療の低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。既存治療で効果不十分の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.6 参照]

（解説）

9.7.1 慢性特発性血小板減少性紫斑病の低出生体重児、新生児、乳児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

9.7.2 免疫抑制療法で未治療の重症 AA 患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201 試験）は 6 歳以上の患者を対象として実施しており、低出生体重児、新生児、乳児又は 6 歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。また、既存治療で効果不十分の小児等を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら注意して投与すること。一般に生理機能が低下している。

（解説）

高齢者（65 歳以上）に対する使用経験が限られていることから、一般的な注意事項を記載した。

VIII-7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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
ロスバスタチン [16.7.2 参照]	ロスバスタチンの血中濃度が上昇したとの報告がある ⁵⁰⁾ 。 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。	本剤が OATP1B1 及び BCRP を阻害する可能性がある。
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 [7.2、16.2.1、16.7.1 参照]	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、本剤投与前 4 時間及び後 2 時間はこれらの摂取を避けること ^{39,7)} 。	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 [16.7.3 参照]	本剤の AUC が減少したとの報告があるので ⁵¹⁾ 、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。	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 [16.7.4 参照]	本剤の AUC 及び Cmax が減少したとの報告がある ⁵²⁾ 。また、本剤の血中濃度が高値を示したとの報告がある ¹⁶⁾ 。シクロスポリンと併用する場合には、注意すること。	機序は不明である。

（解説）

①ロスバスタチン

In vitro 試験の結果、本剤は OATP1B1 の基質ではないが、BCRP の基質であり、本剤は OATP1B1 及び BCRP を阻害（IC₅₀ 値:いずれも約 2.7μM）した。外国人健康成人を対象に、OATP1B1 及び BCRP の基質であるロスバスタチンと本剤を併用した海外臨床薬理試験（TRA105120 試験）の結果、ロスバスタチンの AUC_{0-∞} 及び Cmax は、本剤の併用によりそれぞれ 55 及び 103% 増加した。また層別解析の結果、アジア人では、AUC_{0-∞} は 32%、Cmax は 61% 増加した。一方、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^{50,53)}。ロスバスタチンと併用する場合には、ロスバスタチンの血中濃度が上昇する可能性について注意して投与すること。

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

外国人健康成人を対象に本剤 75mg と多価陽イオン（水酸化アルミニウム 1,524mg 及び炭酸マグネシウム 1,425mg）含有制酸剤を単回併用投与した海外臨床薬理試験（TRA104631 試験）の結果、エルトロンボパグの AUC_{0-∞} 及び Cmax は、本剤の空腹時単独投与に比べ、ともに約 70% 低下した^{39,40)}。本剤は多価陽イオンを含む制酸剤、乳製品及びサプリメント等とは本剤投与前 4 時間、投与後 2 時間の間隔を空けて投与すること。（「V-3. 用法及び用量」の項参照）

③ロピナビル・リトナビル配合剤

海外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海外臨床薬理試験（111716 試験）の結果、単独投与時に比べてエルトロンボパグの AUC_{0-∞} は 17% 低下した（n = 40）⁵¹⁾。

作用機序は明らかとなっていないが、ロピナビル/リトナビルが本剤の代謝に関与する CYP 酵素を誘導したために血漿中エルトロンボパグの AUC が減少した可能性が考えられた。

④シクロスポリン

海外健康成人に本剤 50mg 単回投与時に、CsA200mg を単回併用投与した海外臨床薬理試験（201583 試験）の結果、単独投与時に比べてエルトロノボパグの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 18% 及び 25% 低下した（ $n = 37$ 及び $n = 39$ ）。また、CsA 600mg を単回併用投与した時、単独投与時に比べてエルトロノボパグの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ 24% 及び 39% 低下した（ $n = 33$ 及び $n = 37$ ）⁵²⁾。

既存治療で効果不十分な日本人 AA 患者を対象とした E1201 試験で、本剤 50mg を 1 日 1 回反復投与した時の定常状態でのエルトロノボパグのトラフ値を CsA 併用の有無で解析した結果、エルトロノボパグのトラフ値の平均値（最小値，最大値）は、CsA 非併用患者（ $n = 12$ ）で $6.60\mu\text{g/mL}$ （0.701, 24.2）、CsA 25～250mg を 1 日 2 回反復併用投与した患者（ $n = 8$ ）で $11.4\mu\text{g/mL}$ （4.00, 18.5）であった。CsA 併用患者の個別値は、CsA 非併用患者の個別値の範囲内であったが、平均値は CsA 非併用患者と比較して CsA 併用患者で約 73% 高値を示した¹⁶⁾。作用機序は不明である。

本剤は血小板数や症状、状態に応じて適宜増減しながら使用する薬剤である。これらの薬剤と併用する場合には、観察を十分に行い、必要に応じて用量調節するなど注意すること。

これら以外の薬剤と本剤の薬物相互作用について検討した試験は「VII-1. (4) 食事・併用薬の影響 2) 併用薬の影響」の項参照。

VIII-8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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 肝機能障害

AST（3.3%）、ALT（16.7%）、ALP（5.6%）、ビリルビン（25.6%）の増加等があらわれることがある。[8.2 参照]

（解説）

本剤の投与により肝障害があらわれることがある。

本剤の投与開始前及び投与中は定期的（用量調節時は 2 週間毎、用量の変更がなければ 1 ヶ月毎）に肝機能検査を実施する等、観察を十分に行うこと。異常が認められたら、投与を中止する等適切な処置を行うこと。

<参考>

米国における肝機能障害発現時の対処方法

特発性血小板減少性紫斑病、慢性 C 型肝炎関連血小板減少症、難治性重症再生不良性貧血の治療

本剤は UGT1A1 及び OATP1B1 を阻害するため、間接型高ビリルビン血症を引き起こす可能性がある。

- ・ビリルビン値が上昇した場合、分画検査を実施する。
- ・血清肝機能検査異常を評価し、3～5 日以内に再検査を行う。
- ・異常が確認された場合、回復又は安定するまで血清肝機能検査値を週 1 回モニタリングする。
- ・ALT が上昇^{*}し、以下のいずれかに該当する場合は、本剤の投与を中止する。
 - 1) 進行性
 - 2) 4 週間以上の持続
 - 3) 直接ビリルビン増加を伴う
 - 4) 肝障害の臨床症状又は肝代償不全の徴候を伴う

※肝機能正常患者では施設基準値上限の 3 倍以上、本剤投与前にトランスアミナーゼの上昇が認められる患者ではベースライン時の 3 倍以上、又は施設基準値上限の 5 倍超のどちらか低い値に達した場合

本剤の投与再開は、その有益性が肝機能障害のリスクを上回ると判断される場合に慎重に行い、用量調節時は血清肝機能検査を週 1 回実施する。本剤の投与を再開した場合には肝機能障害が再発する可能性がある。肝機能検査値異常が持続、増悪又は再発する場合は、本剤の投与を完全に中止すること。

重症再生不良性貧血の一次治療

- ・ ALT 又は AST が施設基準値上限の 6 倍を超えた場合
本剤の投与を中止する。ALT 又は AST が施設基準値上限の 5 倍未満に低下した場合、同じ用量で本剤を再開する。
- ・ 再開後、再度 ALT 又は AST が施設基準値上限の 6 倍を超えた場合
本剤の投与を中止し、少なくとも 3～4 日ごとに ALT 又は AST を観察する。ALT 又は AST が施設基準値上限の 5 倍未満に低下した場合、前回用量から 25mg 減量した 1 日用量で本剤を再開する。
- ・ 減量時、ALT 又は AST が施設基準値上限の 6 倍を超えた場合
ALT 又は AST が施設基準値上限の 5 倍未満に低下するまで、本剤の 1 日用量を 25mg 減量する。
- ・ 12 歳未満の小児患者では、1 日用量を、直近に投与できている用量の少なくとも 15%減量する。

米国添付文書 (Promacta®(eltrombopag) tablets, for oral use、2023 年 3 月版)

11.1.2 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（1.1%）、心筋梗塞（頻度不明）、虚血性脳卒中（頻度不明）等があらわれることがある。[8.3 参照]

（解説）

本剤の投与により血栓塞栓症があらわれることがある。

国内外で実施した慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験において、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た。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。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に本剤を投与する場合にも注意が必要である。（「Ⅷ-6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

本剤の投与量は患者の血小板数や症状、状態に応じて、用量を調節する。（「Ⅴ-3. 用法及び用量」の項参照）したがって、血小板数にかかわらず血栓塞栓症の発現には注意し、治療上必要最小限の用量で本剤を使用すること。

なお、適応外での知見であるが、待機的手術を施行する慢性肝疾患の血小板減少患者を対象とした二重盲検試験で、本剤 75mg/日を 14 日間投与した患者で血栓性事象のリスクが増加したとの報告がある。このとき報告された本剤投与群の血栓性事象はすべて門脈系の事象であった。

注）本剤の承認された【効能又は効果】、【用法及び用量】は、以下のとおりである。

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び 1 歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5mg 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、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。

11.1.3 出血（頻度不明）

[8.4 参照]

（解説）

慢性 ITP 患者を対象とした臨床試験では、効果が認められた患者において、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た例が報告されている。したがって、本剤の投与中止後は血小板数の低下に伴い出血を生じることがあるため、本剤の投与中止後 4 週間程度は頻回に血小板数を測定し、出血のリスクに対して注意深く観察し、異常が認められた場合には、適切な対症療法を実施すること。

また、慢性 ITP 患者を対象とした国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験で、本剤の投与終了後 4 週間に一過性の血小板数減少（「血小板数が 10,000/ μ L 未満で、かつベースラインと比べて 10,000/ μ L 以上の減少」と定義）が 23 例中 3 例に観察されており、投与終了後 2 週間以内に急激に血小板数が低下した症例も含まれている。なお、これら 3 例のいずれの患者も、臨床的に問題となる出血症状や出血性有害事象は伴わなかった。

11.1.4 骨髄線維化（頻度不明）

[8.5 参照]

（解説）

本剤を含む TPO-R 作動薬の投与による慢性的な造血刺激は、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考えられている。本剤の投与開始前及び投与中には、添付文書「8. 重要な基本的注意」の記載に従って、骨髄のレチクリン線維形成及び線維化に対して注意深く観察すること。もしも異常が認められた場合には、本剤の投与を中止する等適正な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%未満	頻度不明
消化器	悪心、腹痛、嘔吐	下痢、口内乾燥
皮膚	発疹、皮膚変色	脱毛症
筋骨格	筋肉痛、四肢痛	背部痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛
感染症	—	咽頭炎、尿路感染
その他	頭痛、疲労、浮動性めまい、血小板数増加、低カリウム血症、白内障	—

（解説）

本剤の企業中核データシート（CCDS）*に記載の副作用及び本剤の臨床試験結果に基づき設定した。各副作用の発現頻度については、慢性 ITP 患者を対象とした国内臨床試験（TRA108109 試験、TRA111433 試験）、ATG で未治療の AA 患者を対象とした国内臨床試験（E1202 試験）及び国際共同臨床試験（G2201 試験）、既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした国内臨床試験（E1201 試験）を併合した集計結果に基づき記載し、これらの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。

* CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）：スイス ノバルティス ファーマ社が作成している各国の添付文書を作成する際に基準となる製品情報文書。世界中から集められた安全性情報を評価し、最新の情報が反映されている。

- 1) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅱ / Ⅲ相臨床試験（TRA108109 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 2) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

- 3) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537 試験：RAISE 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 4) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TRA105325 試験：EXTEND 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 5) 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相臨床試験（E1202 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 6) 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相臨床試験（E1201 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照
- 7) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

8) 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における副作用の背景別発現状況一覧

患者の性別、年齢別及び人種別の副作用発現状況を次に示す。

背景因子		副作用発現例数 (%)
性別 ^{*1}	男性	47/146 (32%)
	女性	105/276 (38%)
年齢 ^{*1}	18～49 歳	77/212 (36%)
	50～64 歳	49/136 (36%)
	65～74 歳	19/45 (42%)
	75 歳以上	7/29 (24%)
人種 ^{*2}	東アジア人	13/51 (25%)
	アジア人	20/72 (28%)
	白人	124/322 (39%)
	日本人	6/15 (40%)～11/23 (48%)

*1：海外 5 試験の併合解析

*2：国内臨床試験（TRA108109 試験）成績及び海外 5 試験の併合解析

- 9) 免疫抑制療法で未治療の 6 歳以上の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験（G2201 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
別紙参照

VIII-9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 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。

（解説）

本剤の有効成分である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、血清の色が濃い赤褐色又は暗褐色へ変色した報告や、総ビリルビンが低値を、クレアチニンが低値又は高値を示したとの報告があるため注意喚起した。
総ビリルビンやクレアチニンの臨床検査結果に疑問が生じた際は、臨床所見や他の臨床検査の値を確認するなど、総合的に判断すること。

VIII-10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 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 及び ALT 上昇が報告され、血小板数は 929,000/ μ L まで増加した。

13.2 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。

(解説)

本剤の過量投与は化学療法による血小板減少症患者を対象とした臨床試験で 1 例報告された (海外症例)。当初、軽度の発疹の他は無症状であったが、過量投与の処置として胃洗浄、ラクツロース、輸液、オメプラゾール、アトロピン、フロセミド、カルシウム及びデキサメタゾンの投与、血漿交換が行われた。短時間の徐脈 (38bpm) が発現し、アトロピン及びカルシウムにより処置された。AST (GOT) は施設基準値の 1.6 倍、ALT (GTP) は 3.9 倍、総ビリルビンは 2.4 倍まで上昇した。

過量投与時の処置として、投与直後であれば多価陽イオン含有製剤の投与により吸収を抑えられる可能性がある。また、過量投与により血小板数が増加し、血栓塞栓性の事象が発現するおそれがあるため、血小板数を頻回に検査し、経過を慎重に観察すること。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。

VIII-11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

粉砕を避けること。

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。

(解説)

14.1 本剤の粉砕による投与については、薬物動態や有効性、安全性が確立しておらず、適正使用の観点から推奨することはできない。また、粉砕後の製剤の安定性についても、検討しているデータはない。

14.2 「PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートのまま飲み込む」誤飲事例で、緊急処置を要する症例が報告されているため注意を喚起した。

VIII-12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

15. その他の注意

15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

(解説)

本剤はヒト及びチンパンジー以外の動物に対して薬理活性 (シグナル伝達系の STATs の活性化) を示さないことが明らかとなっている。そのため、マウス、ラット及びイヌを用いた毒性試験が実施されているものの、薬理活性に関連する影響 (毒性) は評価されていない。

IX. 非臨床試験に関する項目

IX-1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、エルトロンボパグの中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を検討し、その結果の概略を下表に示した。*in vitro* では、hERG テール電流を濃度依存的に抑制し、イヌ摘出プルキンエ線維においては、10 μ M 以上の濃度で UA の減少、MRD 並びに APD₆₀、APD₉₀ の短縮がみられた。

安全性薬理試験一覧

試験項目		動物種	投与経路	用量又は濃度	結果
中枢神経系		SD ラット (♂)	経口	3, 10, 40mg/kg	一般症状、体重、行動に影響なし
心血管系	血圧、心拍数、心電図	ビーグル犬 (♂)	経口	3, 10, 30mg/kg	動脈圧、心拍数及び心電図パラメータに影響なし
	プルキンエ線維標本	ビーグル犬 (♂)	<i>in vitro</i>	10, 25 μ M	10 μ M 以上で UA の減少、MRD の低下並びに APD ₆₀ 及び APD ₉₀ の短縮がみられた。
	hERG 電流に及ぼす影響	hERG-1 cDNA を導入した HEK-293 細胞	<i>in vitro</i>	0.006519 ~ 21.73 μ M	濃度依存的にテール電流を抑制した (IC ₅₀ : 0.69 μ M)。
呼吸器系		SD ラット (♂)	経口	3, 10, 40mg/kg	1 回換気量、呼吸数、分時換気量及び気道抵抗に影響なし

(3) その他の薬理試験

1) 各種受容体及び酵素に対する作用

動物及びヒトの組織由来又はヒト遺伝子組換え体の各種受容体及びイオンチャネルに対するエルトロンボパグの親和性を検討した。その結果、エルトロンボパグは、30 種類のうち 26 種類の受容体及びイオンチャネルに対し 1 μ M の濃度でほとんど結合阻害を示さなかった。エルトロンボパグが結合親和性を示した、アドレナリン α_{2B} 、イミダゾリン I₂、エストロゲン α 及び β の各受容体に対する IC₅₀ は 0.344 ~ 15.5 μ M (0.152 ~ 6.86 μ g/mL) であった。日本人 ITP 患者に最高臨床推奨用量である 1 日 1 回 50mg を投与した際の C_{max} は 11.9 μ g/mL であり、エルトロンボパグの血漿蛋白結合率は 99.9% 以上であることから、非結合型未変化体の C_{max} は 0.012 μ g/mL 未満 (11.9 μ g/mL $\times$ < 0.001) と推定される。したがって、日本人慢性 ITP 患者における薬物動態を考慮すると、エルトロンボパグのこれらの受容体に対する IC₅₀ は、非結合型未変化体の C_{max} の約 13 ~ 570 倍以上であると考えられた。また、11 種類の酵素に対する阻害作用を検討したところ、1 μ M の濃度で阻害作用を示さなかった。以上より、エルトロンボパグは TPO 受容体以外の受容体、イオンチャネル及び酵素に作用する可能性は低いと考えられ、TPO 受容体に高い選択性を示すことが示唆された。

2) 正常血小板機能に及ぼす影響⁵⁴⁾

TPO は血小板に作用し、血小板の活性化に伴う P-セレクトインの血小板表面における発現を増強させること、及び ADP 又はコラーゲンなどのアゴニスト誘発血小板凝集を促進させることが報告されている⁵⁵⁻⁵⁷⁾ ことから、エルトロンボパグの P-セレクトインの発現に及ぼす影響及びアゴニスト誘発血小板凝集に及ぼす影響を検討した。その結果、エルトロンボパグは *in vitro* において、100 μ M まで、ADP 刺激の有無に関らずヒト血小板表面上の P-セレクトイン発現を誘導しなかった。

また、ADP 誘発血小板凝集に影響を及ぼさず、閾値下濃度（ほとんど凝集を誘発しない濃度）のコラーゲン存在下の洗浄血小板に対し凝集を誘発しなかった。以上より、エルトロンボパグは生体内においても血小板活性化作用を示さないと考えられた。

3) 各種がん細胞株の増殖に及ぼす影響

TPO 受容体遺伝子が、マウスに白血病を引き起こすがん遺伝子 (*v-mpl*) のヒトホモログがん遺伝子 (*c-mpl*) として単離された²⁹⁾ 経緯があることから、エルトロンボパグのヒト白血病細胞株及び固形がん（肝臓がん、肺がん、卵巣がん及び前立腺がん）細胞株の増殖に及ぼす影響について検討した。

その結果、27 種類のうち 25 種類のヒトがん細胞株に対して増殖促進作用を示さず、13 種類の白血病及び 9 種類の固形がんの細胞株で増殖抑制作用を示した [IC₅₀ : 0.56 ~ 15.4µg/mL (1.3 ~ 34.8µM)]。

TPO 受容体及び巨核球マーカーを顕著に発現した 2 種の白血病細胞株では低濃度では増殖促進作用を示したが、高濃度では増殖抑制作用を示した [IC₅₀ : 20.7 及び 2.3µg/mL (46.8 及び 5.2µM)]。したがって、エルトロンボパグが TPO 様作用を示すと考えられる TPO 受容体を強発現する巨核球系白血病細胞を除き、がん細胞全般に対して増殖を促進する可能性は低いと考えられた。

IX-2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

エルトロンボパグの急性毒性をラット 4 日間経口投与毒性試験及び単回漸増経口投与によるイヌ最大耐量試験により評価した。その結果、ラットでは 300mg/kg/ 日以上で自発運動低下、低姿勢、変色便及び便減少、1000mg/kg/ 日では投与 3 ~ 4 日に死亡／切迫屠殺例が認められ、概略の致死量は 1000mg/kg/ 日であった。一方、イヌでは 300mg/kg/ 日の単回投与時に、雄で嘔吐、異常便、自発運動低下、食欲不振及び中等度の体重減少が認められ、忍容性は良好ではなかったが、概略の致死量は 300mg/kg 超であった。

単回投与毒性試験一覧表

動物種 / 系統	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間 / 観察期間	概略の致死量
SD ラット	経口	0 (媒体) 100 300 1000 ^{a)}	4 日間	1000mg/kg/ 日
ビーグル犬	経口 (カプセル)	100 300	単回 / 7 日間 (100mg/kg) 4 日間 (300mg/kg)	300mg/kg 超

媒体 : 0.35M 水酸化ナトリウム含有 1%メチルセルロース液

a) 遊離酸を使用

(2) 反復投与毒性試験

ラットでは 14 日間及び 28 週間投与毒性試験において、60mg/kg/ 日以上で死亡がみられたが、イヌでは 14 日間投与毒性試験の 100mg/kg/ 日まで死亡はみられなかった。ラットでは白内障が 60mg/kg/ 日群で 28 週より認められたが、イヌでは 30mg/kg/ 日の 52 週間投与によっても白内障は観察されなかった。ラット及びイヌの 60mg/kg/ 日以上の群に血清肝酵素の重度上昇を伴った肝細胞変性・壊死が認められた。ラット 14 日間経口投与毒性試験で 20mg/kg/ 日以上以上の群にみられた小葉中間帯肝細胞空胞化（中性脂肪）は、4 週間の休薬により回復した。イヌでは 30mg/kg/ 日の 52 週間投与で、投与に関連した肝臓の影響は認められなかった。ラット 28 週間経口投与毒性試験の 60mg/kg/ 日群で、雌雄に副腎皮質束状帯細胞空胞化・壊死及び雄に大腿・脛骨の骨内膜過形成が認められた。イヌでは骨の組織学的変化を伴わない骨性 ALP の上昇が 52 週間経口投与毒性試験の 10mg/kg/ 日以上以上の群（雄 ≥ 10mg/kg/ 日、雌 30mg/kg/ 日）に認められた。

エルトロンボパグの長期反復経口投与による無毒性量は、ラット及びイヌともに 30mg/kg/ 日（AUC はそれぞれ 661 及び 418µg・hr/mL）と推定される。

反復投与毒性試験一覧表

動物種 / 系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量	主な所見
SD ラット	経口	14 日間	0 (媒体)、3、10、40	10mg/kg/ 日	40mg/kg/ 日群：体重増加量低値、1 日摂餌量低値、小葉中間帯肝細胞空胞化（中性脂肪）
		14 日間	0 (媒体)、20、40	—	≥ 20mg/kg/ 日群：トリグリセリド及び胆汁酸の低値、総ビリルビン高値、小葉中間帯肝細胞空胞化 40mg/kg/ 日群：コレステロール低値、肝臓重量高値、肝臓退色・脆弱化 回復群：4 週間の休薬によりすべて回復
		14 日間	0 (媒体)、60	—	60mg/kg/ 日群（雌）：体重増加量低値
		28 週間	0 (媒体)、3、10、30、60	30mg/kg/ 日	60mg/kg/ 日群：死亡、自発運動低下、異常呼吸、円背位、消瘦、蒼白、体温低下、摂餌量低値、体重増加量低値、赤血球数低値、網状赤血球数高値、肝臓重量高値、肝細胞変性・壊死、小葉中間帯肝細胞空胞化、白内障、副腎皮質束状帯細胞空胞化・壊死、大腿骨・脛骨・骨内膜過形成、脾臓・リンパ節のリンパ球枯渇、胸腺萎縮
ビーグル犬	経口 (カプセル)	14 日間	0、3、10、30	10mg/kg/ 日	30mg/kg/ 日群：血清 AST・ALT 上昇、網状赤血球数減少
		14 日間	0、60	—	60mg/kg/ 日群：（雌）網状赤血球数減少、血清 ALT・総ビリルビン・ALP 上昇、肝細胞単細胞壊死、クッパー細胞褐色色素沈着、（雌雄）肝細胞肥大
		52 週間	0、3、10、30	30mg/kg/ 日	30mg/kg/ 日群：骨性 ALP 上昇

媒体：0.25%ラウリル硫酸ナトリウム含有 2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース液

(3) 遺伝毒性試験

エルトロンボパグの遊離酸は、細菌を用いる復帰突然変異試験において、2500μg/plate（溶解限界）まで遺伝子突然変異を誘発しなかった。また *in vivo* 試験（骨髓小核及び肝不定期 DNA 合成試験）において、500mg/kg/日（投与 2 時間後の血漿中濃度：131μg/mL）まで、染色体異常及び DNA 合成障害を誘発しなかった。マウスリンフォーマ TK 試験でエルトロンボパグ、エルトロンボパグの遊離酸及び 2-アミノエタノール（エルトロンボパグの対イオン）は 3 倍未満の突然変異発現頻度を示し、弱陽性と判定された。以上より、マウスリンフォーマ TK 試験で弱陽性を示したものの、いずれの *in vivo* 試験においても陰性であったことから、エルトロンボパグはヒトに対して遺伝毒性を示す危険性はないと考えられた。

(4) がん原性試験

マウス及びラットに、エルトロンボパグをそれぞれ 300 及び 40mg/kg/日まで 2 年間経口投与し、がん原性を評価した。マウスでは、300 及び 150/115mg/kg/ 日群は死亡によりそれぞれ投与 3 及び 64 週で投与を中止したため、がん原性の評価は行わなかった。75mg/kg/日まで有意又は特異的な腫瘍の発生は認められなかった。ラットでは、40mg/kg/日まで生存率に影響はみられず、有意又は特異的な腫瘍の発生も認められなかった。以上より、マウスでは 75mg/kg/日（591μg・hr/mL）まで、ラットでは 40mg/kg/日（677μg・hr/mL）まで、がん原性は認められないことが示された。

(5) 生殖発生毒性試験

雄ラットの受胎能に関する試験では、40mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の低値がみられたが、雄受胎能に悪影響はみられず、一般毒性及び雄受胎能に対する無毒性量はそれぞれ20及び40mg/kg/日と推定される。雌ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、60mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の低値、並びに胚死亡（着床前・後死亡率の高値）及び胎児体重の低値がみられ、雌親動物の一般毒性及び受胎能並びに初期胚発生に対する無毒性量はいずれも20mg/kg/日と推定される。

胚・胎児発生に関する試験では、ラット及びウサギともに催奇形性は認められなかった。ラットでは60mg/kg/日群に体重増加量及び摂餌量の低値、並びに胎児体重の低値及び頸肋（変異）の発現頻度の増加がみられ、ラットの母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はともに20mg/kg/日と推定される。

ウサギでは、150mg/kg/日群で死亡並びに体重増加量及び摂餌量の低値がみられたが、胚・胎児発生に対する悪影響は認められず、母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量はそれぞれ80及び150mg/kg/日と推定される。

ラットの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では、60mg/kg/日群に著しい毒性（自発運動低下、膻周囲赤色漿液、蒼白、体重増加量・摂餌量の低値及び死亡）がみられたため、分娩時付近で同群の投与を中止した。20mg/kg/日群ではF₀母動物の妊娠、分娩及び授乳に悪影響はみられず、F₁出生児の発育、発達、神経行動及び生殖機能にも影響は認められなかった。母動物及び次世代に対する無毒性量はともに20mg/kg/日と推定される。なお、授乳期のF₁出生児の血漿中に未変化体が検出された。

雌雄ラットに4日齢よりエルトロネボパグの15mg/kg/日までを、32日齢より40mg/kg/日を4週間反復経口投与した結果、幼若動物にエルトロネボパグに関連した悪影響は認められなかった。

生殖発生毒性試験一覧

試験種	動物種 / 系統	投与経路	投与期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
雄受胎能	SD ラット	経口	交配2週前より 42～46日間	0（媒体）、10、20、40	一般毒性：20 受胎能：40
雌受胎能、 初期胚発生	SD ラット	経口	交配2週前～妊娠6日	0（媒体）、10、20、60	一般毒性：20 受胎能：20 初期胚発生：20
胚・胎児発生	SD ラット	経口	妊娠6～17日	0（媒体）、10、20、60	母動物：20 胚・胎児発生：20
	NZW ウサギ	経口	妊娠7～19日	0（媒体）、30、80、150	母動物：80 胚・胎児発生：150
出生前・後発生	SD ラット	経口	妊娠6～20日	0（媒体）、10、20、60	母動物：20 次世代：20
幼若動物の毒性	SD ラット	経口	28日間（4～31日齢）	0（媒体）、1、5、15	15
	SD ラット	経口	32日間（32～63日齢）	0（媒体）、5、15、40	40

媒体：0.25%ラウリル硫酸ナトリウム含有2%ヒドロキシプロピルメチルセルロース液

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験

T細胞依存抗原である Keyhole limpet hemocyanin (KLH) への一次抗体反応に対する影響を評価したラットの免疫毒性試験において、エルトロノボパグを 40mg/kg/日 まで4週間経口投与しても、免疫機能に悪影響は認められなかった。また、ラット28週間及びイヌ52週間経口投与毒性試験の血液学的パラメータ、リンパ系器官重量及び病理組織学的検査において、高用量群においても、エルトロノボパグ投与による直接的な悪影響はみられず、免疫毒性は認められなかった。

以上より、患者にエルトロノボパグを投与しても免疫抑制が起きる危険性は低いことが示唆された。

2) 白内障に関する検討試験

6週齢及び26週齢マウスにエルトロノボパグ 150mg/kg/日 を約12週間反復経口投与したところ、6週齢マウスで、投与6～7週より臨床的に明らかな白内障がみられ、投与を中止しても回復せず進行した。しかし、26週齢マウスでは白内障は認められなかったことから、エルトロノボパグに起因した白内障の発現は週齢依存的であることが示唆された。6週齢マウスにエルトロノボパグ 150mg/kg/日 を環境光又は赤色光下で12週間反復経口投与したところ、赤色光下では環境光下に比べ白内障の発現が約2週間遅く、発現頻度は低く、また水晶体の組織学的変化の程度も軽かった。このことから、6週齢（若齢）マウスでは環境光が白内障の発現に関与する可能性が示唆された。エルトロノボパグの100及び150mg/kg/日 をそれぞれ有色マウス及びSDマウスに12週間経口投与し、投与後に約0.6 MED/日の紫外線（UV）を照射したところ、眼毒性はみられず、UV照射の有無による白内障発現率にも差は認められなかった。有色マウスでは白内障発現に対する感受性がアルビノマウスよりも高かったが、エルトロノボパグ関連物質はメラニンと結合しないと考えられていることから、この差はメラニンの有無に関連するものではなく、系統差によるものと考えられた。

以上より、白内障は投与量が多いほど早期に発症し、若年で感受性が高く、光は直接関与しないことが示唆された。

3) 腎毒性に関する試験

雌マウスにエルトロノボパグの250mg/kg/日 を11日間並びに150mg/kg/日 を4及び28週間（193日間）反復経口投与した結果、腎臓に軽微～軽度な尿細管変性／拡張が低頻度に認められた。150mg/kg/日 群では、更に自然発生的な慢性腎症に伴う変化と考えられる間質炎症細胞浸潤及び尿細管好塩基性変化の発現頻度の増加が認められた。150mg/kg/日 の28週間投与では、死亡例に尿細管変性・壊死がみられたが、生存例にはエルトロノボパグに起因すると考えられる腎臓の組織学的変化は認められなかった。

4) 光安全性に関する試験

Balb/c 3T3 線維芽細胞を用いるニュートラルレッド取込み（3T3 NRU）*in vitro* 光毒性試験において、エルトロノボパグは長波長紫外線（UV-A）照射で細胞毒性を示し（ $IC_{50}=0.543\mu\text{g/mL}$ ）、光毒性は陽性（PIF=18.06）であった。*in vivo* 光毒性試験として、SKH1-hr ヘアレスマウスを用いる皮膚光毒性試験、有色及びアルビノマウス及びラットを用いる眼毒性試験を実施したが、UV照射による光毒性は認められなかった。光遺伝毒性試験（チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いる染色体異常試験）では、強力なUV照射（ 700mJ/cm^2 ）によりエルトロノボパグは $15\mu\text{g/mL}$ 以上の濃度で陽性を示したが、より低いUV照射（ 350mJ/cm^2 ）では、約4倍高い濃度の $58.4\mu\text{g/mL}$ においても光染色体異常誘発能は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

X-1. 規制区分	製 剤：レボレード錠 12.5mg、25mg 劇薬、処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること 有効成分：エルトロンボパグ オラミン 劇薬															
X-2. 有効期間	3 年															
X-3. 包装状態での貯法	室温保存															
X-4. 取扱い上の注意	設定されていない															
X-5. 患者向け資料	患者向医薬品ガイド：なし くすりのしおり：あり															
X-6. 同一成分・同効薬	同一成分薬：なし 同 効 薬：ロミプロスチム															
X-7. 国際誕生年月日	2008 年 11 月 20 日（米国）															
X-8. 製造販売承認年月日 及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販 売開始年月日	製造販売承認年月日：2010 年 10 月 27 日 承認番号：レボレード錠 12.5mg：22200AMX00960000 レボレード錠 25mg：22200AMX00961000 薬価基準収載年月日：2010 年 12 月 10 日 販売開始年月日：2010 年 12 月 10 日															
X-9. 効能又は効果追加、 用法及び用量変更追 加等の年月日及びそ の内容	効能又は効果追加：2017 年 8 月 25 日（再生不良性貧血） 用法及び用量追加：2023 年 12 月 22 日 [再生不良性貧血、抗胸腺細胞免疫グ ロブリンで未治療の場合の小児（6 歳以上）に対する用法 及び用量] 2024 年 11 月 22 日 [慢性特発性血小板減少性紫斑病の小児 （1 歳以上）に対する用法及び用量]															
X-10. 再審査結果、再評 価結果公表年月日 及びその内容	慢性特発性血小板減少性紫斑病 再審査結果通知年月日：2022 年 6 月 24 日付（薬生薬審発 0624 第 1 号） 再審査結果：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する 法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。															
X-11. 再審査期間	慢性特発性血小板減少性紫斑病 10 年 2010 年 10 月 27 日～2020 年 10 月 26 日（希少疾病用医薬品） 再生不良性貧血 成人：10 年 2017 年 8 月 25 日～2027 年 8 月 24 日（希少疾病用医薬品） 小児用法及び用量の追加：6 年 1 日 2023 年 12 月 22 日～2029 年 12 月 22 日															
X-12. 投薬期間制限に関 する情報	本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。															
X-13. 各種コード	<table><tr><th>販 売 名</th><th>厚生労働省 薬価基準 収載医薬品 コード</th><th>個別医薬品 コード (YJ コード)</th><th>HOT (9 桁) 番号</th><th>レセプト 電算処理 コード</th></tr><tr><td>レボレード錠 12.5mg</td><td>3999028F1025</td><td>3999028F1025</td><td>120365302</td><td>622036501</td></tr><tr><td>レボレード錠 25mg</td><td>3999028F2021</td><td>3999028F2021</td><td>120366002</td><td>622036601</td></tr></table>	販 売 名	厚生労働省 薬価基準 収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト 電算処理 コード	レボレード錠 12.5mg	3999028F1025	3999028F1025	120365302	622036501	レボレード錠 25mg	3999028F2021	3999028F2021	120366002	622036601
販 売 名	厚生労働省 薬価基準 収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト 電算処理 コード												
レボレード錠 12.5mg	3999028F1025	3999028F1025	120365302	622036501												
レボレード錠 25mg	3999028F2021	3999028F2021	120366002	622036601												
X-14. 保険給付上の注意	該当資料なし															

XI. 文献

XI-1. 引用文献

- | | |
|---|------------|
| | 社内文献 No. |
| 1) 宮川義隆：臨床血液 2009; 50(10): 1434-1443 | [20152324] |
| 2) Nomura, S. et al.: Blood 2002; 100(2): 728-730 (PMID: 12091377) | [20152587] |
| 3) George, J.N. et al.: Blood 1996; 88(1): 3-40 (PMID: 8704187) | [20160039] |
| 4) British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force: Br. J. Haematol. 2003; 120(4): 574-596 (PMID: 12588344) | [20152352] |
| 5) 藤村欣吾ほか：厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 16 年度総括・分担研究報告書「血液凝固異常症に関する調査研究」(主任研究者 池田康夫). 2005, 13-26 | [20155812] |
| 6) 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：エルトロロンボパグ オラミン (小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病) | [20240168] |
| 7) Wire, M.B. et al.: Clin. Ther. 2012; 34(3): 699-709 (PMID: 22336488) | [20152652] |
| 8) Shida, Y. et al.: 臨床薬理 2011; 42(1): 11-20 | [20154538] |
| 9) 社内資料：国内第 I 相臨床試験 (TRA104603 試験, TRA 105580 試験) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.1.1, 2.7.2.2.1.2) | [20160020] |
| 10) Matthys, G. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 70(1): 24-33 (PMID: 20642544) | [20152499] |
| 11) Townsley, D.M. et al.: N. Engl. J. Med. 2017; 376(16): 1540-1550 (PMID: 28423296) | [20170498] |
| 12) Camitta, B.M.: Lancet 1988; 331(8580): 303-304 (PMID: 2893118) | [20170604] |
| 13) 社内資料：海外第 II 相臨床試験 (154 試験) (2017 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6-4.2.3) | [20170500] |
| 14) Desmond, R. et al.: Blood 2014; 123(12): 1818-1825 (PMID: 24345753) | [20170603] |
| 15) 社内資料：国内第 II / III 相臨床試験 (ETB115E1202 試験) (2017 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6-4.2.2) | [20170502] |
| 16) 社内資料：国内第 II / III 相臨床試験 (ETB115E1201 試験) (2017 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.6-4.2.1) | [20170501] |
| 17) 社内資料：国際共同第 II 相臨床試験 (ETB115G2201 試験) (2023 年 12 月 22 日承認、CTD2.5.4.2.2, 2.7.4.7 付録-Table7-3, 2.7.6.4.2.1) | [20230108] |
| 18) Tomiyama, Y. et al.: J. Thromb. Haemost. 2012; 10(5): 799-806 (PMID: 22409309) | [20152644] |
| 19) 社内資料：国内第 II / III 相臨床試験 (TRA108109 試験) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.3.3.2.1.1, 2.7.3.3.2.1.2, 2.7.4.2.1.1. 3.1.1) | [20155833] |
| 20) Cheng, G. et al.: Lancet 2011; 377(9763): 393-402 Department of Error: Lancet 2011; 377(9763): 382 (PMID: 20739054) | [20152366] |
| 21) 社内資料：海外第 III 相臨床試験 (TRA102537 試験; RAISE 試験) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.4.7 付録-表 2.7.4.7-5, 2.7.6-TRA102537 試験) | [20155835] |
| 22) Katsutani, S. et al.: Int. J. Hematol. 2013; 98(3): 323-330 (PMID: 23896965) | [20152700] |
| 23) 社内資料：国内第 III 相臨床試験 (TRA111433 試験) | [20155834] |
| 24) Saleh, M.N. et al.: Blood 2013; 121(3): 537-545 (PMID: 23169778) | [20152675] |

- 25) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験 (TRA105325 試験；〔20160360〕
EXTEND 試験) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.3.3.2.
2.4, 2.7.4.2.1.1.3.2.2)
- 26) Kaushansky, K. : J. Clin. Invest. 2005; 115(12): 3339- 〔20152353〕
3347 (PMID : 16322778)
- 27) Geddis, A.E. et al. : Cytokine Growth Factor Rev. 2002; 〔20152354〕
13(1): 61-73 (PMID : 11750880)
- 28) 宮川義隆ほか：血液フロンティア 2001; 11(5): 559-566 〔20153810〕
- 29) 加藤尚志ほか：臨床医 1999; 25(1): 70-74 〔20154487〕
- 30) Qian, H. et al. : Cell Stem Cell 2007; 1(6): 671-684 〔20170606〕
(PMID : 18371408)
- 31) Kaushansky, K. et al. : Exp. Hematol. 1996; 24(2): 265- 〔20170597〕
269 (PMID : 8641351)
- 32) Sun, H. et al.:Stem Cell Res. 2012; 9(2): 77-86 (PMID: 〔20170519〕
22683680)
- 33) Erickson-Miller, C.L. et al. : Stem Cells 2009; 27(2): 〔20152326〕
424-430 (PMID : 19038790)
- 34) Olnes, M.J. et al. : N. Engl. J. Med. 2012; 367(1): 11-19 〔20170602〕
(PMID : 22762314)
- 35) 横田 崇：日本臨床 2005; 63(増刊号 4): 187-192 〔20154221〕
- 36) 藤田直也ほか：実験医学 2004; 22(11): 1535-1542 〔20153874〕
- 37) 社内資料：巨核球系細胞株 (N2C-TPO 細胞) の増殖に及ぼ 〔20170503〕
す影響 (*in vitro*) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.1.1)
- 38) 社内資料：正常チンパンジーの血小板数に及ぼす影響 (2010 〔20170504〕
年 10 月 27 日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 39) Williams, D.D. et al. : Clin. Ther. 2009; 31(4): 764-776 〔20152327〕
(PMID : 19446149)
- 40) 社内資料：食事及び制酸剤の影響 (2010 年 10 月 27 日承認、〔20160025〕
CTD2.7.1.2.2, CTD2.7.1.2.3)
- 41) CYP に対する影響 (SB-497115/002 試験) (2010 年 10 月 〔20220521〕
27 日承認、CTD2.7.2.2.2.4.2)
- 42) Gibiansky, E. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011; 51(6): 〔20152522〕
842-856 (PMID : 20663993)
- 43) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2010 年 10 月 27 日承認、〔20160021〕
CTD2.7.2.3.2.1.2, 2.7.2.3.3)
- 44) 社内資料：代謝 (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.1, 〔20160022〕
2.7.2.2.2.1.5, 2.7.2.2.2.4.2)
- 45) Jenkins, J. et al. : Eur. J. Clin. Pharmacol. 2010; 66(1): 〔20152334〕
67-76 (PMID : 19756558)
- 46) 社内資料：排泄 (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.2.1.5) 〔20160023〕
- 47) Bauman, J.W. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2011; 51(5): 〔20152523〕
739-750 (PMID : 20663991)
- 48) 社内資料：腎障害又は肝障害患者における薬物動態 (2010 〔20160024〕
年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.2.3)
- 49) Wire, M.B. et al. : Clin. Pharmacol. Ther. 2018; 104(6): 〔20240134〕
1199-1207 (PMID : 29536526)
- 50) Allred, A.J. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 2011; 72(2): 〔20152521〕
321-329 (PMID : 21434975)
- 51) Wire, M.B. et al. : Antimicrob. Agents Chemother. 〔20152670〕
2012; 56(6): 2846-2851 (PMID : 22391553)
- 52) 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 〔20160747〕
作用 (201583 試験) (2017 年 8 月 25 日承認、CTD2.7.2-
2.1.1)
- 53) 社内資料：ロスバスタチンとの薬物相互作用 (TRA105120 〔20155838〕
試験) (2010 年 10 月 27 日承認、CTD2.7.2.2.2.4.3)
- 54) Erhardt, J.A. et al. : Exp. Hematol. 2009; 37(9): 1030- 〔20152344〕
1037 (PMID : 19631713)

- 55) Wun, T. et al. : Am. J. Hematol. 1997; 54(3): 225-232 [20160040]
(PMID : 9067502)
- 56) Tibbles, H.E. et al. : Biochem. Biophys. Res. Commun. [20152355]
2002; 292(4): 987-991 (PMID : 11944912)
- 57) Oda, A. et al. : Blood 1996; 87(11): 4664-4670 (PMID : [20152356]
8639835)

XI -2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

XII-1. 主な外国での発売状況

2024 年 7 月現在、レボレード錠は 100 カ国以上で承認されている。
なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

- 慢性特発性血小板減少性紫斑病
- 再生不良性貧血

6. 用法及び用量

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

通常、成人及び 1 歳以上の小児には、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。

〈再生不良性貧血〉

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、成人及び 12 歳以上の小児には、エルトロンボパグとして 75mg を 1 日 1 回、6 歳以上 12 歳未満の小児には、エルトロンボパグとして 37.5mg 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、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。

海外の承認内容については、各国の最新の添付文書を確認すること。

主要国における承認状況（2024 年 7 月時点）

国名	米国
販売名	PROMACTA
剤型・規格	錠剤：12.5mg、25mg、50mg、75mg 懸濁用剤：12.5mg、25mg
承認年月	25mg 錠、50mg 錠：2008 年 11 月 20 日、75mg 錠：2009 年 9 月 8 日、 12.5mg 錠：2011 年 10 月 20 日
効能又は効果	持続性又は慢性免疫性血小板減少症患者の血小板減少の治療 成人及び小児（1 歳以上）の、コルチコステロイド、免疫グロブリン又は脾臓摘出術に対する反応が不十分な持続性あるいは慢性免疫性血小板減少症（ITP）の治療に用いる。 C 型肝炎ウイルス感染症患者における血小板減少症の治療 インターフェロンを基本とした治療の開始及び継続を可能とするために、慢性 C 型肝炎患者における血小板減少症の治療に用いる。 重症再生不良性貧血の治療 成人及び小児（2 歳以上）の初発重症再生不良性貧血に対する標準的な免疫抑制療法との併用に用いる。免疫抑制療法に対する反応が不十分な重症再生不良性貧血の治療に用いる。
用法及び用量	持続性又は慢性免疫性血小板減少症患者 成人及び小児（6 歳以上）：50mg を 1 日 1 回投与で開始する。 東アジア / 東南アジア系の患者：25mg を 1 日 1 回に減量して開始する。 軽度、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B、C）のある患者：25mg を 1 日 1 回に減量して開始する。 東アジア / 東南アジア系で肝機能障害（Child-Pugh 分類 A、B、C）のある患者：12.5mg を 1 日 1 回に減量して投与することを検討すること。 小児（1 ～ 5 歳）：25mg を 1 日 1 回投与で開始する。 慢性 C 型肝炎による血小板減少 25mg を 1 日 1 回投与で開始する。

用法及び用量	重症再生不良性貧血 初発重症再生不良性貧血 標準的な免疫抑制療法と同時に開始すること。 12歳以上の患者：150mgを1日1回、6ヵ月間投与する。 小児（6～11歳以下）：75mgを1日1回、6ヵ月間投与する。 小児（2～5歳）：2.5mg/kgを1日1回、6ヵ月間投与する。 東アジア/東南アジア系あるいは軽度、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類A、B、C）の患者：上記の年齢別の用量を50%減量する。なお、投与開始時のALT及びASTが施設基準値の6倍を超える場合、施設基準値の5倍未満になるまで投与しないこと。 難治性重症再生不良性貧血 血液学的反応の達成・維持に必要な最低用量を投与すること。用量は血小板数に応じて調整する。血液学的反応を得るには通常150mgまでの増量が必要であり、本剤投与開始から16週間を要することがある。 50mgを1日1回投与で開始する。 東アジア/東南アジア系あるいは軽度、中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh分類A、B、C）のある患者：25mgを1日1回に減量して開始する。 空腹時又はカルシウム含量の低い食事（50mg以下）とともに服用すること。 他の薬剤（制酸剤等）、50mgを超えるカルシウムを含む食品（乳製品、カルシウム強化ジュース、特定の果物及び野菜等）や多価陽イオン（鉄、カルシウム、アルミニウム、マグネシウム、セレン、亜鉛など）を含有するサプリメントの服用前2時間以上又は服用後4時間以上間隔をあけて服用すること。 錠剤を割ったり、噛んだり、砕いたり、食物や液体に混ぜたりしないこと。 懸濁用剤は懸濁後直ちに投与すること。懸濁後30分以内に投与しなかった懸濁液は捨てること。 懸濁用剤は、水でのみ懸濁すること。懸濁に湯を使用しないこと。 飲み忘れた場合、次回服用時に1回分を服用すること。1日に複数回服用しないこと。
--------	--

（2023年3月改訂）

国名	欧州
販売名	Revolade
剤型・規格	フィルムコート錠：12.5mg、25mg、50mg、75mg 経口懸濁散剤：25mg
承認年月	2010年3月11日
効能又は効果	・診断から6ヵ月以上持続しており、他の治療法（副腎皮質ステロイド、免疫グロブリンなど）では効果がない、1歳以上の原発性免疫性血小板減少症（ITP） ・血小板減少症の程度がインターフェロンを基本とした最適な治療の開始を妨げている又は継続を制限する主な原因となっている、成人慢性C型肝炎ウイルス（HCV）感染症患者の血小板減少症の治療 ・過去の免疫抑制療法に難治性又は多数の前治療歴があり造血幹細胞移植が不適の成人後天性重症再生不良性貧血
用法及び用量	免疫性（原発性）血小板減少症患者 成人及び小児（6～17歳）：推奨開始用量は50mgを1日1回である。 東アジア/東南アジア系の患者：25mgを1日1回に減量して開始する。 小児（1～5歳）：推奨開始用量は25mgを1日1回である。 肝機能障害（Child-Pughスコア<5）のある患者：25mgを1日1回投与する。 肝機能障害（Child-Pughスコア≥5）のある患者：治療上の有益性が門脈血栓症のリスクを上回ると判断されない限り、投与しないこと。 慢性C型肝炎（HCV）関連血小板減少症 25mgを1日1回で開始する。東アジア/東南アジア系のHCV患者又は軽度の肝機能障害を有する患者に対する用量調節は不要である。 肝機能障害（Child-Pughスコア≤6）のある患者：25mgを1日1回投与する。 重症再生不良性貧血 50mgを1日1回で開始する。 東アジア/東南アジア系の患者：25mgを1日1回に減量して開始する。 7番染色体に異常が認められる患者：投与は推奨しない。 経口投与する。 制酸剤、乳製品（又は他のカルシウム含有食品）や多価陽イオン（鉄、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム、セレン、亜鉛など）を含有するサプリメントの服用前2時間以上又は服用後4時間以上間隔をあけて服用すること。 飲み忘れた場合、次回服用時に1回分を服用すること。1日1回を超えて服用しないこと。

（2023年9月改訂）

XII-2. 海外における臨床
支援情報

1) 妊婦等への投与に関する海外情報
本邦における本剤の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書や豪 ADEC 分類とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）	
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。胎児の血小板への影響は不明である。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。[9.4 参照]
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。動物試験（ラット）で乳汁中への移行が示唆されている。

出典	記載内容
米国添付文書 (2023 年 3 月)	8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Available data from a small number of published case reports and postmarketing experience with PROMACTA use in pregnant women are insufficient to assess any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. In animal reproduction and developmental toxicity studies, oral administration of eltrombopag to pregnant rats during organogenesis resulted in embryoletality and reduced fetal weights at maternally toxic doses. These effects were observed at doses resulting in exposures that were six times the human clinical exposure based on area under the curve (AUC) in patients with persistent or chronic ITP at 75 mg/day, and three times the AUC in patients with chronic hepatitis C at 100 mg/day (<i>see Data</i>). The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. 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 of miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. <u>Data</u> <u>Animal Data</u> In an early embryonic development study, female rats received oral eltrombopag at doses of 10, 20, or 60 mg/kg/day (0.8, 2, and 6 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC in patients with ITP at 75 mg/day and 0.3, 1, and 3 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC in patients with chronic hepatitis C at 100 mg/day). Increased pre- and post-implantation loss and reduced fetal weight were observed at the highest dose which also caused maternal toxicity. In an embryo-fetal development study eltrombopag was administered orally to pregnant rats during the period of organogenesis at doses of 10, 20, or 60 mg/kg/day (0.8, 2, and 6 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC in patients with ITP at 75 mg/day and 0.3, 1, and 3 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC in patients with chronic hepatitis C at 100 mg/day). Decreased fetal weights (6% to 7%) and a slight increase in the presence of cervical ribs were observed at the highest dose which also caused maternal toxicity. However, no evidence of major structural malformations was observed.

	In an embryo-fetal development study eltrombopag was administered orally to pregnant rabbits during the period of organogenesis at doses of 30, 80, or 150 mg/kg/day (0.04, 0.3, and 0.5 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC in patients with ITP at 75 mg/day and 0.02, 0.1, and 0.3 times, respectively, the human clinical exposure based on AUC in patients with chronic hepatitis C at 100 mg/day). No evidence of fetotoxicity, embryoletality, or teratogenicity was observed. In a pre- and post-natal developmental toxicity study in pregnant rats (F0), oral eltrombopag was administered from gestation Day 6 through lactation Day 20. No adverse effects on maternal reproductive function or on the development of the offspring (F1) were observed at doses up to 20 mg/kg/day (2 times the human clinical exposure based on AUC in patients with ITP at 75 mg/day and similar to the human clinical exposure based on AUC in patients with chronic hepatitis C at 100 mg/day). Eltrombopag was detected in the plasma of offspring (F1). The plasma concentrations in pups increased with dose following administration of drug to the F0 dams. 8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There are no data regarding the presence of eltrombopag or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. However, eltrombopag was detected in the pups of lactating rats 10 days postpartum suggesting the potential for transfer during lactation. Due to the potential for serious adverse reactions in a breastfed child from PROMACTA, breastfeeding is not recommended during treatment. 8.3 Females and Males of Reproductive Potential <u>Contraception</u> Based on animal reproduction studies, PROMACTA can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Sexually-active females of reproductive potential should use effective contraception (methods that result in less than 1% pregnancy rates) when using PROMACTA during treatment and for at least 7 days after stopping treatment with PROMACTA.
--	--

	分類
オーストラリアの分類 (Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B3 (2022 年 7 月)

<参考>オーストラリアの分類の概要 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における本剤の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意（抜粋）

9.7 小児等

〈慢性特発性血小板減少性紫斑病〉

9.7.1 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。

〈再生不良性貧血〉

9.7.2 免疫抑制療法で未治療の低出生体重児、新生児、乳児又は6歳未満の幼児を対象とした臨床試験は実施していない。既存治療で効果不十分の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[17.1.6 参照]

出典	記載内容
米国添付文書 (2023年3月改訂)	小児の効能及び効果、用法及び用量については、「XII-1. 主な外国での発売状況」の項参照 8.4 Pediatric Use The safety and efficacy of PROMACTA have been established in pediatric patients 1 year and older with persistent or chronic ITP and in pediatric patients 2 years and older with IST-naïve severe aplastic anemia (in combination with h-ATG and cyclosporine). Safety and efficacy in pediatric patients below the age of 1 year with ITP have not been established. Safety and efficacy in pediatric patients with thrombocytopenia associated with chronic hepatitis C and refractory severe aplastic anemia have not been established. The safety and efficacy of PROMACTA in pediatric patients 1 year and older with persistent or chronic ITP were evaluated in two double-blind, placebo-controlled trials [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1), <i>Clinical Studies</i> (14.1)]. The pharmacokinetics of eltrombopag have been evaluated in 168 pediatric patients 1 year and older with ITP dosed once daily [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. See <i>Dosage and Administration</i> (2.1) for dosing recommendations for pediatric patients 1 year and older. The safety and efficacy of PROMACTA in combination with h-ATG and cyclosporine for the first-line treatment of severe aplastic anemia in pediatric patients 2 years and older were evaluated in a single-arm, openlabel trial [see <i>Adverse Reactions</i> (6.1), <i>Clinical Studies</i> (14.3)]. A total of 26 pediatric patients (ages 2 to < 17 years) were evaluated; 12 children (aged 2 to < 12 years) and 14 adolescents (aged 12 to < 17). See <i>Dosage and Administration</i> (2.3) for dosing recommendations for pediatric patients 2 years and older. The safety and efficacy of PROMACTA in combination with h-ATG and cyclosporine in pediatric patients younger than 2 years for the first-line treatment of severe aplastic anemia have not yet been established. In patients 2 to 16 years of age, 69% of patients experienced serious adverse events compared to 42% in patients 17 years and older. Among the 12 patients who were 2 to 11 years of age in the PROMACTA D1-M6 cohort and reached the 6-month assessment or withdrew earlier, the complete response rate at Month 6 was 8% versus 46% in patients age 12 to 16 years and 50% in patients 17 years of age and older.

XIII. 備考

XIII-1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

個別に照会すること

照会先：表紙の「問い合わせ窓口」の項参照

XIII-2. その他の関連資料

該当資料なし

別紙

(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) 国内臨床試験

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（TRA108109 試験）における副作用の種類別発現状況一覧

本邦承認時までに認められた、臨床検査値異常を含む副作用を次に示す。

対象症例数	23 例
副作用発現症例数	11 例
副作用発現症例率	48%

副作用名	発現例数（発現率）
ALT 増加	2（9%）
疲労	2（9%）
血小板数増加	2（9%）
低カリウム血症	2（9%）
AST 増加	1（4%）
血中 CPK 減少	1（4%）
高マグネシウム血症	1（4%）
低リン酸血症	1（4%）
頭痛	1（4%）
一過性脳虚血発作	1（4%）
悪心	1（4%）
血中ビリルビン増加	1（4%）
関節痛	1（4%）
接触性皮膚炎	1（4%）

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（TRA111433 試験）における副作用の種類別発現状況一覧

最終報告時における副作用発現状況を次に示す。

対象症例数	19 例
副作用発現症例数	5 例
副作用発現症例率	26%

副作用名	発現例数（発現率）
白内障	2（11%）
胸痛	2（11%）
特発性血小板減少性紫斑病（ITP の悪化）	1（5%）
頭痛	1（5%）
不眠症	1（5%）

2) 海外臨床試験

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TRA102537 試験：RAISE 試験）における副作用の種類別発現状況一覧

治療期及び後観察期に発現した、臨床検査値異常を含む副作用を次に示す。

	プラセボ群	本剤群
対象症例数	61 例	135 例
副作用発現症例数	18 例	50 例
副作用発現症例率	30%	37%

副作用発現状況（治療期＋後観察期）

副作用名	プラセボ群（発現率）	本剤群（発現率）
感染症および寄生虫症		
咽頭炎	0（0%）	1（0.7%）
副鼻腔炎	0（0%）	1（0.7%）
口腔ヘルペス	0（0%）	1（0.7%）
神経系障害		
頭痛	5（8%）	15（11%）
浮動性めまい	2（3%）	1（0.7%）
錯感覚	0（0%）	3（2%）
感覚鈍麻	0（0%）	1（0.7%）
味覚異常	0（0%）	1（0.7%）
振戦	1（2%）	1（0.7%）
異常感覚	0（0%）	1（0.7%）
記憶障害	1（2%）	0（0%）
傾眠	0（0%）	1（0.7%）
胃腸障害		
下痢	0（0%）	4（3%）
悪心	0（0%）	6（4%）
上腹部痛	0（0%）	2（1%）
便秘	1（2%）	3（2%）
嘔吐	0（0%）	2（1%）
腹痛	0（0%）	1（0.7%）
消化不良	0（0%）	1（0.7%）
腹部膨満	1（2%）	1（0.7%）
口内乾燥	0（0%）	3（2%）
変色便	0（0%）	1（0.7%）
口内炎	1（2%）	0（0%）
呼気臭	1（2%）	0（0%）
舌痛	0（0%）	1（0.7%）
口腔内不快感	0（0%）	1（0.7%）
口腔内痛	1（2%）	0（0%）
膵炎	0（0%）	1（0.7%）
逆流性胃炎	1（2%）	0（0%）
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	0（0%）	2（1%）
筋肉痛	1（2%）	2（1%）
頸部痛	1（2%）	0（0%）
筋痙縮	1（2%）	1（0.7%）
眼障害		
白内障	3（5%）	5（4%）
視力低下	0（0%）	1（0.7%）
眼痛	0（0%）	1（0.7%）
眼乾燥	0（0%）	2（1%）
眼刺激	1（2%）	0（0%）
網膜出血	0（0%）	1（0.7%）
嚢下白内障	1（2%）	0（0%）
流涙増加	0（0%）	1（0.7%）
水晶体混濁	0（0%）	1（0.7%）
全身障害および投与局所様態		
疲労	1（2%）	2（1%）
無力症	0（0%）	1（0.7%）
熱感	0（0%）	2（1%）
創部炎症	0（0%）	1（0.7%）

副作用名	プラセボ群（発現率）	本剤群（発現率）
末梢冷感	1（2%）	0（0%）
異物感	0（0%）	1（0.7%）
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	0（0%）	2（1%）
発疹	0（0%）	2（1%）
多汗症	0（0%）	3（2%）
脱毛症	0（0%）	1（0.7%）
顔面腫脹	0（0%）	1（0.7%）
皮膚変色	1（2%）	0（0%）
蕁麻疹	0（0%）	1（0.7%）
冷汗	0（0%）	1（0.7%）
全身性そう痒症	0（0%）	1（0.7%）
皮膚剥脱	0（0%）	1（0.7%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
鼻出血	1（2%）	2（1%）
咳嗽	1（2%）	0（0%）
口腔咽頭痛	1（2%）	1（0.7%）
呼吸困難	1（2%）	0（0%）
肺塞栓症	0（0%）	1（0.7%）
口腔咽頭水疱形成	0（0%）	1（0.7%）
肺梗塞	0（0%）	1（0.7%）
副鼻腔障害	0（0%）	1（0.7%）
臨床検査		
ALT 増加	2（3%）	6（4%）
AST 増加	2（3%）	3（2%）
血中 ALP 増加	0（0%）	1（0.7%）
トランスアミナーゼ上昇	0（0%）	2（1%）
ヘモグロビン増加	0（0%）	2（1%）
血中アルブミン増加	0（0%）	1（0.7%）
血中クレアチニン増加	0（0%）	1（0.7%）
心拍数増加	1（2%）	0（0%）
肝酵素上昇	0（0%）	1（0.7%）
血液およびリンパ系障害		
血小板血症	0（0%）	1（0.7%）
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	1（2%）	0（0%）
代謝および栄養障害		
低カリウム血症	1（2%）	1（0.7%）
食欲不振	1（2%）	1（0.7%）
食欲減退	0（0%）	1（0.7%）
高尿酸血症	1（2%）	0（0%）
食欲亢進	1（2%）	0（0%）
血管障害		
高血圧	1（2%）	1（0.7%）
ほてり	0（0%）	1（0.7%）
深部静脈血栓症	0（0%）	1（0.7%）
表在性血栓性静脈炎	0（0%）	1（0.7%）
精神障害		
不安	1（2%）	0（0%）
睡眠障害	0（0%）	1（0.7%）
心臓障害		
頻脈	0（0%）	1（0.7%）
耳および迷路障害		
回転性めまい	0（0%）	1（0.7%）
肝胆道系障害		
肝機能異常	0（0%）	2（1%）
肝病変	0（0%）	1（0.7%）
高ビリルビン血症	0（0%）	1（0.7%）
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）		
直腸 S 字結腸癌	0（0%）	1（0.7%）

慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（TRA105325 試験：EXTEND 試験）における副作用の種類別発現状況一覧
データカットオフ時点（期間：治療期＋1 日）での副作用発現状況を次に示す。

対象症例数	207 例
副作用発現症例数	51 例
副作用発現症例率	25%

主な（全体で 2%以上）副作用発現状況（治療期＋1 日）

副作用名	発現例数（発現率）
頭痛	10（5%）
悪心	8（4%）
高ビリルビン血症 ^a	5（2%）
ALT 増加	5（2%）
疲労	5（2%）
AST 増加	4（2%）
下痢	4（2%）
斑状出血	4（2%）
そう痒症	4（2%）

a：「血中ビリルビン増加」も含む

別紙

(2) 再生不良性貧血患者を対象とした臨床試験

1) 国内臨床試験

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相臨床試験 (E1202 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

副作用 (治療期間中※¹ + 追跡期間中) ※² に認められた副作用を次に示す。

対象症例数	10 例
副作用発現症例数	5 例
副作用発現症例率	50%

副作用名	発現例数 (発現率)
胃腸障害	2 (20%)
悪心	2 (20%)
感染症および寄生虫症	1 (10%)
膿痂疹	1 (10%)
肺炎	1 (10%)
臨床検査	3 (30%)
血中ビリルビン増加	2 (20%)
血中 ALP 増加	1 (10%)
ALT (GPT) 増加	1 (10%)
アミラーゼ増加	1 (10%)
γ-GTP 増加	1 (10%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (30%)
筋肉痛	3 (30%)
神経系障害	1 (10%)
頭痛	1 (10%)
皮膚および皮下組織障害	1 (10%)
ざ瘡	1 (10%)
脂腺過形成	1 (10%)

※¹ 治療期間中：ATG 投与開始から本剤投与終了後 30 日目まで

※² 投与 52 週時点又は中止例はデータカットオフ時点 (中止例は本剤投与中止後の追跡期間中のデータ含む)
ただし、追跡期間中に副作用の発現なし

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相臨床試験 (E1201 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

副作用 (投与期間中※¹ + 追跡期間中) ※² に認められた副作用を次に示す。

対象症例数	21 例
副作用発現症例数	12 例
副作用発現症例率	57.1%

副作用名	発現例数 (発現率)
眼障害	1 (4.8%)
網膜出血	1 (4.8%)
胃腸障害	3 (14.3%)
腹痛	1 (4.8%)
胃食道逆流性疾患	1 (4.8%)
歯周病	1 (4.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (9.5%)
浮腫※ ³	1 (4.8%)
発熱	1 (4.8%)
肝胆道系障害	4 (19.0%)
肝機能異常	2 (9.5%)
高ビリルビン血症	2 (9.5%)
感染症および寄生虫症	1 (4.8%)
結膜炎	1 (4.8%)
臨床検査	4 (19.0%)
血中ビリルビン増加	2 (9.5%)
血中 ALP 増加	2 (9.5%)
ALT (GPT) 増加	1 (4.8%)
代謝および栄養障害	2 (9.5%)
高脂血症	1 (4.8%)
低リン酸血症	1 (4.8%)
神経系障害	2 (9.5%)
頭痛	1 (4.8%)
片頭痛	1 (4.8%)
皮膚および皮下組織障害	4 (19.0%)
発疹	2 (9.5%)
紫斑	1 (4.8%)
蕁麻疹	1 (4.8%)

※¹ 投与期間中：本剤投与開始から本剤投与終了後 30 日目まで

※² 投与 52 週時点又は中止例はデータカットオフ時点 (中止例は本剤投与中止後の追跡期間中のデータ含む)

※³ 追跡期間中に発現

注) 追跡期間 26 週時の染色体検査でトリソミー 8 が 1 例に検出されたが、本解析用データカットオフ後に副作用と判断されたため本データに含まれていない。

2) 国際共同臨床試験

免疫抑制療法で未治療の6歳以上の再生不良性貧血患者を対象とした国際共同第Ⅱ相臨床試験 (G2201 試験) における副作用の種類別発現状況一覧

	日本人	18歳未満	全体
対象症例数	5例	8例	36例
副作用発現症例数	4例	7例	30例
副作用発現症例率	80.0%	87.5%	83.3%
副作用発現症例率 (グレード3以上)	60.0%	62.5%	41.7%

副作用名	日本人 (発現率)		18歳未満 (発現率)		全体 (発現率)	
	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上	全グレード	グレード3以上
血液およびリンパ系障害	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
凝血異常	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
心不全	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
胃腸障害	2 (40.0%)	0	2 (25.0%)	0	5 (13.9%)	0
腹痛	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
消化不良	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
胃腸障害	0	0	0	0	2 (5.6%)	0
嘔吐	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (25.0%)	0	13 (36.1%)	3 (8.3%)
薬物性肝障害	0	0	0	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)
肝機能異常	0	0	1 (12.5%)	0	4 (11.1%)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (12.5%)	0	11 (30.6%)	2 (5.6%)
黄疸	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
感染症および寄生虫症	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	5 (13.9%)	4 (11.1%)
帯状疱疹	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
上咽頭炎	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
口腔感染	0	0	0	0	1 (2.8%)	1 (2.8%)
肺炎	0	0	0	0	2 (5.6%)	2 (5.6%)
臨床検査	4 (80.0%)	2 (40.0%)	6 (75.0%)	3 (37.5%)	19 (52.8%)	10 (27.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (40.0%)	1 (20.0%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	11 (30.6%)	5 (13.9%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	2 (5.6%)	0
抱合ビリルビン増加	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (5.6%)	1 (2.8%)
血中ビリルビン増加	0	0	0	0	6 (16.7%)	2 (5.6%)
血中クレアチニン増加	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	7 (19.4%)	2 (5.6%)
リパーゼ増加	1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (12.5%)	1 (2.8%)	1 (2.8%)
肝機能検査値上昇	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
総胆汁酸増加	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
代謝および栄養障害	1 (20.0%)	0	3 (37.5%)	1 (12.5%)	9 (25.0%)	1 (2.8%)
食欲減退	0	0	0	0	2 (5.6%)	0
高血糖	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
高トリグリセリド血症	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
高尿酸血症	0	0	2 (25.0%)	1 (12.5%)	4 (11.1%)	1 (2.8%)
低アルブミン血症	0	0	1 (12.5%)	0	2 (5.6%)	0
低カリウム血症	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
低マグネシウム血症	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
四肢痛	1 (20.0%)	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
浮動性めまい	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
筋痙攣	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
腎および尿路障害	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
蛋白尿	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
乳房過形成	0	0	0	0	1 (2.8%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0
黄色皮膚	0	0	1 (12.5%)	0	1 (2.8%)	0

(3) 慢性特発性血小板減少性紫斑病患者を対象とした使用成績調査における副作用の種類別発現状況一覧

対象症例数	2,019 例
副作用発現症例数	497 例
副作用発現症例率	24.62%

副作用名	発現例数 (発現率)
感染症および寄生虫症	6 (0.30%)
肺炎	2 (0.10%)
上咽頭炎	1 (0.05%)
咽頭炎	1 (0.05%)
带状疱疹	1 (0.05%)
胃腸炎	1 (0.05%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	8 (0.40%)
リンパ腫	2 (0.10%)
骨髄線維症	3 (0.15%)
結腸癌	1 (0.05%)
骨髄異形成症候群	1 (0.05%)
神経芽腫	1 (0.05%)
骨髄転移	1 (0.05%)
血液およびリンパ系障害	41 (2.03%)
貧血	20 (0.99%)
鉄欠乏性貧血	1 (0.05%)
血小板増加症	10 (0.50%)
播種性血管内凝固	2 (0.10%)
免疫性血小板減少症	1 (0.05%)
出血性素因	1 (0.05%)
再生不良性貧血	1 (0.05%)
溶血性貧血	1 (0.05%)
血栓性微小血管症	1 (0.05%)
エヴァンズ症候群	1 (0.05%)
赤血球増加症	1 (0.05%)
血液障害	1 (0.05%)
免疫系障害	1 (0.05%)
金属アレルギー	1 (0.05%)
内分泌障害	3 (0.15%)
バセドウ病	2 (0.10%)
甲状腺機能低下症	1 (0.05%)
代謝および栄養障害	16 (0.79%)
食欲減退	7 (0.35%)
低カリウム血症	4 (0.20%)
糖尿病	1 (0.05%)
低アルブミン血症	1 (0.05%)
低ナトリウム血症	2 (0.10%)
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.05%)
精神障害	5 (0.25%)
不眠症	2 (0.10%)
うつ病	1 (0.05%)
自殺企図	1 (0.05%)
幻聴	1 (0.05%)
気分変化	1 (0.05%)
統合失調症	1 (0.05%)

副作用名	発現例数（発現率）
神経系障害	76（3.76%）
頭痛	40（1.98%）
脳梗塞	21（1.04%）
脳出血	1（0.05%）
浮動性めまい	2（0.10%）
感覚鈍麻	5（0.25%）
味覚障害	1（0.05%）
意識変容状態	1（0.05%）
頸動脈血栓症	1（0.05%）
大脳動脈血栓症	1（0.05%）
大脳静脈血栓症	1（0.05%）
血栓性脳梗塞	1（0.05%）
味覚不全	1（0.05%）
第3脳神経麻痺	1（0.05%）
片頭痛	1（0.05%）
大脳静脈洞血栓症	1（0.05%）
眼障害	3（0.15%）
白内障	1（0.05%）
霧視	1（0.05%）
網膜動脈閉塞	1（0.05%）
心臓障害	9（0.45%）
慢性心不全	1（0.05%）
急性心不全	1（0.05%）
動悸	1（0.05%）
心筋梗塞	2（0.10%）
心筋虚血	1（0.05%）
急性心筋梗塞	1（0.05%）
完全房室ブロック	1（0.05%）
急性冠動脈症候群	1（0.05%）
不安定狭心症	1（0.05%）
頻脈	1（0.05%）
心室性期外収縮	1（0.05%）
血管障害	52（2.58%）
深部静脈血栓症	29（1.44%）
高血圧	3（0.15%）
四肢静脈血栓症	8（0.40%）
血栓症	3（0.15%）
ほてり	2（0.10%）
動脈閉塞性疾患	2（0.10%）
出血性梗塞	1（0.05%）
低血圧	1（0.05%）
静脈血栓症	1（0.05%）
塞栓症	1（0.05%）
末梢動脈閉塞性疾患	1（0.05%）
末梢冷感	1（0.05%）
レイノー現象	1（0.05%）
末梢動脈閉塞	1（0.05%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	35（1.73%）
上気道の炎症	1（0.05%）
肺塞栓症	20（0.99%）
間質性肺疾患	2（0.10%）
喘息	1（0.05%）
呼吸不全	2（0.10%）
呼吸困難	1（0.05%）
肺動脈血栓症	2（0.10%）
肺梗塞	2（0.10%）
肺血栓症	2（0.10%）
胸膜炎	1（0.05%）
肺静脈血栓症	1（0.05%）
慢性気管支炎	1（0.05%）
咽喉刺激感	1（0.05%）

副作用名	発現例数（発現率）
胃腸障害	42（2.08%）
下痢	12（0.59%）
悪心	15（0.74%）
胃腸出血	1（0.05%）
便秘	1（0.05%）
腹痛	4（0.20%）
嘔吐	2（0.10%）
腹部不快感	4（0.20%）
腸炎	1（0.05%）
腹水	2（0.10%）
腹部膨満	1（0.05%）
慢性胃炎	1（0.05%）
虚血性大腸炎	1（0.05%）
腸間膜静脈血栓症	1（0.05%）
舌痛	1（0.05%）
痔炎	1（0.05%）
肝胆道系障害	126（6.24%）
肝機能異常	87（4.31%）
肝障害	35（1.73%）
門脈血栓症	3（0.15%）
高ビリルビン血症	1（0.05%）
黄疸	1（0.05%）
皮膚および皮下組織障害	45（2.23%）
発疹	20（0.99%）
そう痒症	10（0.50%）
湿疹	1（0.05%）
蕁麻疹	3（0.15%）
紫斑	1（0.05%）
皮下出血	1（0.05%）
点状出血	1（0.05%）
薬疹	3（0.15%）
脱毛症	2（0.10%）
紅斑	2（0.10%）
そう痒性皮疹	2（0.10%）
皮膚炎	1（0.05%）
光線過敏性反応	1（0.05%）
痒疹	1（0.05%）
筋骨格系および結合組織障害	29（1.44%）
筋肉痛	12（0.59%）
関節痛	6（0.30%）
四肢痛	6（0.30%）
背部痛	1（0.05%）
筋骨格硬直	2（0.10%）
筋肉内出血	1（0.05%）
筋力低下	1（0.05%）
筋痙縮	1（0.05%）
運動性低下	1（0.05%）
筋固縮	1（0.05%）
筋骨格痛	1（0.05%）
腎および尿路障害	11（0.54%）
腎機能障害	7（0.35%）
腎障害	4（0.20%）
生殖系および乳房障害	1（0.05%）
月経過多	1（0.05%）

副作用名	発現例数（発現率）
一般・全身障害および投与部位の状態	47（2.33%）
発熱	4（0.20%）
倦怠感	25（1.24%）
末梢性浮腫	7（0.35%）
疼痛	1（0.05%）
浮腫	4（0.20%）
多臓器機能不全症候群	1（0.05%）
疲労	5（0.25%）
突然死	1（0.05%）
胸部不快感	2（0.10%）
無力症	1（0.05%）
異常感	2（0.10%）
顔面浮腫	1（0.05%）
臨床検査	113（5.60%）
白血球数増加	10（0.50%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	20（0.99%）
血中乳酸脱水素酵素増加	17（0.84%）
血小板数増加	30（1.49%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	15（0.74%）
血小板数減少	4（0.20%）
白血球数減少	7（0.35%）
ヘモグロビン減少	3（0.15%）
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	8（0.40%）
血中ビリルビン増加	9（0.45%）
血中アルカリホスファターゼ増加	6（0.30%）
血中尿素増加	2（0.10%）
好中球数減少	3（0.15%）
肝機能検査異常	2（0.10%）
赤芽球数増加	2（0.10%）
体重減少	2（0.10%）
肝酵素上昇	1（0.05%）
血中クロール増加	1（0.05%）
血圧低下	1（0.05%）
好酸球数増加	1（0.05%）
フィブリンDダイマー増加	1（0.05%）
尿中ブドウ糖陽性	1（0.05%）
心拍数増加	1（0.05%）
血小板形態異常	1（0.05%）
レチクリン増加	1（0.05%）
トロンビン・アンチトロンビンⅢ複合体増加	1（0.05%）
変形赤血球陽性	1（0.05%）
赤血球形態異常	1（0.05%）
凝固検査異常	1（0.05%）
傷害、中毒および処置合併症	4（0.20%）
硬膜下血腫	1（0.05%）
手骨折	1（0.05%）
シャント閉塞	1（0.05%）
各種物質毒性	1（0.05%）

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